

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 909 234**

51 Int. Cl.:

**C07D 473/16** (2006.01)  
**A61K 31/522** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 39/395** (2006.01)  
**A61K 45/00** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2017 PCT/JP2017/045786**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018 WO18117177**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2017 E 17884715 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.02.2022 EP 3560926**

54 Título: **Compuestos de 6-amino-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona como inhibidores de Brk**

30 Prioridad:

**21.12.2016 JP 2016247440**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.05.2022**

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

**YAMAMOTO, SHINGO;  
KURONO, MASAKUNI;  
YOSHIDA, ATSUSHI y  
HOTTA, SHINGO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 909 234 T3

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

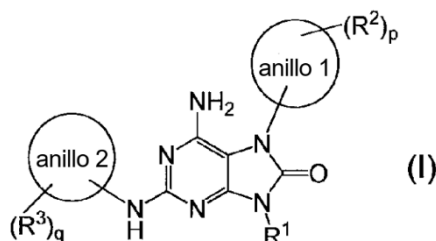
## DESCRIPCIÓN

Compuestos de 6-amino-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona como inhibidores de Brk

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto inhibidor de Brk, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo y a un medicamento que comprende el mismo como principio activo. De manera específica, la presente invención se refiere a un compuesto inhibidor de Brk representado por la fórmula general (I) a continuación:

10



15

(en donde, todos los símbolos tienen los mismos significados que se describen a continuación), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, (en lo sucesivo en el presente documento, denominado el compuesto de la presente invención) y a un medicamento que comprende el mismo como ingrediente activo.

**Técnica anterior**

20

La Brk (cinasa de tumor de mama) también se denomina PTK6 (proteína tirosina cinasa 6) y es una tirosina cinasa no receptora que pertenece a la familia de la cinasas FRK (cinasa relacionada a Fyn)/PTK6 que son tirosina cinasas. La Brk está codificada por 451 aminoácidos. La Brk se identificó en primer lugar a partir de melanocitos normales humanos e, inmediatamente después de esto, la Brk se identificó en el cáncer de mama. La Brk se expresa abundantemente en muchos tumores que incluyen cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer escamocelular oral, cáncer escamocelular de cabeza y cuello, melanoma, linfoma de linfocitos B y linfoma de linfocitos T. En particular, la Brk es un mal factor de pronóstico en el cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer nasofaríngeo y cáncer de pulmón no microcítico. Además, se cree que la Brk desempeña funciones importantes en la tumorigénesis tales como promoción de la proliferación, migración en invasión de las células cancerosas y evitación de la muerte celular (véase la bibliografía no de patente 1 a 7).

25

Por consiguiente, se cree que un compuesto que inhibe la activación de la Brk es útil para tratar diversos tipos de cáncer.

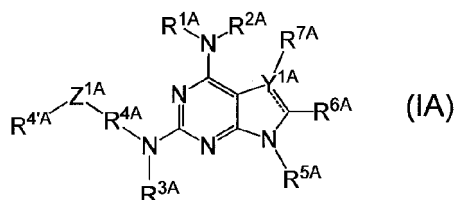
30

Por otro lado, en la bibliografía de patente 1 se ha descrito que se usa un compuesto de la fórmula (IA) a continuación o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar enfermedades relacionadas con Syk y/o JAK tales como enfermedad cardíaca, enfermedad inflamatoria, enfermedad relacionada con el sistema inmunológico y trastorno de proliferación celular.

35

La fórmula general (IA) es como sigue:

40



(en donde:

45

Y<sup>1A</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en N, CH y C;  
Z<sup>1A</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)-, -SO<sub>2</sub>- y -CO- y similares;

R<sup>1A</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-8</sub> que puede estar sustituido con hidrógeno y sustituyentes y similares;

R<sup>2A</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-8</sub> y similares;

R<sup>3A</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-8</sub> y similares;

50

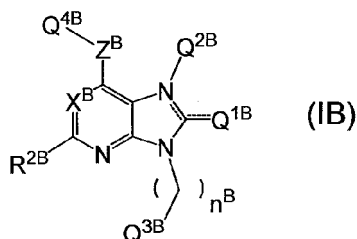
R<sup>4A</sup> se selecciona entre arilo y similares que pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre alcoxi C<sub>1-8</sub>, amino, alquilcarbonilo C<sub>1-8</sub> y aminocarbonilalcoxi C<sub>1-8</sub>;

R<sup>7A</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-8</sub> y similares;

R<sup>5A</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y similares;  
 R<sup>6A</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, halo hidroxilo y oxo;  
 R<sup>7A</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, halo y arilo y similares, cada uno de arilo y heteroarilo puede estar sustituido con halo, alquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, ciano, amino, hidroxilo, heteroarilo; y la línea discontinua indica un doble enlace o un enlace sencillo (la definición de los grupos se extrae parcialmente)).

Además, en la bibliografía de patente 2 se ha descrito que un compuesto de la fórmula (IB) siguiente es agonista del receptor tipo Toll y estos compuestos se usan para tratar enfermedades autoinmunitarias, cáncer y similares.

La fórmula general (IB) es como sigue:



(en donde:

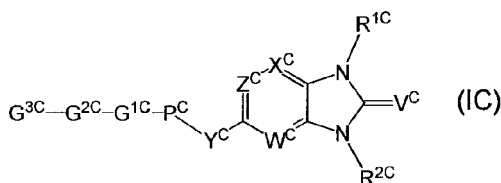
XB es nitrógeno o CR<sup>8B</sup>;  
 y la línea discontinua indica cualquier doble enlace;  
 cuando

C = Q<sup>1B</sup>

es doble enlace, Q<sup>1B</sup> es oxígeno o azufre;  
 Z<sup>B</sup> es oxígeno o azufre o NY<sup>5B</sup>, Y<sup>5B</sup> es hidrógeno o alquilo y similares;  
 Q<sup>2B</sup> es arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir y similares;  
 Q<sup>4B</sup> es hidrógeno y similares;  
 R<sup>2B</sup> es hidrógeno, alquilo o NY<sup>6B</sup>Y<sup>7B</sup>, cada uno de Y<sup>6B</sup> e Y<sup>7B</sup> es independientemente hidrógeno o arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir y similares (la definición de los grupos se extrae parcialmente)).

Además, en la bibliografía de patente 3 se ha descrito que un compuesto de la fórmula (IC) a continuación es inhibidor de p38 y estos compuestos se usan para tratar enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias y similares.

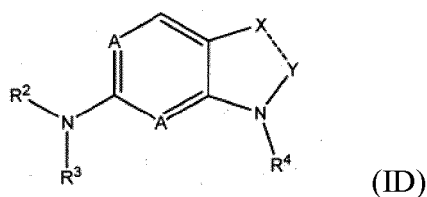
La fórmula general (IC) es como sigue:



(en donde:

V<sup>C</sup> es oxígeno o azufre;  
 X<sup>C</sup>, W<sup>C</sup> y Z<sup>C</sup> son, cada una de manera independiente, C(R<sup>4c</sup>) y nitrógeno, pero al menos uno de X<sup>C</sup>, W<sup>C</sup> y Z<sup>C</sup> es nitrógeno;  
 Y<sup>C</sup> es un enlace, -O- o -NH- y similares;  
 R<sup>1C</sup> arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido y similares;  
 R<sup>2C</sup> es hidrógeno, acilo, alquilo o heterocicloalquilo y similares;  
 R<sup>4C</sup> es hidrógeno, acilo, alquilo, alquilamino o amino y similares;  
 P<sup>C</sup> arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, que puede estar sustituido con;  
 cada uno de G<sup>1C</sup> y G<sup>2C</sup> representa independientemente un enlace, alquilo, -C(O)- o -SO<sub>2</sub>- y similares;  
 G<sup>3C</sup> es hidrógeno o acilo y similares (la definición de los grupos se extrae parcialmente).

En la bibliografía no de patente 8 se ha descrito que las imidazo[1,2-a]pirazin-8-aminas sustituidas pueden actuar como inhibidores de Brk. Además, en la bibliografía de patente 4 se ha descrito que un compuesto de la fórmula (ID) a continuación es un inhibidor de proteína cinasa y estos compuestos son útiles para tratar trastornos asociados con proteína cinasa tales como cáncer. La fórmula general (ID) es como sigue:



(en donde:

- 5 la línea discontinua indica un enlace sencillo o doble;  
 A es N o CR<sup>5</sup>, en donde R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona, de manera independiente, entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>  
 10 sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido;  
 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;  
 cuando el enlace entre X e Y es un enlace sencillo, X es CR<sup>9</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup> o C=O e Y es CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> o C=O;  
 cuando el enlace entre X e Y es un doble enlace, X es N o CR<sup>11</sup> e Y es CR<sup>12</sup>;  
 15 en donde cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona, de manera independiente, entre el grupo que consiste en arilo, arilo  
 sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, alquilo  
 sustituido, cicloalquilo sustituido y heterociclilo sustituido;  
 R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;  
 cada uno de R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> es, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;  
 20 cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en halo, hidrógeno, alquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, CN, C=NOH, C=NOCH<sub>3</sub>, C(O)H, C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo,  
 heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo  
 sustituido, -BNR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -BOR<sup>13</sup>, -BC(O)R<sup>13</sup>, -BC(O)OR<sup>13</sup>, -BC(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; en donde B es un enlace, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o  
 25 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ramificado; en donde cada uno de R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> se selecciona, de manera independiente, entre el grupo  
 que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido,  
 cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido).

### Lista de citas

#### 30 Bibliografías de patentes

- Bibliografía de patente 1: Documento WO 2009/131687 A  
 Bibliografía de patente 2: Documento WO 2007/142755 A  
 Bibliografía de patente 3: Documento WO 2007/015877 A  
 35 Bibliografía de patente 4: Documento WO 2007/140222 A

#### Bibliografía no de patentes

- Bibliografía no de patente 1: Breast Cancer-Current and Alternative Therapeutic Modalities, páginas 413-434, 2011  
 40 Bibliografía no de patente 2: Biochimica et Biophysica Acta, vol. 1806, páginas 66-73, 2010  
 Bibliografía no de patente 3: Cell Cycle, vol. 8, páginas 2728-2732, 2009  
 Bibliografía no de patente 4: Cancer Research, vol. 73, páginas 5810-5820, 2013  
 Bibliografía no de patente 5: Cancer Research, vol. 73, páginas 5426-5437, 2013  
 Bibliografía no de patente 6: OncoTargets and Therapy, vol. 6, páginas 183-188, 2013  
 45 Bibliografía no de patente 7: Journal of Translational Medicine, vol. 11, 59, 2013  
 Bibliografía no de patente 8: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 21, páginas 5870-5875, 2011

### Sumario de la invención

#### 50 Problemas técnicos

Un objetivo de la presente invención es encontrar un compuesto útil como agente terapéutico para las enfermedades relacionadas con Brk, en particular diversas enfermedades de cáncer, creando un compuesto que tiene actividad inhibidora sobre Brk.

55

#### Soluciones a los problemas

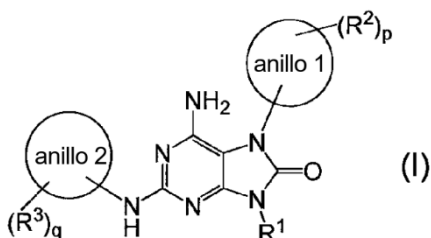
Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos para encontrar un compuesto que tiene actividad inhibidora sobre Brk para conseguir el objetivo descrito anteriormente. Como resultado, los presentes inventores han encontrado un compuesto representado por la fórmula general (I) descrita a continuación y han completado la presente

60

invención.

En otras palabras, la presente invención se refiere a los siguientes:

5 [1] Un compuesto representado por la fórmula general (I):



(en donde:

10 cada uno del anillo 1 y el anillo 2 representa, de manera independiente, un carbociclo C<sub>5-10</sub> o un heterociclo de 5 a 10 miembros;

R<sup>1</sup> representa un alquilo C<sub>1-4</sub>, un alquenoilo C<sub>2-4</sub>, un alquinilo C<sub>2-4</sub>, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, dichos alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenoilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros pueden estar sustituidos con 1-5 halógenos o un grupo hidroxilo,

15 R<sup>2</sup> representa un halógeno, un alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>4</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> o un oxo, dicho alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar sustituido con 1-5 halógenos,

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-4</sub> o un anillo de benceno, dicho alquilo C<sub>1-4</sub> alquilo o anillo de benceno puede estar sustituido con 1-5 halógenos;

20 cada uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representa, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> representa un halógeno, un alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, COR<sup>11</sup>, un anillo de benceno, un heterociclo de 4 a 6 miembros o un oxo, dicho alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan entre el grupo que consiste en un halógeno, un grupo hidroxilo, un heterociclo de 4 a 6 miembros y CONR<sup>12</sup> R<sup>13</sup>;

25 R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub>, dicho alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar sustituido con 1-5 halógenos o NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representa, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-4</sub> o acetilo;

R<sup>10</sup> representa un alquilo C<sub>1-4</sub> o NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>;

30 R<sup>11</sup> representa un grupo hidroxilo, un alquilo C<sub>1-4</sub>, NR<sup>18</sup>R<sup>13</sup> o un heterociclo de 4 a 6 miembros, dicho heterociclo de 4 a 6 miembros puede estar sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan entre el grupo que consiste en un halógeno, un grupo hidroxilo y un alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> representa, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub>;

35 cada uno de R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> representa, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-4</sub> o un heterociclo de 4 a 6 miembros, dicho alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar sustituido con 1-5 grupos hidroxilo, un alcoxi C<sub>1-3</sub> o NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>;

cada uno de R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> representa, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub>;

p representa un número entero de 0 a 7;

q representa un número entero de 0 a 7;

40 con la condición de que cuando cada uno de p y q representa un número entero de 2 o más, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser cada uno, de manera independiente, iguales o diferentes);

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo;

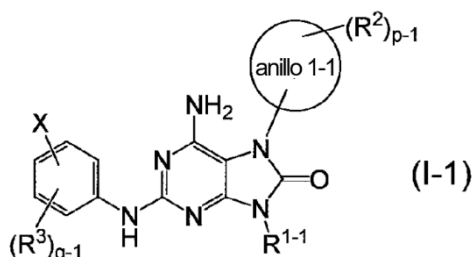
45 [2] El compuesto de acuerdo con el punto [1] anterior, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, en donde R<sup>1</sup> es isopropilo, *tert*-butilo, isobutilo, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido con 1-5 halógenos o un grupo hidroxilo;

[3] El compuesto de acuerdo con los puntos [1] o [2] anteriores, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, en donde el anillo 1 es un heterociclo aromático bicíclico que contiene nitrógeno, de 9 a 10 miembros;

50 [4] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos [1] a [3] anteriores, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, en donde el anillo 2 es un anillo de benceno;

[5] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos [1] a [4] anteriores, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, en donde q es un número entero de 1 o más, R<sup>3</sup> es al menos un halógeno, un alcoxi C<sub>1-3</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o COR<sup>11</sup>;

55 [6] El compuesto de acuerdo con el punto [1] anterior, que está representado por la fórmula general (I-1):

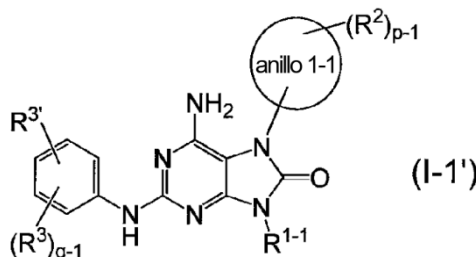


(en donde, el anillo 1-1 representa un anillo indol o un anillo indazol, R<sup>1-1</sup> representa isopropilo, *terc*-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorociclopentilo, oxetanilo o tetrahidrofuranilo,

X representa un halógeno, p-1 representa un número entero de 0 a 6, q-1 representa un número entero de 0 a 4, los otros símbolos representan los mismos significados que los símbolos establecidos en el punto [1] anterior);

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo;

[7] El compuesto de acuerdo con el punto [1] anterior, que está representado por la fórmula general (I-1'):



(en donde, R<sup>3'</sup> representa SO<sub>2</sub> R<sup>10</sup> o COR<sup>11</sup>, los otros símbolos representan los mismos significados que los símbolos establecidos en el punto [1] o [6] anterior);

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo;

[8] Un compuesto de acuerdo con el punto [1] anterior, que es:

- (1) 6-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- (2) 6-amino-7-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- (3) 6-amino-7-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- (4) 6-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-9-(2-metil-2-propanil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- (5) 2-[(4-acetil-2-fluorofenil)amino]-6-amino-7-(1H-indazol-4-il)-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- (6) 6-amino-9-ciclopentil-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7-(1H-indazol-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- (7) 6-amino-9-ciclobutil-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7-(1H-indazol-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- (8) 6-amino-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7-(1H-indazol-4-il)-9-(2-metil-2-propanil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- (9) 6-amino-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-9-isopropil-7-(7-metil-1H-indazol-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- (10) 6-amino-9-(3,3-difluorociclopentil)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7-(1H-indazol-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- (11) 6-amino-7-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-9-isopropil-2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- (12) 6-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-9-(2-metil-2-propanil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- (13) 6-amino-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7-(1H-indazol-6-il)-9-(tetrahidro-3-furanil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- (14) 6-amino-9-ciclopentil-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7-(3-hidroxifenil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- (15) 6-amino-2-[[2,3-difluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- (16) 6-amino-2-[[2,5-difluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
- (17) 6-amino-7-(3-amino-4-fluorofenil)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

8-ona;

(18) 6-amino-7-(1-benzofuran-5-il)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

(19) 6-amino-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-7-(1H-indazol-4-il)-9-(1,1,1-trifluoro-2-propanil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

(20) 6-amino-9-[(2S)-2-butanyl]-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

(21) 6-amino-7-(4-cloro-3-hidroxifenil)-9-(3,3-difluorociclopentil)-2-[[2-fluoro-4-(1-piperazinilcarbonil)fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

(22) 6-amino-7-(1H-indol-5-il)-9-isopropil-2-[[2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

(23) 6-amino-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]-7-(1H-indol-6-il)-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

(24) 4-[[6-amino-7-(1H-indol-5-il)-9-isopropil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;

(25) 6-amino-9-ciclopentil-7-(3-hidroxifenil)-2-[[4-[2-(1-pirrolidinil)etil]fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

(26) 4-[[6-amino-9-ciclopentil-7-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida;

(27) 4-[[6-amino-7-(4-cloro-3-hidroxifenil)-9-isopropil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-fluorobenzamida;

(28) 6-amino-9-ciclopentil-2-[[2-fluoro-4-(4-morfolinilcarbonil)fenil]amino]-7-(3-hidroxifenil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

(29) 4-[[6-amino-9-ciclopentil-7-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]benzamida;

(30) 6-amino-9-ciclopentil-7-(3-hidroxifenil)-2-[[4-(4-morfolinil)fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-8-ona;

(31) 4-[[6-amino-9-ciclopentil-7-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-3-fluoro-N-(2-hidroxi)etil]benzamida;

(32) 6-amino-2-[[2-fluoro-4-[(4-hidroxil-1-piperidinil)carbonil]fenil]amino]-7-(1H-indol-5-il)-9-(tetrahidro-3-furanil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

(33) 5-[[6-amino-7-(1H-indol-5-il)-9-isopropil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-N,N-dimetil-2-piridincarboxamida;

(34) 6-amino-7-(1H-indol-5-il)-9-isopropil-2-[[2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-il]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

(35) 6-amino-7-(1H-indol-5-il)-9-isopropil-2-[[1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

(36) 7-[[6-amino-7-(1H-indol-5-il)-9-isopropil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona o

(37) 4-[[6-amino-7-(1H-indol-5-il)-8-oxo-9-(tetrahidro-3-furanil)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-3-fluorobencenosulfonamida;

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo;

[9] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado o la fórmula general (I) de acuerdo con el punto [1] anterior, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo como principio activo;

[10] La composición de acuerdo con el punto [9] anterior, para su uso como inhibidor de Brk;

[11] Un compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con uno cualquiera de los puntos [1] a [8] anteriores, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo o una composición de acuerdo con el punto [9] anterior, para su uso para prevenir y/o tratar el cáncer;

[12] El compuesto o composición para su uso de acuerdo con el punto [11] anterior, en donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de intestino grueso, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, linfoma, tumor cerebral, glioma, adenoma hipofisario, melanoma maligno uveal, meningioma, timoma, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer duodenal, cáncer hepatocelular, cáncer de las vías biliares, cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas, cáncer de células renales, cáncer de la pelvis renal-ureteral, cáncer de vejiga, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer uterino, cáncer de vagina, cáncer vulvar, cáncer de piel, tumor óseo maligno, sarcoma de tejidos blandos, condrosarcoma, leucemia, síndrome mielodisplásico y mieloma múltiple;

[13] Un medicamento que comprende un compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con uno cualquiera de los puntos [1] a [8] anteriores, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, en combinación con al menos un tipo seleccionado entre un agente alquilante, un antimetabolito, un antibiótico contra el cáncer, una preparación de origen vegetal, una preparación hormonal, un compuesto de platino, un inmunomodulador, un inhibidor de la topoisomerasa, un modificador de la respuesta biológica, un inhibidor de cinasas, un inhibidor de puntos de control inmunitario, un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC), un inhibidor del proteasoma, un anticuerpo dirigido anti-CD20, un anticuerpo dirigido anti-HER2, un anticuerpo anti-EGFR y un anticuerpo anti-VEGF.

### Efectos ventajosos de la invención

El compuesto de la presente invención tiene actividad inhibidora de Brk y selectividad de cinasas y, por lo tanto, es un agente terapéutico con excelente seguridad para la enfermedades en las que la Brk implica, por ejemplo, cáncer.

**Descripción de las realizaciones**

La presente invención se describe con detalle en lo sucesivo en el presente documento.

5 En la presente invención, un "carbociclo C<sub>5-10</sub>" se refiere a un carbociclo C<sub>5-10</sub> saturado, monocíclico o bicíclico, un carbociclo C<sub>5-10</sub> insaturado, monocíclico o bicíclico y un carbociclo C<sub>5-10</sub> parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico y similares. Un "carbociclo C<sub>5-10</sub>" se refiere a, por ejemplo, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclononano, ciclodecano, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, cicloheptadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno y perhidronaftaleno y similares.

En la presente invención, un "heterociclo de 5 a 10 miembros" se refiere a un heterociclo de 5 a 10 miembros saturado, monocíclico o bicíclico, un heterociclo de 5 a 10 miembros insaturado, monocíclico o bicíclico y un heterociclo de 5 a 10 miembros parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico y similares. Un "heterociclo de 5 a 10 miembros" se refiere a, por ejemplo, un anillo de pirrolidina, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, piperidina, piperazina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzodioxol, benzoxatiol, cromeno, benzofurazano, benzotiadiazol, benzoxadiazol, benzotriazol, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, tetrahidrotriazolpirazina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, dioxolano, dioxano, dioxaindano, benzodioxano, tiocromano, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzoxatina, cromano, pirazolopirimidina, imidazopiridazina, imidazopiridina, pirrolopiridina, imidazopirazina, pirazolopiridina, imidazopiridina, triazolopiridina, benzopirano, ftalano, dihidrobenzoxazina, azaíndol y similares.

En la presente invención, un "grupo alquilo C<sub>1-4</sub>" se refiere a, por ejemplo, los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo e isobutilo.

En la presente invención, un "grupo alqueno C<sub>2-4</sub>" se refiere a, por ejemplo, los grupos vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo y similares.

En la presente invención, un "grupo alquínico C<sub>2-4</sub>" se refiere a, por ejemplo, los grupos etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo y similares.

En la presente invención, un "grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" se refiere a los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y ciclohexilo.

En la presente invención, "grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros" se refiere a grupo oxiranilo, tioranilo, aziridinilo, oxetanilo, tietanilo, azetidínulo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo y similares.

En la presente invención, un "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente invención, un "heterociclo de 4 a 6 miembros" se refiere a un heterociclo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros, un heterociclo monocíclico insaturado de 4 a 6 miembros y un heterociclo monocíclico parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros y similares. Un "heterociclo de 4 a 6 miembros" se refiere a, por ejemplo, anillos de

oxetano, tietano, azetidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, piperidina, piperazina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, pirano, tiofeno, tiopirano, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, tiadiazol, tiazina y tiadiazina y similares.

5

En la presente invención, un "grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>" se refiere a grupos metoxi, etoxi, n-propoxi e isopropoxi.

10

En la presente invención, un "heterociclo aromático bicíclico que contiene nitrógeno, de 9 a 10 miembros" se refiere a un anillo heterocíclico aromático bicíclico de 9 a 10 miembros que puede contener al menos un átomo de nitrógeno además de átomos de carbono y puede contener opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Un "heterociclo aromático bicíclico que contiene nitrógeno, de 9 a 10 miembros" se refiere a, por ejemplo, anillos de indol, indazol, benzotriazol, azaindol, pirazolopirimidina, benzoimidazol, benzotiazol, benzoxazol, benzoxadiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina y cinolina y similares.

15

20

En la presente invención, el anillo 1 es, preferentemente, un heterociclo aromático bicíclico que contiene nitrógeno, de 9 a 10 miembros, es más preferentemente un anillo de indol, indazol, benzotriazol, azaindol, pirazolopirimidina, benzoimidazol, benzotiazol, benzoxazol, benzoxadiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina o cinolina, es además preferentemente un de anillo indol, indazol, benzotriazol, azaindol, pirazolopirimidina, benzoimidazol, benzotiazol, benzoxazol, benzoxadiazol o benzotiadiazol se prefiere en especial un anillo de indol o indazol.

Y el anillo 1 es también preferentemente un anillo de benceno o benzofurano.

25

En la presente invención, el anillo 2 es preferentemente un anillo de benceno, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina, isoindolina o piridazina y es más preferentemente un anillo de benceno.

30

En la presente invención, R<sup>1</sup> es preferentemente grupo isopropilo, *terc*-butilo, isobutilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido con un halógeno o grupo hidroxilo, es más preferentemente grupo isopropilo, *terc*-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorociclopentilo, oxetanilo o tetrahidrofuranoilo, es además preferentemente grupo isopropilo, *terc*-butilo, ciclopentilo o difluorociclopentilo y se prefiere en especial grupo isopropilo o *terc*-butilo.

35

En la presente invención, R<sup>2</sup> es, preferentemente, un halógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, fenoxi, grupo hidroxilo, grupo amino u oxo y lo más preferible es un halógeno o grupo hidroxilo.

40

En la presente invención, R<sup>3</sup> es, preferentemente, un halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, SO<sub>2</sub> R<sup>10</sup> o COR<sup>11</sup>, y es más preferentemente un halógeno, SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup> o COR<sup>11</sup>. R<sup>3</sup> es además preferentemente un halógeno o R<sup>3</sup> es además preferentemente SO<sub>2</sub> R<sup>10</sup> o COR<sup>11</sup>.

45

En la presente invención, R<sup>4</sup> es preferentemente un átomo de hidrógeno, metilo, difluorometilo o anillo de benceno.

En la presente invención, cada uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es preferentemente, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, metilo o etilo y es, preferentemente, un átomo de hidrógeno.

En la presente invención, R<sup>7</sup> es preferentemente un átomo de hidrógeno, metilo, difluorometilo o dimetilaminometilo.

50

En la presente invención, cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es preferentemente, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o acetilo.

En la presente invención, R<sup>10</sup> es preferentemente un alquilo C<sub>1-4</sub>, dimetilamino, metilamino o amino, preferentemente es un alquilo C<sub>1-4</sub> y de manera especialmente preferida es un metilo.

55

En la presente invención, R<sup>11</sup> es, preferentemente, un grupo hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, amino, metilamino, dimetilamino, dimetilaminoetilamino(-NHCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), hidroxietilamino(-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), hidroxietilmetilamino(-NMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), metoxietilamino(-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), metoxietilmetilamino(-NMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 2-hidroxi-2-metilpropilamino(-NHCH<sub>2</sub>CMe(OH)(Me)), piperidina, piperazina, metilpiperazina, pirrolidina o azetidina, es más preferentemente un alquilo C<sub>1-4</sub> y es de manera especialmente preferida, metilo.

60

En la presente invención, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son cada uno preferentemente, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o metilo.

65

En la presente invención, cada uno de R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> es preferentemente, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, metilo, oxetano, dimetilaminoetil(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), hidroxietil(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), metoxietil(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 2-hidroxi-2-metilpropil(-CH<sub>2</sub>CMe(OH)(Me)).

En la presente invención, cada uno de  $R^{20}$  y  $R^{21}$  es preferentemente, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o metilo.

5 En la presente invención,  $p$  es preferentemente un número entero de 0 a 4 y es más preferentemente un número entero de 0 a 2.

En la presente invención,  $q$  es preferentemente un número entero de 0 a 4 y es más preferentemente un número entero de 0 a 3.

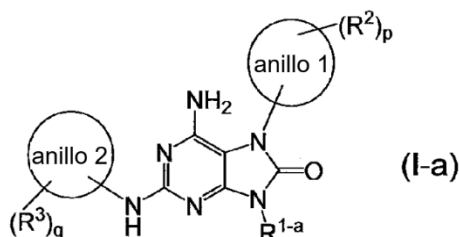
10 En la presente invención, un heterociclo aromático bicíclico que contiene nitrógeno, de 9 a 10 miembros, es preferentemente un anillo indol, indazol, benzotriazol, azaindol, pirazolopirimidina, benzoimidazol, benzotiazol, benzoxazol, benzoxadiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina o cinolina, es más preferentemente un anillo indol, indazol, benzotriazol, azaindol, pirazolopirimidina, benzoimidazol, benzotiazol, benzoxazol, benzoxadiazol o benzotiadiazol y es además preferentemente un anillo indol o indazol.

En la presente invención,  $R^{1-1}$  es preferentemente un grupo isopropilo, *terc*-butilo, ciclopentilo o difluorociclopentilo y es más preferentemente un grupo isopropilo o *terc*-butilo.

20 En la presente invención,  $X$  es preferentemente un flúor o cloro y es más preferentemente flúor.

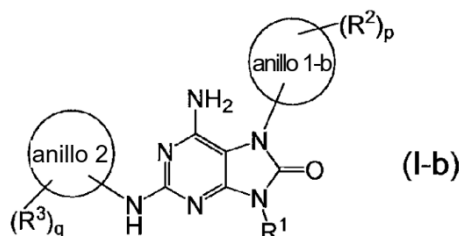
En la presente invención, la fórmula general (I) es, preferentemente, una combinación de los significados preferidos descritos anteriormente de cada uno de anillo 1, el anillo 2,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $p$  y  $q$ .

25 En la presente invención, la fórmula general (I) es, preferentemente, un compuesto representado por la fórmula general (I-a):



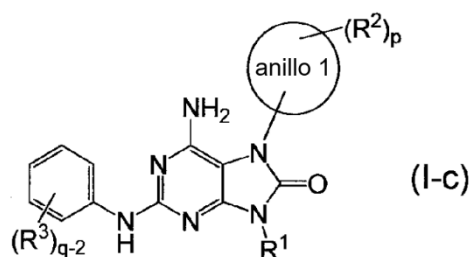
30 (en donde,  $R^{1-a}$  representa un isopropilo, *terc*-butilo, isobutilo, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido con 1-5 halógenos o un grupo hidroxilo y los otros símbolos representan los mismos significados que los de los símbolos establecidos en el punto [1] anterior), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

35 En la presente invención, otro aspecto de la fórmula general (I) es preferentemente un compuesto representado por la fórmula general (I-b):



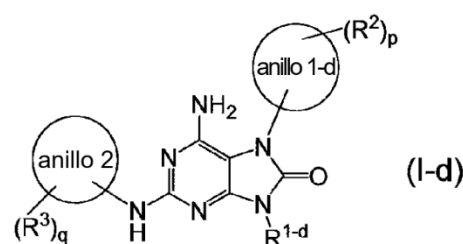
40 (en donde, el anillo 1-b representa un heterociclo aromático bicíclico que contiene nitrógeno, de 9 a 10 miembros, y los otros símbolos representan los mismos significados que los de los símbolos establecidos en el punto [1] anterior), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

45 En la presente invención, otro aspecto de la fórmula general (I) es preferentemente un compuesto representado por la fórmula general (I-c):



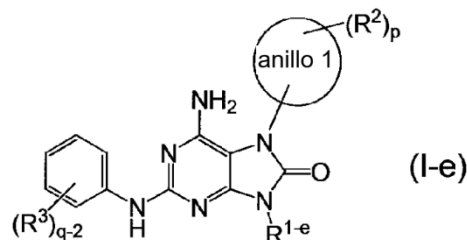
5 (en donde, q-2 representa un número entero de 0 a 5 y los otros símbolos representan los mismos significados que los de los símbolos establecidos en el punto [1] anterior), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

En la presente invención, la fórmula general (I) es más preferentemente un compuesto representado por la fórmula general (I-d):



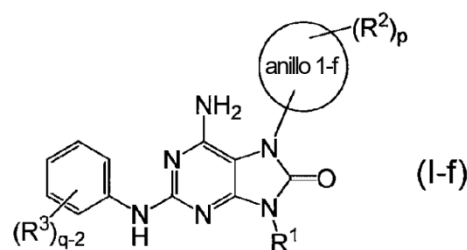
10 (en donde, R<sup>1-d</sup> representa un isopropilo, *terc*-butilo, isobutilo, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido con 1-5 halógeno o grupo hidroxilo; el anillo 1-d representa un heterociclo aromático bicíclico que contiene nitrógeno, de 9 a 10 miembros y los otros símbolos representan los mismos significados que los de los símbolos establecidos en el punto [1] anterior), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

En la presente invención, otro aspecto de la fórmula general (I) es preferentemente un compuesto representado por la fórmula general (I-e):



25 (en donde, R<sup>1-e</sup> representa un isopropilo, *terc*-butilo, isobutilo, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido con 1-5 halógeno o grupo hidroxilo; q-2 representa un número entero de 0 a 5 y los otros símbolos representan los mismos significados que los de los símbolos establecidos en el punto [1] anterior), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

En la presente invención, otro aspecto de la fórmula general (I) es preferentemente un compuesto representado por la fórmula general (I-f):

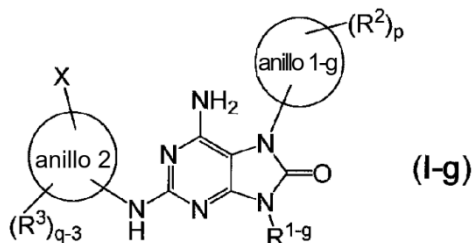


(en donde, el anillo 1-f representa un heterociclo aromático bicíclico que contiene nitrógeno, de 9 a 10 miembros; q-2 representa un número entero de 0 a 5 y los otros símbolos representan los mismos significados que los de los

símbolos establecidos en el punto [1] anterior), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

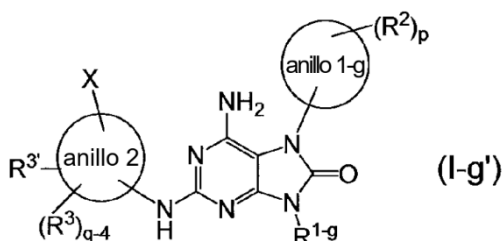
En la presente invención, la fórmula general (I) es además preferentemente un compuesto representado por la fórmula general (I-g):

5



(en donde,  $R^{1-g}$  representa un isopropilo, *terc*-butilo, isobutilo, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido con 1-5 halógeno o grupo hidroxilo; el anillo 1-g representa un heterociclo aromático bicíclico que contiene nitrógeno, de 9 a 10 miembros y los otros símbolos representan los mismos significados que los de los símbolos establecidos en el punto [1] o [6] anterior), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo y la fórmula general (I) es más preferentemente un compuesto representado por la fórmula general (I-g'):

10



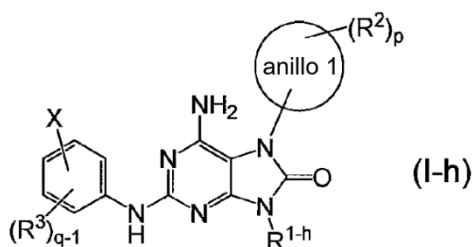
15

(en donde,  $R^{1-g}$  representa un isopropilo, *terc*-butilo, isobutilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$  o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido con 1-5 halógeno o grupo hidroxilo; el anillo 1-g representa un heterociclo aromático bicíclico que contiene nitrógeno, de 9 a 10 miembros,  $R^{3'}$  representa  $SO_2 R^{10}$  o  $COR^{11}$ , q-4 representa un número entero de 0 a 5 y los otros símbolos representan los mismos significados que los de los símbolos establecidos en el punto [1] o [6] anterior), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

20

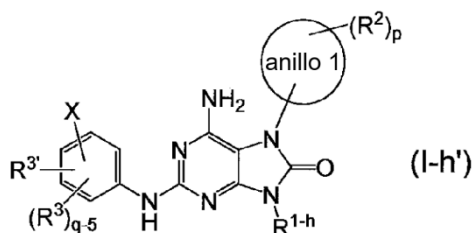
En la presente invención, otro aspecto de fórmula general (I) es además preferentemente un compuesto representado por la fórmula general (I-h):

25



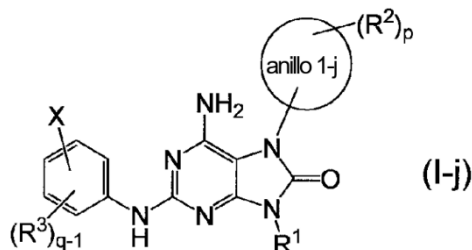
(en donde,  $R^{1-h}$  representa un isopropilo, *terc*-butilo, isobutilo, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido con 1-5 halógeno o grupo hidroxilo y los otros símbolos representan los mismos significados que los de los símbolos establecidos en el punto [1] o [6] anterior), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo y la fórmula general (I) es más preferentemente un compuesto representado por la fórmula general (I-h'):

30

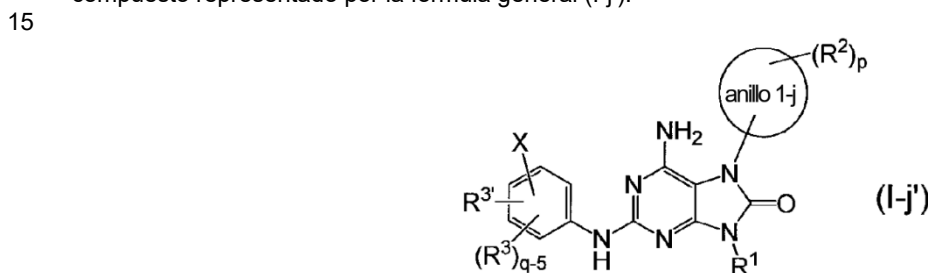


(en donde,  $R^{1-h}$  representa un isopropilo, *terc*-butilo, isobutilo, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido con 1-5 halógeno o grupo hidroxilo,  $R^3$  representa  $SO_2 R^{10}$  o  $COR^{11}$ , q-5 representa un número entero de 0 a 3 y los otros símbolos representan los mismos significados que los de los símbolos establecidos en el punto [1] o [6] anterior), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

5 En la presente invención, otro aspecto de la fórmula general (I) es además preferentemente un compuesto representado por la fórmula general (I-j):

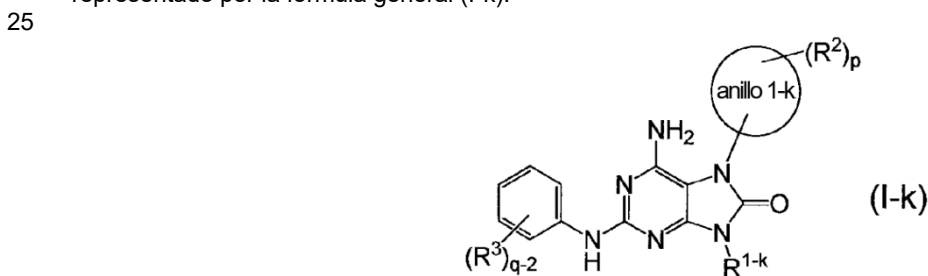


10 (en donde, el anillo 1-j representa un heterociclo aromático bicíclico que contiene nitrógeno, de 9 a 10 miembros y los otros símbolos representan los mismos significados que los de los símbolos establecidos en el punto [1] o [6] anterior), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo y la fórmula general (I) es más preferentemente un compuesto representado por la fórmula general (I-j):



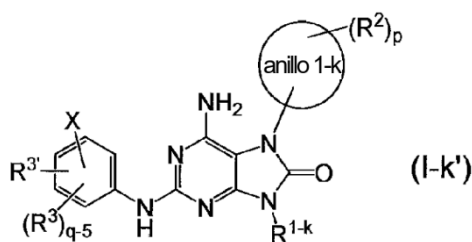
15 (en donde, el anillo 1-j representa un heterociclo aromático bicíclico que contiene nitrógeno, de 9 a 10 miembros,  $R^3$  representa  $SO_2 R^{10}$  o  $COR^{11}$ , q-5 representa un número entero de 0 a 3 y los otros símbolos representan los mismos significados que los de los símbolos establecidos en el punto [1] o [6] anterior), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

20 En la presente invención, otro aspecto de la fórmula general (I) es además preferentemente un compuesto representado por la fórmula general (I-k):



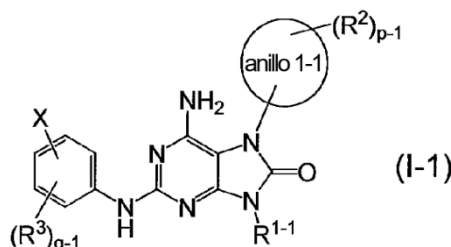
25 (en donde,  $R^{1-k}$  representa un isopropilo, *terc*-butilo, isobutilo, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido con 1-5 halógeno o grupo hidroxilo, el anillo 1-k representa un heterociclo aromático bicíclico que contiene nitrógeno, de 9 a 10 miembros, q-2 representa un número entero de 0 a 5 y los otros símbolos representan los mismos significados que los de los símbolos establecidos en el punto [1] anterior), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo y la fórmula general (I) es más preferentemente un compuesto representado por la fórmula general (I-k):

30



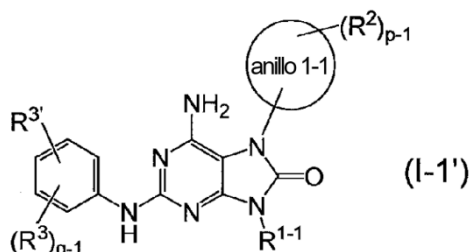
(en donde,  $R^{1-k}$  representa un isopropilo, *terc*-butilo, isobutilo, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido con 1-5 halógeno o grupo hidroxilo; el anillo 1-k representa un heterociclo aromático bicíclico que contiene nitrógeno, de 9 a 10 miembros,  $R^3$  representa  $SO_2 R^{10}$  o  $COR^{11}$ , q-5 representa un número entero de 0 a 3 y los otros símbolos representan los mismos significados que los de los símbolos establecidos en el punto [1] o [6] anterior), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

En la presente invención, la fórmula general (I) es de manera especialmente preferida un compuesto representado por la fórmula general (I-1):



(en donde, todos los símbolos representan los mismos significados que los de los símbolos establecidos en el punto [1] o [6] anterior), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo. En la fórmula general (I-1), q-1 es más preferentemente 1 o más y al menos uno de  $R^3$  representa  $SO_2 R^{10}$  o  $COR^{11}$ .

En la presente invención, otro aspecto de fórmula general (I) es de manera especialmente preferida un compuesto representado por la fórmula general (I-1):



(en donde,  $R^3$  representa  $SO_2 R^{10}$  o  $COR^{11}$  y los otros símbolos representan los mismos significados que los de los símbolos establecidos en el punto [1] o [6] anterior), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo. En la fórmula general (I-1'), q-1 es más preferentemente 1 o más, al menos uno de  $R^3$  representa a halógeno.

En la presente invención, otro aspecto de la fórmula general (I) es preferentemente la fórmula general seleccionada entre el grupo de la fórmula general (I-a), fórmula general (I-b), fórmula general (I-c), fórmula general (I-d), fórmula general (I-e) y la fórmula general (I-f) descritas anteriormente, es cada una independientemente, cuando  $R_3$  es dos o más, al menos dos de estos  $R_3$  representan un halógeno y  $SO_2 R^{10}$  o un halógeno y  $COR^{11}$ .

En la presente invención, otro aspecto de fórmula general (I) son los compuestos más preferidos de la presente invención descritos en los ejemplos 1 a continuación, los compuestos de la presente invención descritos en los ejemplos 2-1 a los ejemplos 2-2, los compuestos de la presente invención descritos en los ejemplos 3 a los ejemplos 4 o los compuestos de la presente invención descritos en los ejemplos 5-1 a los ejemplos 5-32, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

En la presente invención, a menos que se indique específicamente otra cosa, se incluyen todos los isómeros en la presente invención. Por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo alquenoilo, un grupo alquinilo, un grupo alcoxi y similares incluyen lineales y ramificados. Además, todos los isómeros debidos a anillo o anillos y anillos condensados (formas (E)-, (Z), cis y trans), isómeros debidos a la presencia de carbono o carbonos asimétricos y similares (formas R-, S-,  $\alpha$ - y  $\beta$ -, enantiómeros y diastereómeros), sustancias ópticamente activas que tienen rotación óptica (formas D-, L, d- y

l-), sustancias polares por separación cromatográfica (sustancias más polares y menos polares), compuestos en equilibrio, isómeros rotacionales, una mezcla de los mismos en cualquier proporción y una mezcla racémica, están incluidos en la presente invención. Además, todos los isómeros debidos a tautomerismo están incluidos en la presente invención.

5

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, el símbolo:



10 representa que un sustituyente se une al reverso de la superficie del papel (en otras palabras, configuración  $\alpha$ ), el símbolo:



15 representa que un sustituyente se une al anverso de la superficie del papel (en otras palabras, configuración  $\beta$ ) y el símbolo:



20 representa una mezcla arbitraria de la configuración  $\alpha$ - y la configuración  $\beta$ -, como resultará evidente para los expertos en la técnica.

[Sales]

25 El compuesto representado por la fórmula general (I) se puede convertir en una sal por un método conocido.

Preferentemente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

La sal es preferentemente una sal soluble en agua.

30

Los ejemplos de la sal incluyen una sal de adición de ácido, una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo, una sal de amonio, una sal de amina y similares.

35

Los ejemplos de la sal de adición de ácido incluyen una sal de ácido inorgánico tal como un clorhidrato, un bromhidrato, un yodhidrato, un sulfato, un fosfato y un nitrato así como una sal de ácido orgánico tal como un acetato, un lactato, un tartrato, un benzoato, un citrato, un metanosulfonato, un etanosulfonato, un trifluoroacetato, un bencenosulfonato, un toluenosulfonato, un isetionato, un glucuronato y un gluconato.

40

Los ejemplos de la sal de metal alcalino incluyen una sal potásica, una sal sódica y similares.

Los ejemplos de la sal de metal alcalinotérreo incluyen una sal cálcica, una sal magnésica y similares.

Los ejemplos de la sal de amonio incluyen una sal de tetrametil amonio y similares.

45

Los ejemplos de la sal de amina incluyen una sal de trietilamina, una sal de metilamina, una sal de dimetilamina, una sal de ciclopentilamina, una sal de bencilamina, una sal de fenetilamina, una sal de piperidina, una sal de monoetanolamina, una sal de dietanolamina, una sal de tris(hidroximetil)aminometano, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de N-metil-D-glucamina y similares.

50

Además, el compuesto de la presente invención se puede convertir en un N-óxido por un método arbitrario. Un N-óxido representa un compuesto obtenido mediante la oxidación de un átomo de nitrógeno en el compuesto representado por la fórmula general (I).

55

El compuesto representado por la fórmula general (I) y una sal del mismo también se pueden convertir en un solvato.

El solvato preferentemente es un solvato no tóxico y soluble en agua. Los ejemplos del solvato apropiado incluyen un solvato de agua y un solvato de un disolvente a base de alcohol (tal como un solvato de etanol). El solvato comprende un solvato de una sal del mismo representado por la fórmula general (I).

60

[Cocristales]

El compuesto representado por la fórmula general (I) puede formar un cocrystal con un formador de cocristales apropiado. Como el cocrystal, se prefiere el cocrystal farmacéuticamente aceptable que se forma con un formador de cocrystal farmacéuticamente aceptable. El cocrystal habitualmente se define como un cristal que se forma de dos o

más moléculas diferentes mediante interacción molecular que es diferente del enlace iónico. Además, el cocrystal puede ser un compuesto de una molécula neutra y una sal. El cocrystal se puede preparar por recristalización a partir de un disolvente por un método bien conocido, por ejemplo, cristalización por fusión o pulverizando físicamente los componentes juntos. Los formadores de cocrystal apropiados incluyen los descritos en el documento WO2006/007448.

5

[Profármacos]

Un profármaco del compuesto representado por la fórmula general (I) se refiere a un compuesto que se convierte en el compuesto representado por la fórmula general (I) mediante una reacción causada por una enzima, ácido gástrico y similares *in vivo*. Los ejemplos de un profármaco del compuesto representado por la fórmula general (I) incluyen los siguientes: cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) tiene un grupo amino, un compuesto obtenido haciendo que el grupo amino en el compuesto representado por la fórmula general (I) sea acilado, sea alquilado o sea fosforilado (por ejemplo, un compuesto obtenido haciendo que un grupo amino del compuesto representado por la fórmula general (I) sea eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetrahidrofuranoilado, pirrolidilmetilado, pivaloioximetilado, acetoximetilado, *tert*-butilado y similares); cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) tiene un grupo hidroxilo, un compuesto obtenido haciendo que el grupo hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula general (I) sea acilado, alquilado, fosforilado o boratado (por ejemplo, un compuesto obtenido haciendo que el grupo hidroxilo representado por la fórmula general (I) sea acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado, dimetilaminometilcarbonilado y similares); y cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) tiene un grupo carboxi, un compuesto obtenido haciendo que el grupo carboxi en el compuesto representado por la fórmula general (I) sea esterificado o amidado (por ejemplo, un compuesto obtenido haciendo que el grupo carboxi en el compuesto representado por la fórmula general (I) sea un éster etílico, un éster fenílico, un éster carboximetílico, un éster dimetilaminometílico, un éster pivaloioximetílico, un éster 1-{(etoxicarbonil)oxi}etílico, un éster ftalidílico, un éster (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metílico, un éster 1-[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi}etílico, una metilamida o similares); y similares. Estos compuestos se pueden preparar mediante un método conocido *per se*. Además, un profármaco del compuesto representado por la fórmula general (I) puede ser tanto un hidrato como un no hidrato. Además, un profármaco del compuesto representado por la fórmula general (I) puede ser un compuesto que se convierte en el compuesto representado por la fórmula general (I) en una condición fisiológica como se describe en "Iyakuhin no kaihatsu (Development of Medicaments)", vol. 7, "Bunshi sekkei (Molecular Design)", páginas 163-198, publicado por Hirokawa-Shoten Ltd. en 1990.

35

Además, cada átomo constituyente del compuesto representado por la fórmula general (I) se puede reemplazar también por un isótopo (tal como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{16}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{77}\text{Br}$  y  $^{125}\text{I}$ ) y similares.

[Procesos para la preparación del compuesto de la presente invención]

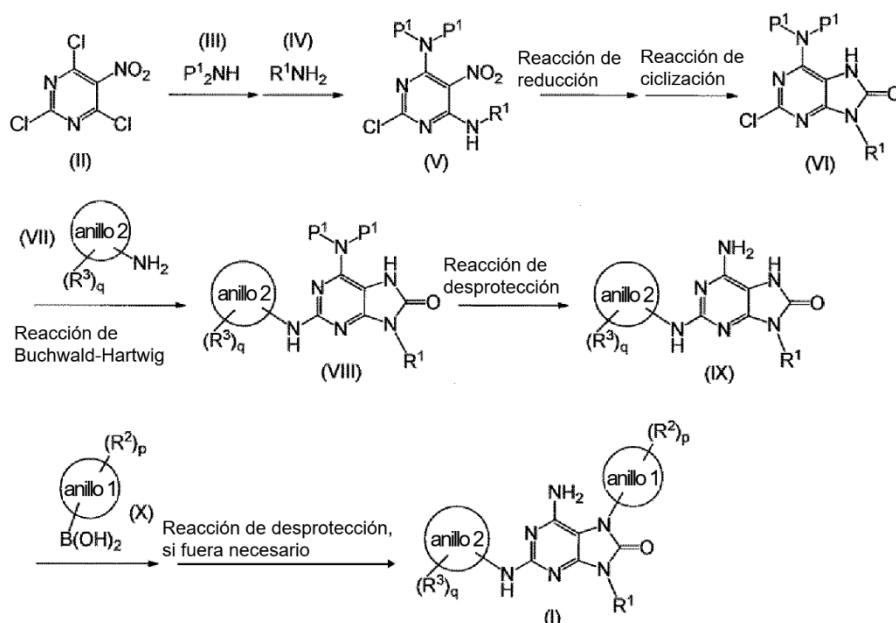
40

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) se puede preparar por un método conocido. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención se puede preparar por el método siguiente, métodos equivalentes al mismo o los métodos descritos en los ejemplos. Mientras tanto, en cada uno de los procesos siguientes para la preparación, un compuesto usado como materia prima se puede usar en forma de sal. Los ejemplos de la sal usada incluyen los descritos como una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula general (I).

45

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (I), por ejemplo, se pueden preparar por un método mostrado en el esquema de reacción a continuación.

## Esquema de reacción



(en donde,  $P^1$  representa un grupo bencilo o p-metoxibencilo y los otros símbolos representan los mismos significados que los de los símbolos establecidos en el punto [1] anterior).

5

El compuesto de la presente invención que tiene un grupo amino, un grupo carboxi o un grupo hidroxilo se puede preparar como sigue. Las reacciones a la reacción de Ullman mostradas en el esquema de reacción descrito anteriormente se llevan a cabo usando, según sea necesario, un compuesto protegido por un grupo protector que se usa generalmente para estos grupos, por ejemplo, un grupo protector descrito en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)" y, a continuación, se lleva a cabo una reacción de desprotección conocida o, por ejemplo, una reacción de desprotección descrita en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)".

10

15

En el esquema de reacción, se puede llevar a cabo una etapa de reacción para preparar el compuesto representado por la fórmula general (V) a partir del compuesto representado por la fórmula general (II) por el método descrito en la presente memoria descriptiva o un método conocido. El compuesto que se prepara por la reacción representada por la fórmula general (V) es, por ejemplo, 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (fórmula (II), n.º de CAS 4359-87-9) y usando un compuesto de amina representado por la fórmula general (III), en un disolvente orgánico (tal como disolvente a base de alcohol (tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico), disolvente de éter (tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetiléter de dietilenglicol, dioxano, dimetoxietano), disolvente de haluro (tal como cloruro de metileno, cloroformo), dimetilformamida, dimetilsulfóxido o un disolvente obtenido mezclando de manera apropiada estos disolventes orgánicos) o en disolventes mezclados de estos disolventes orgánicos y agua, en presencia o ausencia de una base (tal como trietilamina, diisopropiletilamina), un compuesto preparado haciéndolo reaccionar a aproximadamente de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $180\text{ }^\circ\text{C}$  y usando un compuesto de amina representado por la fórmula general (IV), disolvente orgánico (tal como disolvente a base de alcohol (tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico), disolvente de éter (tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetiléter de dietilenglicol, dioxano, dimetoxietano), disolvente de haluro (tal como cloruro de metileno, cloroformo), dimetilformamida, dimetilsulfóxido o un disolvente obtenido mezclando de manera apropiada estos disolventes orgánicos) o en disolventes mezclados de estos disolventes orgánicos y agua, en presencia o ausencia de una base (tal como trietilamina, diisopropiletilamina), se prepara haciéndolo reaccionar a aproximadamente de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $180\text{ }^\circ\text{C}$ .

20

25

30

35

En el esquema de reacción, una etapa de reacción para preparar el compuesto representado por la fórmula general (VI) a partir del compuesto representado por la fórmula general (V) se puede llevar a cabo por el método descrito en la presente memoria descriptiva o un método conocido. El compuesto que se prepara por la reacción representada por la fórmula general (VI) es, por ejemplo, usando el compuesto representado por la fórmula general (V), en un disolvente orgánico (tal como acetato, etanol, metanol, dimetilformamida, tolueno o un disolvente obtenido mezclando de manera apropiada estos disolventes orgánicos) o en disolventes mezclados de estos disolventes orgánicos y agua, en presencia de un catalizador (tal como un catalizador de hierro (tal como hierro, cloruro de hierro, cloruro de hierro y amonio), un catalizador de cinc (tal como cinc, cloruro de cinc y amonio), un catalizador de níquel (tal como cloruro de níquel), un catalizador de indio (tal como indio), catalizador de estaño (tal como estaño, cloruro de estaño) o un catalizador obtenido mezclando de manera apropiada estos catalizadores), un compuesto (derivado de 5-aminopirimidina) preparado haciéndolo reaccionar a temperatura ambiente a aproximadamente  $80\text{ }^\circ\text{C}$  o en atmósfera de hidrógeno, en disolvente orgánico (tal como metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetato, 1,2-

40

dimetoxietano o un disolvente obtenido mezclando de manera apropiada estos disolventes orgánicos) o en disolventes mezclados de estos disolventes orgánicos y agua, en presencia de un catalizador (tal como un catalizador de plata (tal como acetato de plata), catalizador de platino (tal como platino-carbono, óxido de platino), catalizador de rodio (tal como rodio-carbono), catalizador de hierro (tal como acetato de hierro), catalizador de rutenio (tal como rutenio-carbono), catalizador de paladio (tal como paladio-carbono), catalizador de cinc (tal como bromuro de cinc, yoduro de cinc, acetato de cinc), níquel Raney o un catalizador obtenido mezclando de manera apropiada estos catalizadores), un compuesto (derivado de 5-aminopirimidina) preparado haciéndolo reaccionar a temperatura ambiente a aproximadamente 80 °C y usando un derivado de compuesto de carbonilo (tal como fosgeno, trifosgeno, carbonil diimidazol, carbonil dipirrol, urea, carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo), en un disolvente orgánico (tal como tolueno, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, clorobenceno o un disolvente obtenido mezclando de manera apropiada estos disolventes orgánicos), en presencia o ausencia de un ácido (tal como ácido clorhídrico, ácido acético) o una base (tal como trietilamina, piridina, metóxido sódico), se prepara haciéndolo reaccionar a aproximadamente de -20 °C a 150 °C.

En los esquemas de reacción, se puede llevar a cabo una etapa de reacción (reacción de Buchwald-Hartwig) para preparar el compuesto representado por la fórmula general (VIII) a partir del compuesto representado por la fórmula general (VI) mediante el método descrito en la presente memoria descriptiva o un método conocido. El compuesto que se prepara por la reacción representada por la fórmula general (VIII) es, por ejemplo, usando el compuesto representado por la fórmula general (VI) y la fórmula general (VII), en un disolvente orgánico (tal como dioxano, tolueno, dimetilformamida, N-metilpirrolidona o un disolvente obtenido mezclando de manera apropiada estos disolventes orgánicos), en presencia de un catalizador de paladio (tal como acetato de paladio, dímero de cloruro de alilpaladio (II) ( $\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{alilo})_2$ ) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ )) y en presencia de un catalizador de fósforo (tal como trifenilfosfina, tributilfosfina, triciclohexilfosfina), en presencia de una base (tal como carbonato de cesio, butóxido sódico, fosfato tripotásico), se prepara haciendo reaccionar a temperatura ambiente a aproximadamente 180 °C.

En los esquemas de reacción, se puede llevar a cabo una etapa de reacción (una reacción de desprotección de un grupo protector de una reacción de un grupo amino) para preparar el compuesto representado por la fórmula general (IX) a partir del compuesto representado por la fórmula general (VIII) mediante el método descrito en la presente memoria descriptiva o un método conocido, por ejemplo, se puede llevar a cabo por el método descrito en el Protective Groups in Organic Synthesis (T.W.Greene, John Wiley&Sons Inc.(1999)).

El compuesto representado por la fórmula general (IX) que se prepara por la reacción, por ejemplo, usando el compuesto representado por la fórmula general (VIII), se prepara mediante una reacción de desprotección en una condición ácida o una reacción de desprotección por hidrogenólisis. De manera específica, una reacción de desprotección en una condición ácida (tal como una reacción de desprotección del grupo *tert*-butoxicarbonilo, grupo tritilo, grupo *p*-metoxibencilo) es, por ejemplo, en agua o un disolvente orgánico (tal como cloruro de metileno, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, anisol), un ácido orgánico (tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico) o un ácido inorgánico (tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico) o en estos mezclados (tal como bromuro de hidrógeno/ácido acético), se prepara haciendo reaccionar a aproximadamente de 0 °C a 180 °C.

Por otro lado, una reacción de desprotección por hidrogenólisis (tal como una reacción de desprotección tal como grupo bencilo, grupo benzhidrido, grupo benciloxycarbonilo, grupo aliloxycarbonilo) es, por ejemplo, disolvente orgánico (tal como disolvente de éter (tal como tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico), disolvente a base de alcohol (tal como metanol, etanol), disolventes de tipo benceno (tal como benceno, tolueno), disolventes tipo cetona (tal como acetona, metil etil cetona), disolventes de nitrilo (tales como acetonitrilo), disolventes de amida (tal como dimetilformamida), en agua, acetato de etilo, ácido acético o un disolvente mezclado de dos o más de los mismos), en presencia de un catalizador (tal como paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney), en atmósfera de hidrógeno a presión normal o bajo presión o en presencia de formiato de amonio, se realiza a aproximadamente de 0 °C a 200 °C.

En los esquemas de reacción, se puede llevar a cabo una etapa de reacción (reacción de Ullman) para preparar el compuesto representado por la fórmula general (I) a partir del compuesto representado por la fórmula general (IX) mediante el método descrito en la presente memoria descriptiva o un método conocido. El compuesto representado por la fórmula general (I) que se prepara por la reacción es, por ejemplo, usando el compuesto representado por la fórmula general (IX) y la fórmula general (X), en un disolvente (tal como acetona, metanol, propanol, acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno, dicloroetano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o un disolvente obtenido mezclando de manera apropiada estos disolventes orgánicos) o en disolventes mezclados de estos disolventes orgánicos y agua, en presencia de un catalizador de cobre (tal como óxido de cobre, acetato de cobre, cloruro de cobre, bromuro de cobre, yoduro de cobre, nitrato de cobre), en presencia de una base (tal como trietilamina, carbonato potásico, carbonato de sodio, butóxido de potasio, piridina, dimetilaminopiridina, bis(trimetilsilil)amida sódica, acetato de sodio, diazabicycloundeceno (DBU), diisopropiletilamina, tetrametiletildiamina), se prepara haciendo reaccionar a temperatura ambiente a aproximadamente 150 °C. A propósito, hay un compuesto representado por la fórmula general (I) que se produce llevando a cabo una reacción de desprotección si es necesario, después de esta reacción de Ullmann.

La reacción de desprotección se puede llevar a cabo por el método descrito en la presente memoria descriptiva o un método conocido, por ejemplo, el Protective Groups in Organic Synthesis (T.W.Greene, John Wiley & Sons Inc. (1999)).

- 5 Los ejemplos de la reacción de desprotección incluyen, específicamente, (1) reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina, (2) reacción de desprotección en condiciones ácidas, (3) reacción de desprotección por hidrogenólisis, (4) reacción de desprotección usando un complejo metálico, (5) reacción de desprotección usando metal, (6) reacción de desprotección del grupo sillo y similares.
- 10 Se realiza explicación de cada uno de estos métodos específicamente, la reacción de desprotección por hidrólisis alcalina (tal como reacción de desprotección del grupo trifluoroacetilo), por ejemplo, en disolvente orgánico (tal como metanol, tetrahidrofurano, dioxano), usando hidróxidos de metales alcalinos (tal como hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxido de litio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (tal como hidróxido de bario, hidróxido de calcio) o carbonatos (tal como carbonato sódico, carbonato potásico) o una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos, a aproximadamente de 0 °C a 40 °C. La reacción de desprotección en condiciones ácidas (tal como
- 15 reacción de desprotección del grupo butoxicarbonilo, grupo tritilo), por ejemplo, en agua o un disolvente orgánico (tal como cloruro de metileno, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, anisol), en un ácido orgánico (tal como ácido acético), ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico) o un ácido inorgánico (tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico) o una mezcla de los mismos (tal como bromuro de hidrógeno/ácido acético) se realiza a aproximadamente de 0 °C a 100 °C.
- 20 La reacción de desprotección por hidrogenólisis (tal como reacción de desprotección del grupo bencilo, grupo benzhidrido, grupo benciloxicarbonilo, grupo aliloxicarbonilo) se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como un disolvente de éter (tal como tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico), un disolvente alcohólico (tal como metanol, etanol), un disolvente de benceno (tal como benceno, tolueno), un disolvente a base de cetona (tal como acetona, metil etil cetona), un disolvente a base de nitrilo (tal como acetonitrilo), un disolvente tipo
- 25 amida (tal como dimetilformamida), agua, acetato de etilo, ácido acético o un disolvente mezclado de dos o más de los mismos, en presencia de un catalizador (tal como paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney), en atmósfera de hidrógeno a presión normal o bajo presión o en presencia de formiato de amonio, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a 200 °C. La reacción de desprotección usando un complejo metálico (tal como reacción de desprotección tal como un grupo aliloxicarbonilo), se lleva a cabo, por ejemplo, en un
- 30 disolvente orgánico (tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, etanol), agua o un disolvente mixto de los mismos, en presencia de un reactivo de captura (tal como hidruro de tributilestano, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina, pirrolidina), un ácido orgánico (tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etilhexanoico) y/o una sal de ácido orgánico (tal como 2-etilhexanoato sódico, 2-etilhexanoato de potasio), en presencia o ausencia de un reactivo a base de fosfina (tal como trifenilfosfina), usando un complejo metálico (tal como tetraquitrifenilfosfina paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), clorotris(trifenilfosfina)rodio (I)), a aproximadamente de 0 °C a 40 °C. Las reacciones de desprotección usando metales
- 35 se llevan a cabo, por ejemplo, en un disolvente ácido (tal como ácido acético, una solución tampón de pH 4,2 a 7,2 o una solución mezclada de los mismos con un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano), en presencia de cinc en polvo, mientras se aplican ondas ultrasónicas si es necesario, a aproximadamente de 0 °C a 40 °C. La reacción de desprotección del grupo sillo se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico miscible con agua (tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo), usando fluoruro de tetrabutilamonio, a aproximadamente de 0 °C a 40 °C. Si fuera necesario, la reacción puede estar seguida por conversión a la sal deseada por un método conocido posterior a esta reacción.
- 45 En los esquemas de reacción, los compuestos representado por la fórmula general (III), la fórmula general (IV), fórmula general (VII) y fórmula general (X), usados como materiales de partida se conocen o se pueden preparar con facilidad usando un método conocido, por ejemplo, un método descrito en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)".
- 50 Entre los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (I), los compuestos distintos de los compuestos descritos anteriormente se pueden preparar combinando los métodos descritos en los ejemplos en la presente memoria descriptiva o un método conocido, por ejemplo, un método descrito en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)".
- 55 En la presente memoria descriptiva, una reacción que implica calentamiento en cada una de las reacciones se puede realizar usando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o un microondas, como resulta evidente para los expertos en la técnica.
- 60 En la presente memoria descriptiva, un reactivo soportado en fase sólida que está soportado por un polímero macromolecular (tal como poliestireno, poliácridamida, polipropileno y polietilenglicol) puede usarse apropiadamente, en cada una de las reacciones.
- 65 En la presente memoria descriptiva, el producto de reacción en cada una de las reacciones se puede purificar mediante un medio de purificación convencional. Los ejemplos de los medios de purificación incluyen destilación a presión normal o a presión reducida, cromatografía líquida de alto rendimiento que utiliza gel de sílice o silicato de magnesio,

cromatografía en capa fina, una resina de intercambio iónico, una resina depuradora, cromatografía en columna o métodos tales como lavado, recristalización y similares. La purificación se puede realizar en cada una de las reacciones o se puede realizar después de completar varias reacciones.

5 [Toxicidad]

La toxicidad del compuesto de la presente invención es baja y, por lo tanto, el compuesto de la presente invención se puede usar con seguridad en forma de medicina.

10 [Aplicación a productos farmacéuticos]

El compuesto de la presente invención tiene actividad inhibidora de Brk y, por lo tanto, el compuesto de la presente invención es útil como agente para tratar enfermedades relacionadas con Brk, por ejemplo, cáncer.

15 Ejemplos más específicos de cáncer incluyen cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de intestino grueso (tal como, cáncer de colon), cáncer de pulmón (tal como cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello (tal como cáncer escamocelular oral, cáncer escamocelular de cabeza y cuello, cáncer faríngeo, cáncer laríngeo, cáncer de lengua, cáncer de tiroides y schwannoma acústico), linfoma (tal como linfoma de linfocitos B y linfoma de linfocitos T), tumor cerebral, glioma, adenoma hipofisario, melanoma maligno uveal, meningioma, timoma, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer duodenal, cáncer hepatocelular, cáncer de las vías biliares, cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas, cáncer de células renales, cáncer de la pelvis renal-ureteral, cáncer de vejiga, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer uterino, cáncer de vagina, cáncer vulvar, cáncer de piel (tal como melanoma maligno (melanoma)), tumor óseo maligno, sarcoma de tejidos blandos, condrosarcoma, leucemia (tal como leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica y leucemia linfocítica crónica), síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple.

En la presente invención, el tratamiento de cáncer incluye causar al menos uno de reducción en el tamaño del tumor, supresión (retraso o detención) del crecimiento del tumor, supresión (retraso o detención) de la metástasis tumoral, supresión (prevención o retraso) de la recurrencia o el alivio de uno o más de los síntomas asociados con el cáncer.

30 El compuesto de la presente invención se puede administrar como un agente combinado combinándolo con otro u otros fármacos con el propósito de:

- 35 1) complementación y/o mejora del efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto,  
2) mejora de la cinética-absorción y reducción de la dosis del compuesto y/o  
3) reducción de los efectos secundarios del compuesto.

40 El agente combinado del compuesto de la presente invención con otro u otros fármacos se puede administrar en forma de un agente de combinación en el que ambos ingredientes se combinan en una preparación o se pueden administrar mediante preparaciones separadas. El caso de administración por medio de preparaciones separadas incluye la administración concomitante y las administraciones con diferencia de tiempo. Además, en el caso de las administraciones con diferencia de tiempo, el compuesto de la presente invención puede administrarse en primer lugar, seguido de la administración del otro u otros fármacos. Como alternativa, el otro u otros fármacos se pueden administrar en primer lugar, seguido de la administración del compuesto de la presente invención. Un método para administrar el compuesto de la presente invención y aquel para la administración el otro u otros fármacos pueden ser iguales o diferentes.

50 La enfermedad contra la cual el agente combinado anteriormente descrito exhibe el efecto de prevención y/o de tratamiento no está limitada de forma particular, siempre y cuando la enfermedad sea aquella contra la que se complementa y/o se mejora el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención.

55 Los ejemplos del otro u otros fármacos para complementar y/o mejorar el efecto de tratamiento del compuesto de la presente reacción sobre el cáncer incluyen fármacos contra el cáncer que son un agente alquilante, un antimetabolito, un antibiótico contra el cáncer, una preparación de origen vegetal, una preparación hormonal, un compuesto de platino, un inmunomodulador, un inhibidor de la topoisomerasa, un modificador de la respuesta biológica, un inhibidor de cinasas, un inhibidor de puntos de control inmunitario, un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC), un inhibidor de proteasoma, un anticuerpo dirigido anti-CD20, un anticuerpo dirigido anti-HER2, un anticuerpo anti-EGFR, un anticuerpo anti-VEGF.

60 Los ejemplos de agente de alquilación incluyen ciclofosfamida, ifosfamida, dacarbazina, clorhidrato de nimustina, ranimustina, bendamustina, tiotepa, carbocina.

65 Los ejemplos del antimetabolito incluyen metotrexato, pemetrexed, fluorouracilo, tegafur, tegafur/uracilo, tegafur/gimestat/otastato de potasio, doxifluridina, capecitabina, citarabina, clorhidrato de gemcitabina, fludarabina, nelarabina, carmofur, clorhidrato de procarbazona.

Los ejemplos del antibiótico contra el cáncer incluyen mitomicina C, clorhidrato de doxorubicina, clorhidrato de aclarrubicina, clorhidrato de pirarrubicina, epirubicina, cromomicina A3, bleomicina, sulfato de peplomicina, terarrubicina.

- 5 Los ejemplos de la preparación de origen vegetal incluyen clorhidrato de irinotecán, etopósido, sulfato de vincristina, sulfato de vinblastina, sulfato de vindesina, ditartrato de vinorelbina, docetaxel hidrato, mesilato de eribulina, paclitaxel.

- 10 Los ejemplos de preparación hormonal incluyen fosfato sódico de estramustina, flutamida, bicalutamida, acetato de goserelina, acetato de leuprorelina, citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrozol, letrozol, exemestano, mepitiostano, acetato de medroxiprogesterona, epitiofanol, fosfestrol, hidrato de clorhidrato de fadrozol, abiraterona, fulvestrant, aminoglutetimida.

Los ejemplos del compuesto de platino incluyen carboplatino, cisplatino, nedaplatino, oxaliplatino.

- 15 Los ejemplos del inmunomodulador incluyen lenalidomida.

Los ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa incluyen topotecán, sobuzoxano.

- 20 Los ejemplos del modificador de la respuesta biológica incluyen interferón  $\gamma$ -1a, teceleucina.

- 25 Los ejemplos del inhibidor de la cinasa incluyen un inhibidor de EGFR que incluye erlotinib, gefitinib, afatinib y neratinib, un inhibidor de MEK que incluye trametinib, un inhibidor de PI3K que incluye idelarisib, un inhibidor de JAK que incluye luxolitinib y tofacitinib, un inhibidor de CDK que incluye parvociclib, un inhibidor de HER2 que incluye lapatinib, un inhibidor de BCR-ABL que incluye imatinib, nilotinib y bostinib, inhibidores de mTOR que incluyen everolimus, temsirolimus y rapamicina, un inhibidor de ALK que incluye crizotinib, un inhibidor de multikinasa que incluye regorafenib, sorafenib, sunitinib y dasatinib.

- 30 Los ejemplos del inhibidor del punto de control inmunológico incluyen un anticuerpo anti-CTLA-4 que incluye ipilimumab, tremelimumab y AGEN-1884, un anticuerpo anti-PD-1 que incluye nivolumab, pembrolizumab, REGN-2810, PDR-001, BGB-A317, AMP-514(MEDI0680), BCD-100, IBI-308, JS-001, PF-06801591 y TSR-042, un anticuerpo anti-PD-L1 que incluye Atezolizumab (RG7446/MPDL3280A), Averbmab (MSB0010718C), Durubarumab (MEDI 4736), BMS-936559, CA-170 y LY-3300054, un anticuerpo anti-PD-L2 que incluye rHlgM12B7, proteína de fusión PD-L1 y proteína de fusión PD-L2 que incluye AMP-224, un anticuerpo anti-Tim-3 que incluye MBG 453, un anticuerpo anti-LAG-3 que incluye BMS-986016 y LAG 525, un anticuerpo anti-KIR que incluye Lirilumab.

- 35 Los ejemplos de inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) incluyen vorinostat, panovinostat.

Los ejemplos del inhibidor de proteasoma incluyen bortezomib.

- 40 Los ejemplos del anticuerpo anti-CD20 incluyen rituximab, ibritumomab, ibritumomab tiuxetán, ocrelizumab.

Los ejemplos del anticuerpo anti-HER2 incluyen trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab.

- 45 Los ejemplos del anticuerpo anti-EGFR incluyen cetuximab, panitumumab.

Los ejemplos del anticuerpo anti-VEGF incluyen bevacizumab.

Una proporción en masa del compuesto de la presente invención y otro u otros fármacos no están limitada en particular.

- 50 Arbitrariamente dos o más clases de otros fármacos se pueden administrar en combinación.

Además, otro u otros fármacos para complementar y/o aumentar el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención incluyen no solamente los que se han encontrado hasta el momento sino también los que se encontrarán en el futuro basándose en el mecanismo anteriormente descrito.

- 55 Para usar el compuesto de la presente invención en forma de un agente único o en forma de un agente combinado que combina el compuesto de la presente invención con otro u otros fármacos con el propósito de prevenir y/o tratar la enfermedad mencionada anteriormente, la sustancia que es un principio activo normalmente se formula con diferentes tipos de vehículos farmacéuticamente aceptables tales como aditivos y disolventes y se administra de forma sistémica o local en forma de una preparación oral o una preparación parenteral. Aquí, un vehículo farmacéuticamente aceptable significa una sustancia distinta de un principio activo que normalmente se usa para la formulación de una medicina. Se prefiere que el vehículo farmacéuticamente aceptable no exhiba una acción farmacológica en una dosis de la formulación, sea inofensiva y no interfiera en el efecto terapéutico del principio activo. Además, el vehículo farmacéuticamente aceptable también se puede usar con el propósito de mejorar la utilidad de principio activo y la formulación, facilitar la formulación, estabilizar la calidad, mejorar la usabilidad o similar. De manera específica, una sustancia descrita en "Iyakuhin tenkabutsu jiten (Japanese Pharmaceutical Excipients Directory)" (editado por Japan
- 60
- 65

pharmaceutical Excipients Council), YAKUJI NIPPO LIMITED publicado en 2000 o similar se puede seleccionar de manera apropiada de acuerdo con un propósito.

5 Las formas farmacéuticas para la administración incluyen, por ejemplo, preparación oral (por ejemplo: comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones orales, jarabes, agentes de gelatina orales, etc.), preparación para la mucosa oral (por ejemplo: comprimidos para aplicación en la mucosa oral, pulverizados para la aplicación en la mucosa oral, preparaciones semisólidas para la aplicación en la mucosa oral, gárgaras, etc.), preparaciones para inyección (por ejemplo: inyecciones, etc.), preparación para diálisis (por ejemplo: agentes de diálisis, etc.), preparación para inhalación (por ejemplo: inhalaciones, etc.), preparación para aplicación oftálmica (por ejemplo: líquidos y soluciones oftálmicas, pomadas oftálmicas, etc.), preparación para aplicación ótica (por ejemplo: preparación ótica, etc.), preparación para aplicación nasal (preparaciones nasales, etc.), preparaciones rectales (por ejemplo: supositorios, preparaciones semisólidas para aplicación rectal, enemas para aplicación rectal, etc.), preparación para aplicación vaginal (por ejemplo: comprimidos para uso vaginal, supositorios para uso vaginal, etc.) y preparación para aplicación cutánea (por ejemplo: preparaciones sólidas para aplicación cutánea, líquidos y soluciones para aplicación cutánea, pulverizaciones, pomada, cremas, geles, parches, etc.).

[Preparación oral]

20 La preparación oral incluye, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, líquidos y solución para la administración oral, jarabes, gelatinas para la administración oral, etc. Como preparación oral, hay formas farmacéuticas de liberación inmediata que muestran un patrón de liberación de los principios activos que no se modifica intencionalmente y las formas farmacéuticas de liberación modificada son preparaciones que muestran un patrón modificado de principios activos que se modifica adecuadamente para el fin deseado por medio de un diseño de formulación y/o métodos de fabricación específicos. Las formas farmacéuticas de liberación modificada incluyen preparaciones con recubrimiento entérico y de liberación prolongada. Las preparaciones con recubrimiento entérico (liberación retardada) liberan la mayor parte de los principios activos no en el estómago, sino principalmente en el intestino delgado, para prevenir la degradación o descomposición de los principios activos en el estómago o para disminuir la irritación de los principios activos en el estómago. En general, las preparaciones con recubrimiento entérico están recubiertas de una película entérica insoluble en ácido. Las preparaciones de liberación prolongada están diseñadas para controlar la velocidad de liberación y el período de liberación de los principios activos y para restringir la liberación a sitios apropiados del tracto gastrointestinal con el fin de disminuir la frecuencia de dosificación y/o reducir los efectos adversos o secundarios. En general, las preparaciones de liberación prolongada se preparan usando agentes adecuados que prolongan la liberación de los principios activos. Las formas farmacéuticas orales tales como las cápsulas, los gránulos y los comprimidos pueden recubrirse con agentes de recubrimiento apropiados, tales como azúcares, alcoholes de azúcar o polímeros, con el fin de permitir la ingestión fácil o prevenir la degradación de los principios activos.

#### (1) Comprimidos

40 Los comprimidos son preparaciones sólidas que tienen una forma y un tamaño deseados, destinadas a la administración oral e incluyen comprimidos que se deshacen por vía oral, comprimidos masticables, comprimidos efervescentes, comprimidos dispersables, comprimidos solubles, además de los comprimidos denominados comprimidos normales, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos de múltiples capas y comprimidos recubiertos a presión, etc. Los comprimidos normales habitualmente se preparan de acuerdo con los métodos siguientes (a), (b) y (c):

(a) Se mezclan homogéneamente los principios activos y los excipientes tales como diluyentes, aglutinantes y disgregantes, se granulan con agua o una solución aglutinante mediante métodos adecuados, se mezclan con un lubricante y luego se comprimen hasta obtenerse la forma y el tamaño deseados;

50 (b) Se mezclan homogéneamente los principios activos y los excipientes tales como diluyentes, aglutinantes y disgregantes y luego se comprimen directamente o se comprimen tras la adición de los principios activos y del lubricante a los gránulos preparados previamente a partir de excipientes y luego se mezcla homogéneamente;

(c) se mezclan homogéneamente los principios activos y excipientes tales como diluyentes y aglutinantes, se humedecen con un disolvente, se forman con una forma y tamaño determinado y después se secan por métodos adecuados; Los comprimidos recubiertos con película se pueden preparar, habitualmente, recubriendo comprimidos normales usando agentes de recubrimiento adecuados tales como polímeros. Los comprimidos recubiertos de azúcar pueden prepararse, habitualmente, recubriendo comprimidos normales con el uso de agentes de recubrimiento adecuados que incluyen azúcares y alcoholes de azúcar. Los comprimidos de múltiples capas se pueden preparar comprimiendo gránulos de diferentes composiciones para formar comprimidos estratificados mediante un método adecuado. Los comprimidos recubiertos a presión se pueden preparar comprimiendo los gránulos para cubrir los comprimidos de núcleo interno con diferentes composiciones. Además, los comprimidos se pueden preparar en forma de comprimidos con recubrimiento entérico o comprimidos de liberación programada por métodos adecuados bien conocidos. Los comprimidos disgregantes orales, comprimidos masticables, comprimidos efervescentes, comprimidos dispersables, comprimidos solubles son comprimidos a los que se añade una función distinta seleccionando excipientes adecuados y pueden prepararse de acuerdo con dichos métodos. Los comprimidos disgregantes orales son comprimidos que se disuelven o

deshacen rápidamente en la cavidad bucal; Los comprimidos masticables son comprimidos que se administran por masticación; Los comprimidos efervescentes son comprimidos que se disuelven o dispersan rápidamente con burbujas en el agua; Los comprimidos dispersables son comprimidos que se administran tras su dispersión en agua; Los comprimidos solubles son comprimidos que se administran después de haberse disuelto en agua. Los comprimidos efervescentes se pueden preparar usando sustancias ácidas adecuadas y carbonatos o hidrogenocarbonatos como excipientes.

## (2) Cápsulas

Las cápsulas son preparaciones encerradas en cápsulas o envueltas con bases de cápsula, destinadas a administración oral. Las cápsulas se clasifican en cápsulas duras y cápsulas blandas. Las cápsulas duras se pueden preparar por un método donde una mezcla homogénea de principios activos con diluyentes y otros excipientes adecuados o gránulos o masas formadas preparados por métodos adecuados, se rellenan en cubiertas de cápsulas tal como están o tras una ligera compresión. Las cápsulas blandas pueden prepararse mediante un método en el que se mezclan los principios activos y los excipientes adecuados, se encierran en una base de cápsula adecuada tal como gelatina plastificada mediante la adición de glicerina, D-sorbitol, etc. y se moldean en una forma y un tamaño adecuados. Las cápsulas se pueden preparar como cápsulas con recubrimiento entérico o de liberación prolongada mediante un método bien conocido adecuado. Los agentes colorantes y conservantes, etc. se pueden añadir a las bases de las cápsulas.

## (3) Gránulos

Los gránulos son preparaciones que se preparan mediante granulación e incluyen gránulos efervescentes además de los que se denominan en general gránulos. Los gránulos se pueden preparar mediante los siguientes métodos (a), (b) y (c);

(a) A los principios activos en polvo, se añaden diluyentes, aglutinantes, disgregantes u otros excipientes adecuados, se mezcla para homogeneizar y se granula mediante un método adecuado;

(b) A los principios activos previamente granulados, se añaden excipientes tales como diluyentes y se mezclan para homogeneizar;

(c) A los principios activos previamente granulados, se añaden excipientes tales como diluyentes y se granulan mediante un método adecuado;

Los gránulos pueden recubrirse si es necesario y pueden prepararse en forma de gránulos con recubrimiento entérico o de liberación prolongada. Los gránulos efervescentes se pueden preparar usando sustancias ácidas adecuadas y carbonatos o hidrogenocarbonatos. Los gránulos efervescentes son gránulos que se disuelven o dispersan rápidamente con burbujas en el agua. Los gránulos se pueden preparar en forma de agentes de grano fino ajustando el tamaño de partícula.

## (4) Polvos

Los polvos son preparaciones en forma de polvo y, en general, se preparan mezclando homogéneamente los principios activos con diluyentes u otros excipientes adecuados.

## (5) Líquidos y solución para la administración oral

Los líquidos y la solución para la administración oral son preparaciones en forma líquida o en estado gelatinoso fluido y viscoso y los elixires, suspensiones, emulsiones y limonadas se incluyen en esta categoría, además de los denominados en general líquidos y solución para la administración oral. Los líquidos y la solución para la administración oral, en general, se preparan disolviendo, emulsionando o suspendiendo los principios activos en agua purificada junto con excipientes y filtrando si es necesario. Los elixires son preparaciones líquidas transparentes, dulces y aromáticas, que contienen etanol y en general, se preparan disolviendo principios activos sólidos o sus extractos en etanol y agua purificada, añadiendo agentes aromáticos y sacarosa, otros azúcares o agentes edulcorantes y clarificando mediante filtración u otro procedimiento. Las suspensiones son preparaciones líquidas de principios activos suspendidos fina y homogéneamente en un vehículo y, en general, se preparan mediante la adición de un agente de suspensión u otros excipientes adecuados y agua o aceite purificados a principios activos sólidos y suspendiendo de manera homogénea en su totalidad mediante un método adecuado. Las emulsiones son preparaciones líquidas de principios activos emulsionados fina y homogéneamente en un vehículo líquido y, en general, se preparan añadiendo agentes emulsionantes y agua purificada a principios activos líquidos y emulsionando fina y homogéneamente mediante un método adecuado. Además, las limonadas son preparaciones líquidas dulces y ácidas, transparentes, destinadas a administración oral.

## (6) Jarabes

Los jarabes son preparaciones líquidas o sólidas viscosas que contienen azúcares o agentes edulcorantes e incluyen las preparaciones para jarabes. En general, los jarabes se preparan disolviendo, mezclando, suspendiendo o

emulsionando principios activos en una solución de sacarosa, otros azúcares o agentes edulcorantes o en jarabe simple. Cuando sea necesario, la mezcla se hierva y se filtra mientras está caliente. Las preparaciones para jarabes son preparaciones en forma de gránulos o polvos, que se convierten en jarabes mediante la adición de agua. Se pueden llamar "jarabes secos". En general, las preparaciones para jarabes se preparan con azúcares o agentes edulcorantes de acuerdo con dicho método de preparación de gránulos o polvos.

(7) Gelatinas para administración oral

Las gelatinas para administración oral son preparaciones gelatinosas no fluidos que tienen una cierta forma y un cierto tamaño y que normalmente se preparan mezclando los principios activos con excipientes adecuados y base de gel polimérico, gelatinizando y formando en una cierta forma y un cierto tamaño mediante un método adecuado.

[Preparación para aplicación en la mucosa oral]

(1) Comprimidos para aplicación en la mucosa oral

Los comprimidos para aplicación en la mucosa oral son preparaciones sólidas que tienen una cierta forma e incluyen trociscos/grageas, comprimidos sublinguales, comprimidos bucales, comprimidos mucoadhesivos y gomas de mascar medicinales. En general, las preparaciones para la aplicación en la mucosa oral se preparan de acuerdo con dicho método de comprimidos. Los trociscos/las grageas son comprimidos para la aplicación en la mucosa oral, que se disuelven o desintegran gradualmente en la boca; Los comprimidos sublinguales son comprimidos para la aplicación en la mucosa oral, a partir de los que los principios activos se disuelven rápidamente por vía sublingual y se absorben a través de la mucosa oral; Los comprimidos bucales son comprimidos para aplicaciones en la mucosa oral, a partir de las que los principios activos se disuelven gradualmente entre la mejilla y los dientes y se absorben a través de la mucosa oral; Los comprimidos mucoadhesivos son comprimidos para la aplicación en la mucosa oral que se aplican mediante la adhesión a la mucosa oral; Las gomas de mascar medicinales son comprimidos para la aplicación en la mucosa oral, que liberan los principios activos al masticarse.

(2) Pulverizados para aplicación en la mucosa oral

El pulverizado para aplicación en la mucosa oral es una preparación en la que los principios activos se aplican mediante pulverización en la cavidad oral en forma de bruma, polvo, espuma o pasta y en general, se prepara mediante la disolución o suspensión de los principios activos y los excipientes adecuados en un disolvente, filtrado, cuando sea necesario y rellenando un recipiente junto con gas licuado o comprimido, o la disolución o suspensión de los principios activos y los excipientes adecuados en un disolvente y rellenando en un recipiente, y el acoplamiento de una bomba para pulverizar.

(3) Preparaciones semisólidas para aplicación en la mucosa oral

Las preparaciones semisólidas para aplicación en la mucosa oral son preparaciones en forma de crema, gel o pomada, destinados a la aplicación en la mucosa oral. En general, las preparaciones semisólidas para la aplicación en la mucosa oral se preparan emulsionando los principios activos junto con excipientes, usando agua purificada y un componente oleoso tal como la vaselina u homogeneizando los principios activos junto con excipientes adecuados con el uso de gel polimérico o aceite y grasas como base. Las cremas son preparaciones semisólidas, que están en forma de emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. Las preparaciones hidrófobas en forma de emulsiones de agua en aceite se pueden denominar "cremas oleosas". En general, las cremas se preparan mezclando homogéneamente y emulsionando un componente de fase oleosa y un componente de fase acuosa, ambos calentados, de los que cualquiera de los dos contiene los principios activos. Estos componentes tienen los constituyentes siguientes. Componente de la fase oleosa: vaselina, alcoholes grasos, etc., con o sin agentes emulsionantes u otros excipientes adecuados. Componente de la fase acuosa: agua purificada con o sin agentes emulsionantes u otros excipientes adecuados. Los geles son preparaciones gelatinosas. Hay geles acuosos y geles oleosos. Generalmente, los geles acuosos se preparan añadiendo polímeros, otros excipientes y agua purificada a los principios activos, disolviéndolos o suspendiéndolos y gelatinizando mediante calentamiento y enfriamiento o añadiendo agentes gelatinizantes. En general, los geles oleosos se preparan mediante la adición de bases oleosas líquidas tales como glicoles, alcoholes grasos y otros excipientes a los principios activos y mezclando. Las pomadas son preparaciones semisólidas, que disuelven o dispersan principios activos en una base. Existen dos tipos, pomadas hidrófobas y pomadas hidrófilas. En general, las pomadas hidrófobas se preparan mediante calentamiento para fundir bases hidrófobas tales como aceites grasos, ceras o parafina, la adición y mezcla de los principios activos en la base para disolverlos o dispersarlos y el amasado del conjunto hasta volverlo homogéneo. En general, las pomadas hidrófilas se preparan mediante calentamiento para fundir bases hidrófilas tales como el macrogol, la adición y mezcla de los principios activos en las bases y el amasado del conjunto hasta volverlo homogéneo.

(4) Preparaciones para hacer gárgaras

Las preparaciones para hacer gárgaras son preparaciones líquidas destinadas a aplicarse localmente en las cavidades de la boca y de la garganta. Las preparaciones de tipo sólido que se disuelven en agua antes de su uso también se

incluyen en esta categoría. En general, las preparaciones para hacer gárgaras se preparan disolviendo los principios activos en un disolvente junto con excipientes adecuados y filtrando cuando sea necesario. Las preparaciones sólidas se preparan de acuerdo con dicho método de preparación de comprimidos o gránulos.

## 5 [Preparación para inyección]

### (1) Inyecciones

10 Las inyecciones son preparaciones estériles para administrarse directamente en el cuerpo a través de la piel, de un músculo o de un vaso sanguíneo, por lo general, en forma de una solución, una suspensión o una emulsión de los principios activos, o de un sólido que contiene principios activos que se disolverán o suspenderán antes de su uso, e incluyen inyecciones liofilizadas, polvos, jeringas precargadas, cartuchos, infusiones parenterales, implantes/microgránulos e inyecciones de liberación prolongada, además de las inyecciones denominadas en general. Las inyecciones se preparan mediante el siguiente método (a) y (b):

15 (a) Se disuelven, suspenden o emulsionan los principios activos con o sin excipientes en agua para inyección o en un vehículo acuoso o no acuoso de manera homogénea, se llenan con ello recipientes para inyección, se sellan y se esterilizan.

20 (b) Se disuelven, suspenden o emulsionan los principios activos con o sin excipientes en agua para inyección o en un vehículo acuoso o no acuoso y se filtra de forma aséptica o se prepara de forma aséptica un líquido homogéneo, se llenan con ello recipientes para inyección y se sellan;

25 En general, las inyecciones liofilizadas se preparan disolviendo los principios activos con o sin excipientes tales como diluyentes en agua para inyección, esterilizando la solución mediante filtración aséptica, llenando con la fracción filtrada directamente recipientes individuales para inyección y liofilizando o dividiendo la fracción filtrada en envases especiales, que se liofilizan y se transfieren a envases individuales para inyección. En general, el polvo para inyecciones se prepara filtrando de forma aséptica una solución de principios activos, obteniéndose polvos por cristalización de la solución o mezclando más los polvos con excipientes esterilizados y llenando con los polvos recipientes individuales para inyecciones. En general, las jeringas precargadas para inyección se preparan disolviendo, suspendiendo o emulsionando los principios activos con o sin excipientes en un vehículo y rellenando jeringas. Los cartuchos se usan fijándolos en un dispositivo de inyección para uso exclusivo. En general, los cartuchos para inyección se preparan disolviendo, suspendiendo o emulsionando los principios activos con o sin excipientes en un vehículo y rellenando los cartuchos. En general, las infusiones parenterales son inyecciones de no menos de 100 ml, destinadas a administración intravenosa. Los implantes/microgránulos son inyecciones sólidas o en forma de gel, destinadas a la administración subcutánea o intramuscular mediante un dispositivo de implante o tratamiento quirúrgico, con el fin de liberar los principios activos durante un largo período de tiempo. En general, los implantes/microgránulos se preparan en forma de microgránulo, microesfera o gel usando polímeros biodegradables. Las inyecciones de liberación prolongada son inyecciones para administración intramuscular, con el fin de liberar los principios activos durante un largo período de tiempo y, en general, se preparan disolviendo o suspendiendo los principios activos en un vehículo no acuoso tal como un aceite vegetal o suspendiendo microesferas preparadas con polímeros biodegradables.

## [Preparaciones para diálisis]

### 45 (1) Agentes de diálisis

Los agentes de diálisis son preparaciones en forma líquida o en forma sólida que se deben disolver antes de su uso, destinados a la diálisis peritoneal o hemodiálisis, e incluyen agentes de diálisis peritoneal y agentes de hemodiálisis. Los agentes de diálisis peritoneal son agentes de diálisis estériles, destinados a usarse para la diálisis peritoneal y, en general, se preparan disolviendo los principios activos con excipientes adecuados en un vehículo para producir cierto volumen o llenando con los principios activos combinados con excipientes adecuados un recipiente y sellándolo. Si es necesario, se esteriliza. En el caso de las preparaciones sólidas que se han de disolver antes de su uso, se pueden preparar de acuerdo con dicho método de preparación de comprimidos o gránulos. Los agentes de hemodiálisis son agentes de diálisis que se usan para la hemodiálisis y, en general, se preparan disolviendo los principios activos con excipientes en un vehículo para producir cierto volumen o llenando con los principios activos junto con excipientes un recipiente. En el caso de las preparaciones sólidas que se han de disolver antes de su uso, se pueden preparar de acuerdo con dicho método de preparación de comprimidos o gránulos.

## [Preparación para inhalación]

### 60 (1) Inhalaciones

Las inhalaciones son preparaciones destinadas a su administración en forma de aerosoles a los bronquios o el pulmón. Las inhalaciones se clasifican en inhaladores de polvo seco, preparaciones líquidas para inhalación e inhaladores de dosis medida. Los inhaladores de polvo seco son preparaciones que suministran un consumo respiratorio constante, destinados a la administración en forma de aerosoles de partículas sólidas y, en general, se preparan mediante la

pulverización de los principios activos en partículas finas. Cuando sea necesario, se añaden lactosa u otros excipientes adecuados para formar una mezcla homogénea. Las preparaciones líquidas para inhalación son inhalaciones líquidas que se administran mediante un dispositivo de inhalación tal como un nebulizador operativo. En general, las preparaciones líquidas para inhalación se preparan mezclando los principios activos con un vehículo y agentes isotónicos adecuados y/o agentes de ajuste del pH para formar una solución o suspensión y filtrando cuando sea necesario. Los inhaladores de dosis medida son preparaciones que administran una dosis constante de principios activos del recipiente junto con el propulsor cargado. En general, los inhaladores de dosis medida se preparan disolviendo los principios activos con agentes dispersantes y estabilizantes adecuados en un vehículo para preparar una solución o suspensión y llenando recipientes resistentes a la presión junto con propulsor líquido y colocando válvulas dosificadoras.

[Preparación para aplicación oftálmica]

15 (1) Líquidos y soluciones oftálmicas

Los líquidos y las soluciones oftálmicas son preparaciones estériles de líquido o sólido que se disuelve o suspende antes de su uso, destinadas a su aplicación en el saco conjuntivo o en otros tejidos oculares. En general, los líquidos y las soluciones oftálmicas se preparan disolviendo, suspendiendo principios activos en un vehículo tras añadir excipientes, formando un volumen constante o mezclando los principios activos y excipientes y llenando con ellos recipientes.

(2) Pomadas oftálmicas

25 Las pomadas oftálmicas son preparaciones estériles de semisólido, destinadas a la aplicación en el saco conjuntivo y en otros tejidos oculares. En general, las pomadas oftálmicas se preparan mezclando una solución homogénea de principios activos finamente pulverizados con vaselina u otras bases y llenando con ellos recipientes.

[Preparación para aplicación ótica]

30 (1) Preparación ótica

Las preparaciones óticas son preparaciones líquidas, semisólidas o sólidas que se han de disolver o suspender antes de su uso, destinadas a la aplicación en el oído externo o interno. En general, las preparaciones óticas se preparan llenando recipientes con líquidos en los que se disuelven o suspenden principios activos y excipientes en un vehículo para obtener un volumen constante o con polvos en los que se mezclan principios activos y excipientes.

[Preparaciones para aplicación nasal]

40 (1) Preparaciones nasales

Las preparaciones nasales son preparaciones destinadas a la aplicación en las cavidades nasales o en la membrana mucosa nasal. Las preparaciones nasales se clasifican en inhaladores nasales de polvo seco y preparaciones líquidas nasales. Los inhaladores nasales de polvo seco son preparaciones en polvo fino, destinadas a aplicarse en las cavidades nasales. En general, los inhaladores nasales de polvo seco se preparan pulverizando principios activos en partículas moderadamente finas o mezclando de manera homogénea con excipientes cuando sea necesario. Los líquidos y las soluciones nasales son preparaciones líquidas o preparaciones sólidas que se disuelven o suspenden antes de su uso, destinadas a aplicarse en las cavidades nasales. En general, los líquidos y las soluciones nasales se preparan disolviendo o suspendiendo los principios activos en un vehículo junto con excipientes y filtrando cuando sea necesario. Se pueden usar agentes isotónicos y/o agentes de ajuste del pH.

[Preparaciones para aplicación rectal]

(1) Supositorios para aplicación rectal

55 Los supositorios para aplicación rectal son preparaciones semisólidas de una forma y de un tamaño deseados, destinados a la aplicación intrarrectal, que liberan los principios activos al fundirse a la temperatura corporal o disolverse o dispersarse gradualmente en las secreciones. En general, los supositorios para la aplicación rectal se preparan mezclando homogéneamente los principios activos y excipientes tales como agentes dispersantes y agentes emulsionantes, disolviendo o suspendiendo uniformemente en una base que se licua mediante calentamiento, llenando con un volumen constante del material resultante recipientes y moldeando en una forma y un tamaño. Normalmente, se usan bases lipófilas o bases hidrófilas.

(2) Preparaciones semisólidas para aplicación rectal

65 Las preparaciones semisólidas para aplicación rectal son preparaciones que están en forma de crema, gel o pomada destinados a la aplicación en torno o en el interior del ano. En general, las preparaciones semisólidas para la aplicación

rectal se preparan emulsionando los principios activos con excipientes en agua purificada y componentes oleoso tal como la vaselina o mezclando homogéneamente los principios activos y los excipientes en una base de grasa o gel polimérico. En general, las cremas para aplicación rectal se preparan mezclando homogéneamente y emulsionando un componente de fase oleosa (tal como vaselina, alcoholes grasos, etc.) y un componente de fase acuosa (tal como agua purificada con o sin agentes emulsionantes u otros excipientes adecuados), ambos calentados, de los que cualquiera de los dos contiene los principios activos. Los geles para la aplicación rectal son preparaciones gelatinosas. Hay geles acuosos y geles oleosos. Los geles acuosos se preparan añadiendo polímeros, otros excipientes y agua purificada a los principios activos y disolviendo o suspendiendo y gelatinizando mediante calentamiento y enfriamiento o añadiendo agentes gelatinizantes. Los geles oleosos se preparan mediante la adición de bases oleosas líquidas tales como glicoles, alcoholes grasos y otros excipientes a los principios activos y mezclando. Las pomadas para la aplicación rectal son preparaciones semisólidas, que disuelven o dispersan principios activos en una base. Existen dos tipos, pomadas hidrófobas y pomadas hidrófilas. En general, las pomadas hidrófobas se preparan mediante calentamiento para fundir bases hidrófobas tales como aceites grasos, ceras o parafina, la adición y mezcla de los principios activos en las bases para disolverlos o dispersarlos y el amasado del conjunto hasta volverlo homogéneo. En general, las pomadas hidrófilas se preparan mediante calentamiento para fundir bases hidrófilas tales como el macrogol, la adición y mezcla de los principios activos en las bases y el amasado del conjunto hasta volverlo homogéneo.

### (3) Enemas para aplicación rectal

Los enemas para aplicación rectal son preparaciones en forma líquida o en estado viscoso y gelatinoso, destinados a aplicaciones a través del ano. En general, los enemas para la aplicación rectal son preparaciones que se preparan disolviendo o suspendiendo los principios activos en agua purificada o un vehículo acuoso adecuado para producir un volumen determinado y rellenando con ello recipientes. Se pueden usar agentes dispersantes, estabilizantes y/o agentes de ajuste del pH.

### [Preparaciones para aplicación vaginal]

#### (1) Comprimidos para uso vaginal

Los comprimidos para uso vaginal son aplicaciones sólidas de formas y tamaño deseados, destinados a la aplicación en la vagina, que liberan los principios activos al disolverse o dispersarse gradualmente en las secreciones. Los comprimidos para uso vaginal normalmente se preparan de acuerdo con dicho método de preparación de comprimidos.

#### (2) Supositorios para uso vaginal

Los supositorios para uso vaginal son preparaciones semisólidas de formas y tamaño deseados, destinados a la aplicación en la vagina, que liberan los principios activos por fusión a la temperatura del cuerpo o al disolverse o dispersarse gradualmente en las secreciones. En general, los supositorios para uso vaginal se preparan de acuerdo con dicho método de preparación de supositorios para aplicaciones rectales.

### [Preparación para aplicación cutánea]

#### (1) Preparaciones sólidas para aplicación cutánea

Las preparaciones sólidas para aplicación cutánea son preparaciones sólidas destinadas a la aplicación en la piel (incluyendo el cuero cabelludo) o en las uñas. Se incluyen en esta categoría los polvos para la aplicación cutánea. Los polvos para la aplicación cutánea son preparaciones sólidas en polvo destinadas a la aplicación externa. En general, los polvos para la aplicación cutánea se preparan mezclando homogéneamente los principios activos y excipientes tales como diluyentes y pulverizando la mezcla.

#### (2) Líquidos y soluciones para aplicación cutánea

Los líquidos y las soluciones para aplicación cutánea son preparaciones líquidas destinadas a la aplicación en la piel (incluyendo el cuero cabelludo) o en las uñas. Se incluyen en esta categoría los linimentos y las lociones. En general, los líquidos y las soluciones para aplicación cutánea se preparan mezclando los principios activos y excipientes en un vehículo y filtrando si es necesario. Los linimentos son preparaciones líquidas o en suspensión destinadas a la aplicación externa en la piel por frotamiento. Las lociones son líquidos externos en los que los principios activos se disuelven, se emulsionan o se dispersan finamente en un vehículo acuoso. En general, las lociones se preparan disolviendo, suspendiendo o emulsionando los principios activos en agua purificada con excipientes y haciendo el conjunto homogéneo.

#### (3) Pulverizado para aplicación cutánea

Los pulverizados para aplicación cutánea son preparaciones destinadas a pulverizar principios activos sobre la piel en

brumas, polvos, formas o estado pastoso. Los pulverizados para aplicación cutánea se clasifican en aerosoles para la aplicación cutánea y pulverizados de bomba para la aplicación cutánea. En general, el pulverizado para aplicaciones cutáneas se prepara disolviendo o suspendiendo los principios activos en un vehículo, filtrando cuando sea necesario y llenando con ello recipientes. Los aerosoles para aplicación cutánea son pulverizados que atomizan los principios  
 5 activos junto con gas licuado o comprimido que llena los recipientes. En general, los aerosoles para aplicación cutánea se preparan disolviendo o suspendiendo los principios activos en un vehículo, llenando con propulsores licuados recipientes resistentes a la presión y ajustando una válvula de pulverización continua. Si es necesario, se pueden usar agentes dispersantes y estabilizantes. Los pulverizados de bomba para aplicación cutánea son pulverizados que atomizan los principios activos de recipientes mediante bombeo. En general, los pulverizados de bomba para  
 10 aplicación cutánea se preparan disolviendo o suspendiendo los principios activos con excipientes en un vehículo, llenando recipientes con ellos y colocando bombas en los recipientes.

#### (4) Pomadas

15 Las pomadas son preparaciones semisólidas que se aplican en la piel, que disuelven o dispersan principios activos en una base. Existen dos tipos, pomadas hidrófobas y pomadas hidrófilas. En general, las pomadas hidrófobas se preparan mediante calentamiento para fundir bases hidrófobas tales como aceites grasos, ceras o parafina, la adición y mezcla de los principios activos en la base para disolverlos o dispersarlos y el amasado del conjunto hasta volverlo homogéneo. En general, las pomadas hidrófilas se preparan mediante calentamiento para fundir bases hidrófilas tales  
 20 como el macrogol, la adición y mezcla de los principios activos en las bases y el amasado del conjunto hasta volverlo homogéneo.

#### (5) Cremas

25 Las cremas son preparaciones semisólidas que se aplican en la piel, que están en forma de emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. Las preparaciones hidrófobas en forma de emulsiones de agua en aceite se pueden denominar "cremas oleosas". En general, las cremas se preparan mezclando homogéneamente y emulsionando un componente de fase oleosa y un componente de fase acuosa, ambos calentados, de los que cualquiera de los dos contiene los principios activos. Los componentes tienen los siguientes constituyentes. Componente de la fase oleosa:  
 30 vaselina, alcoholes grasos, etc., con o sin agentes emulsionantes u otros excipientes adecuados. Componente de la fase acuosa: agua purificada con o sin agentes emulsionantes u otros excipientes adecuados.

#### (6) Geles

35 Los geles son preparaciones gelatinosas destinadas a la aplicación en la piel. Hay geles acuosos y geles oleosos. Generalmente, los geles acuosos se preparan añadiendo polímeros, otros excipientes y agua purificada a los principios activos, disolviéndolos o suspendiéndolos y gelatinizando mediante calentamiento y enfriamiento o añadiendo agentes gelatinizantes. En general, los geles oleosos se preparan mediante la adición de bases oleosas líquidas tales como glicoles, alcoholes grasos y otros excipientes a los principios activos y mezclando.  
 40

#### (7) Parches

Los parches son preparaciones destinadas a adherirse a la piel. Los parches se clasifican en cintas/emplastos y cataplasmas/parches de gel. En general, los parches se preparan mezclando los principios activos de manera  
 45 homogénea con una base tal como un polímero o una mezcla de polímeros, extendiendo sobre una capa de soporte o revestimiento y cortando en un tamaño dado. Las preparaciones de tipo de absorción percutánea se pueden preparar usando una membrana que controle la velocidad de liberación. Cuando sea necesario, se pueden usar agentes adhesivos o potenciadores de la penetración. Las cintas/los emplastos son parches que se preparan con bases que prácticamente no contienen agua. En general, las cintas/los emplastos se preparan mezclando homogéneamente los  
 50 principios activos con o sin excipientes y una base de polímeros naturales o sintéticos, no solubles en agua, tales como resinas, plásticos o caucho y extendiendo sobre un paño o extendiendo y sellando sobre un paño o película de plástico, cortando en un tamaño dado. Las preparaciones también pueden prepararse llenando con una mezcla de principios activos y una base con o sin otros excipientes antiadhesivos compuestos de una película de control de la liberación, un soporte y un revestimiento. Las cataplasmas/los geles son parches que usan bases que contienen agua.  
 55 En general, los parches de cataplasma/gel se preparan mezclando los principios activos, agua purificada y glicerina u otros materiales líquidos o mezclando y amasando polímeros naturales o sintéticos, que son hidrosolubles o absorbentes de agua, con agua purificada, añadiendo los principios activos, mezclando el conjunto homogéneamente, extendiéndolo sobre un paño o una película y cortando en un tamaño dado.

#### 60 Ejemplos

La presente invención se describe con detalles haciendo referencia a los ejemplos a continuación en el presente documento, pero la presente invención no se limita a los ejemplos.

65 En cuanto a la separación cromatográfica y TLC, un disolvente entre paréntesis corresponde a un disolvente de elución o un disolvente de desarrollo empleado y la relación se expresa en relación en volumen.

En cuanto a la RMN, un disolvente entre paréntesis corresponde a un disolvente utilizado para la medición.

LC-MS/ELSD se realizó en las condiciones a continuación:

5

Condición 1

{columna: Waters ACQUITY C<sub>18</sub> (tamaño de partícula: 1,7 x 10<sup>-6</sup> m; longitud de la columna: 30 x 2,1 mm I.D.); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C; fase móvil (A): solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 %; fase móvil (B): solución de ácido fórmico al 0,1 %-acetonitrilo; gradiente (se describe la relación de fase móvil (A):fase móvil (B)): [0 min] 95:5; [0,1 min] 95:5; [1,2 min] 5:95; [1,4 min] 5:95; [1,41 min] 95:5; [1,5 min] 95:5; Detector: UV(PDA), ELSD, MS}

10

Condición 2

15

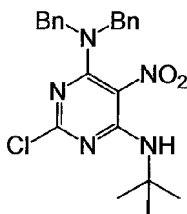
{columna: YMC Triart C<sub>18</sub> (tamaño de partícula: 1,9 x 10<sup>-6</sup> m; longitud de la columna: 30 x 2,0 mm I.D.); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 30 °C; fase móvil (A): solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil (B): solución de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %-acetonitrilo; gradiente (se describe la relación de fase móvil (A):fase móvil (B)): [0 min] 95:5; [0,1 min] 95:5; [1,2 min] 5:95; [1,4 min] 5:95; [1,41 min] 95:5; [1,5 min] 95:5; Detector: UV(PDA), ELSD, MS}

20

Un nombre de compuesto usando en la presente memoria descriptiva se dio usando un programa informático ACD/Name (marca comercial registrada) que generalmente denomina un compuesto de acuerdo con la nomenclatura IUPAC, usando Chemdraw Ultra (versión 12.0, suministrado por Cambridge Soft) o denominándolo de acuerdo con la nomenclatura IUPAC.

25

Ejemplo de referencia 1: N,N-dibencil-N'-*terc*-butil-2-cloro-5-nitropirimidin-4,6-diamina



30

A 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (n.º CAS 4359-87-9, 22,8 g) en cloruro de metileno (170 ml), se le añadió lentamente una solución de *terc*-butilamina (7,3 g) en cloruro de metileno (30 ml) gota a gota a 0 °C. A la mezcla de reacción, se le añadió lentamente diisopropiletilamina (17,3 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 60 minutos. A la mezcla de reacción, se le vertió agua y la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico y, a continuación, se concentró a presión reducida. 12,7 g del producto intermedio obtenido (27,8 g) se disolvió en cloruro de metileno (170 ml). A la solución, se le añadió una solución de dibencilamina (19,2 ml) en cloruro de metileno (30 ml) gota a gota a 0 °C. A la mezcla de reacción, se le añadió diisopropiletilamina (17,3 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 60 minutos.

35

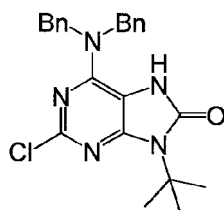
40

A la mezcla de reacción, se le vertió agua y la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico y, a continuación, se concentró a presión reducida. El producto intermedio restante (15,09 g) se hizo reaccionar de manera similar. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (27,2 g) que tiene las propiedades físicas siguientes.

45

TLC: R<sub>f</sub> 0,45 (hexano:acetato de etilo = 9:1);  
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,51, 4,52, 7,06-7,14, 7,23-7,38, 8,41.

50 Ejemplo de referencia 2: 9-*terc*-butil-2-cloro-6-(dibencilamino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

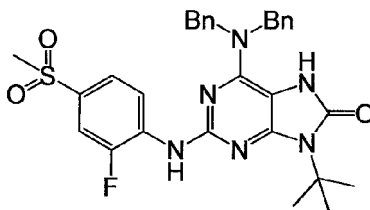


Se disolvió cloruro de amonio (20,8 g) en agua (156 ml) y se mezcló con cinc (42,4 g). A esta suspensión, se le añadió una solución del compuesto preparado en el ejemplo de referencia 1 (27.6 g) en acetato de etilo (467 ml) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (nombre comercial) y el Celite se lavó con agua y acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico y, a continuación, se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió tetrahidrofurano (276 ml). A la solución resultante, se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (22,3 g) y diazabicycloundeceno (DBU; 10,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico y a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con metil-*tert*-butil éter (MTBE) y se filtró. El filtrado se secó para dar el compuesto del título (23,3 g) que tenía las propiedades físicas siguientes.

TLC: Rf 0,40 (hexano:acetato de etilo = 4:1);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,70, 4,76, 7,22-7,40, 8,16.

Ejemplo de referencia 3: 9-*tert*-butil-6-(dibencilamino)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

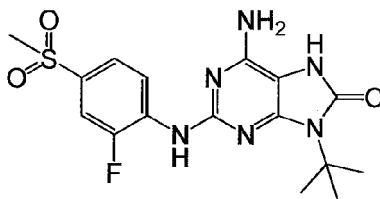


Una solución en suspensión del compuesto (127 mg) preparada en el ejemplo de referencia 2, 2-fluoro-4-metilsulfonilaniolina (62 mg) y carbonato de cesio (293 mg) en dimetoxietano (0,9 ml) se desgasificó y se purgó con argón. Se añadieron 2-(diclohexilfosfina)-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (29 mg) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (28 mg). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (153 mg) que tiene las propiedades físicas siguientes.

TLC: Rf 0,23 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,72, 3,02, 4,82, 7,15-7,18, 7,22-7,39, 7,41-7,45, 7,57-7,62, 8,45-8,52, 9,07.

Ejemplo de referencia 4: 6-amino-9-*tert*-butil-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

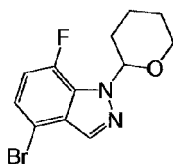


En atmósfera de nitrógeno, el compuesto (163 mg) preparado en el ejemplo de referencia 3 se disolvió en etanol (1,1 ml) y tetrahidrofurano (0,3 ml) y se añadió hidróxido de paladio al 20 % carbono (80 mg). En atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite (nombre comercial) y el Celite se lavó con cloruro de metileno/metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se solidificó con acetato de etilo y el sólido se filtró. El filtrado se secó para dar el compuesto de la presente invención (62 mg) que tenía las propiedades físicas siguientes.

TLC: Rf 0,47 (cloruro de metileno:metanol= 9:1);

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,70, 3,20, 6,35, 7,59-7,64, 7,67-7,72, 8,41-8,48, 9,92.

Ejemplo de referencia 5: 4-bromo-7-fluoro-1-(tetrahidro-2H-pirano-2-il)-1H-indazol

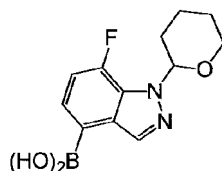


A una solución de 4-bromo-7-fluoro-1H-indazol (918 mg) en cloruro de metileno (14 ml), se le añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (1,56 ml) y ácido paratoluenosulfónico monohidrato (81 mg). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1,24 g) que tiene las propiedades físicas siguientes.

TLC: Rf 0,61 (hexano:acetato de etilo = 5:1);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,48-1,82, 2,03-2,23, 2,51-2,68, 3,69-3,80, 4,00-4,08, 5,83-5,90, 6,91-7,00, 7,17-7,23, 8,03-8,06.

Ejemplo de referencia 6: Ácido [7-fluoro-1-(tetrahidro-2H-pirano-2-il)-1H-indazol-4-il]borónico



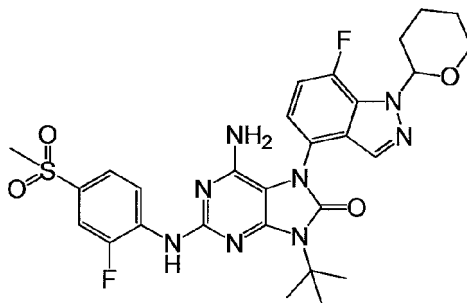
En atmósfera de nitrógeno, el compuesto (1,24 g) preparado en el ejemplo de referencia 5 y triisopropilborato (3,8 ml) se disolvieron en tetrahidrofurano (16,6 ml) y se enfrió a -78 °C. A la solución, se le añadió n-butilitio (8,02 ml, 1,55 M/hexano) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió agua y la capa orgánica se extrajo de nuevo con solución acuosa 0,5 N de hidróxido sódico. A la capa acuosa obtenida, se le añadió acetato amónico (1,39 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a 0 °C. A la mezcla de reacción, se le añadió dihidrogenofosfato sódico y el pH se ajustó a de 4 a 5.

El sólido precipitado se filtró. El filtrado se lavó con agua fría y se secó y, a continuación, para dar el compuesto de la presente invención (710 mg) que tiene las propiedades físicas siguientes.

TLC: Rf 0,34 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,47-1,60, 1,63-1,82, 1,97-2,10, 1,97-2,10, 2,35-2,54, 3,58-3,69, 3,83-3,94, 5,79-5,85, 7,18-7,27, 7,58-7,64, 8,27, 8,34-8,37.

Ejemplo de referencia 7: 6-amino-9-*terc*-butil-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil] amino]-7-[7-fluoro-1-(tetrahidro-2H-pirano-2-il)-1H-indazol-4-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



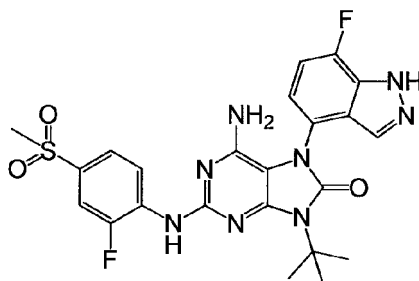
El compuesto preparado en el ejemplo de referencia 4 (45 mg), el compuesto preparado en el ejemplo de referencia 6 (60 mg), acetato de cobre ( $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ) (41 mg) y una solución de trietilamina (64  $\mu\text{l}$ ) en acetonitrilo se agitó a 40 °C durante 20 horas.

A la mezcla de reacción, se le añadió amoniaco acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (19 mg) que tiene las propiedades físicas siguientes.

TLC: Rf 0,53 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,55-1,84, 1,89, 2,04-2,24, 2,48-2,69, 3,06, 3,69-3,86, 3,97-4,16, 4,18-4,29, 5,88-5,97, 7,03-7,12, 7,16-7,27, 7,62-7,74, 7,92-8,01, 8,73-8,80.

- 5 Ejemplo 1: 6-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-9-(2-metil-2-propanil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



- 10 El compuesto (40 mg) preparado en el ejemplo de referencia 7 se disolvió en metanol (0,5 ml). A la solución, se le añadió ácido clorhídrico 4 N/dioxano (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con hexano y se filtró. El filtrado se secó para dar el compuesto de la presente invención (10 mg) que tenía las propiedades físicas siguientes.

TLC: Rf 0,58 (hexano:acetato de etilo= 1:2);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,91, 3,07, 4,24, 7,07-7,12, 7,17-7,24, 7,63-7,76, 8,02-8,05, 8,73-8,81.

20

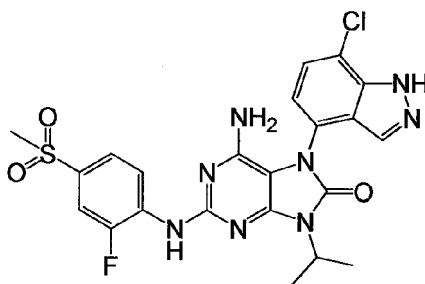
Ejemplos 2:

- Se llevó a cabo un procedimiento similar a Ejemplo de referencia 1 → Ejemplo de referencia 2 → Ejemplo de referencia 3 → Ejemplo de referencia 4 → Ejemplo de referencia 7 → Ejemplo 1 usando isopropilamina en lugar de *tert*-butilamina y usando un ácido borónico correspondiente en lugar del compuesto preparado en el ejemplo de referencia 6 para dar el compuesto de la presente invención que tiene las propiedades físicas siguientes.

25

Ejemplo 2-1: 6-amino-7-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

30



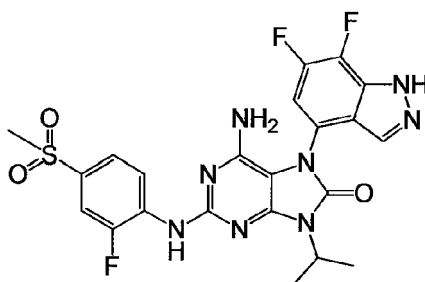
TLC: Rf 0,37 (hexano:acetato de etilo = 2:3);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,62-1,74, 3,07, 4,35, 4,78-4,88, 7,08-7,14, 7,28-7,35, 7,49-7,54, 7,64-7,80, 8,11, 8,80-8,87.

35

## ES 2 909 234 T3

Ejemplo 2-2: 6-amino-7-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



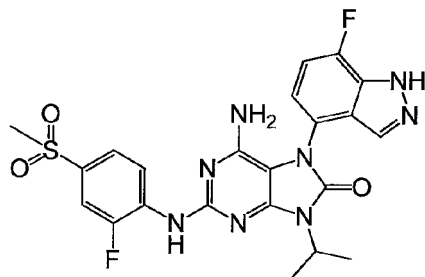
TLC: Rf 0,30 (acetato de etilo);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,60-1,80, 3,07, 4,41, 4,77-4,91, 7,03-7,11, 7,30-7,38, 7,62-7,68, 7,69-7,78, 7,98-8,02, 8,78-8,85.

5

Ejemplo 3: 6-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

10 Se llevó a cabo un procedimiento similar a Ejemplo de referencia 1  $\rightarrow$  Ejemplo de referencia 2  $\rightarrow$  Ejemplo de referencia 3  $\rightarrow$  Ejemplo de referencia 4  $\rightarrow$  Ejemplo de referencia 7  $\rightarrow$  Ejemplo 1 usando isopropilamina en lugar de *tert*-butilamina para dar el compuesto de la presente invención que tiene las propiedades físicas siguientes.

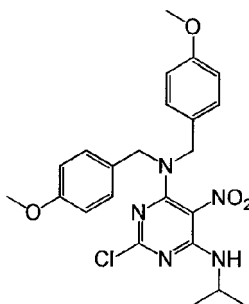


15

TLC: Rf 0,40 (hexano:acetato de etilo = 1:4);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,62-1,72, 3,07, 4,33, 4,79-4,92, 7,07-7,14, 7,17-7,25, 7,30-7,35, 7,64-7,69, 7,72-7,78, 8,04-8,08, 8,80-8,88.

20 Ejemplo de referencia 8: 2-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-5-nitro-N'-(propan-2-il)pirimidin-4,6-diamina



25

A una solución de 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (4 g) en cloruro de metileno (130 ml), bis(4-metoxibencil)amina (4,5 g) y trietilamina (2,4 ml) en cloruro de metileno (20 ml) se le añadió lentamente gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, isopropilamina (1,7 ml) y trietilamina (2,7 ml) en una solución de cloruro de metileno (20 ml) se le añadió gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 120 minutos. A la mezcla de reacción, se le vertió agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo resultante se agitó en hexano/MTBE (4/1) durante 30 minutos. El sólido precipitado se filtró. El filtrado se secó para dar el compuesto del título (7,8 g) que tiene las propiedades físicas siguientes.

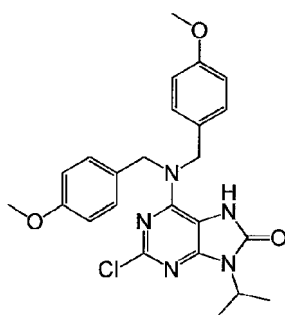
30

TLC: Rf 0,41 (hexano:acetato de etilo = 5:1);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,24-1,30, 3,80, 4,37-4,50, 6,79-6,85, 6,97-7,03, 8,18-8,24.

35

Ejemplo de referencia 9: 2-cloro-6-[bis(4-metoxibencil)amino]-9-(propan-2-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



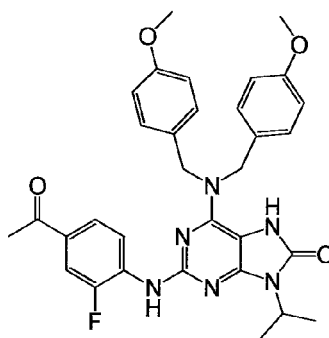
Se disolvió cloruro de amonio (5,4 g) en agua (30 ml) y se mezcló con cinc (11 g). A esta suspensión, se le añadió una solución del compuesto (7,8 g) preparado en el ejemplo de referencia 8 en acetato de etilo (200 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas.

La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (nombre comercial) y el Celite se lavó con agua y acetato de etilo. Se extrajo el filtrado resultante con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, se concentró a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (150 ml), se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (5 g) y DBU (2,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con ácido clorhídrico 1 N, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se agitó en hexano/acetato de etilo (2/1) durante 20 minutos y se filtró. El filtrado se secó para dar el compuesto del título (5,9 g) que tiene las propiedades físicas siguientes.

TLC: Rf 0,34 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,38-1,48, 3,80, 4,55-4,74, 6,80-6,92, 7,09-7,21, 8,39.

Ejemplo de referencia 10: 2-[(4-acetil-2-fluorofenil)amino]-6-[bis(4-metoxibencil)amino]-9-(propan-2-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

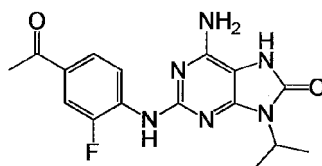


El compuesto preparado en el ejemplo de referencia 9 (3 g), 1-(4-amino-3-fluorofenil)etanona (1,1 g) y una solución de carbonato de cesio (6,3 g) en dimetoxietano (21 ml)/tercbutanol se desgaseó y se purgó con argón. A esta mezcla de reacción, se le añadió 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (310 mg) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (290 mg). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 hora. Además, se añadieron 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (155 mg) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (145 mg). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (nombre comercial). El Celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. El producto en bruto obtenido se lavó con MTBE y se filtró. El filtrado se secó para dar el compuesto del título (2,4 g) que tiene las propiedades físicas siguientes.

TLC: Rf 0,28 (hexano:acetato de etilo = 3:2);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,54-1,61, 2,54, 3,81, 4,60-4,78, 6,86-6,93, 7,16-7,26, 7,56-7,61, 7,65-7,71, 8,48-8,56.

Ejemplo de referencia 11: 2-[(4-acetil-2-fluorofenil)amino]-6-amino-9-(propan-2-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

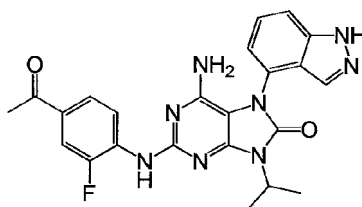


El compuesto (1,7 g) preparado en el ejemplo de referencia 10 se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano. La capa orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con hexano/acetato de etilo (1/1) y se filtró. El filtrado se lavó con cloruro de metileno y se filtró. El filtrado se secó para dar el compuesto del título (0,55 g) que tiene las propiedades físicas siguientes.

TLC: Rf 0,60 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,42-1,49, 2,54, 4,42-4,56, 6,36, 7,65-7,78, 8,35-8,40, 8,42-8,51, 9,88.

Ejemplos 4: 2-[(4-acetil-2-fluorofenil)amino]-6-amino-7-(1H-indazol-4-il)-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se llevó a cabo un procedimiento similar a Ejemplo de referencia 7 → Ejemplo 1 usando el compuesto preparado en el ejemplo de referencia 11 en lugar del compuesto preparado en el ejemplo de referencia 4 y usando ácido [1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il]borónico en lugar del compuesto preparado en el ejemplo de referencia 6 para dar el compuesto de la presente invención que tiene las propiedades físicas siguientes.

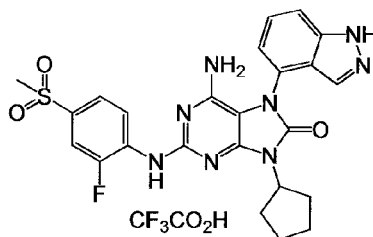
TLC: Rf: 0,22 (hexano:acetato de etilo = 1:4);

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,53-1,60, 2,53, 4,60-4,72, 5,49, 7,06-7,10, 7,44-7,51, 7,61-7,65, 7,69-7,79, 7,95, 8,44-8,52, 8,60-8,62, 13,32.

Ejemplos 5:

Se llevó a cabo un procedimiento similar a Ejemplo de referencia 1 → Ejemplo de referencia 2 → Ejemplo de referencia 3 → Ejemplo de referencia 4 → Ejemplo de referencia 7 → Ejemplo 1 usando la amina correspondiente en lugar de *terc*butilamina y usando el compuesto de amina correspondiente en lugar de 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina y usando el ácido borónico correspondiente en lugar del compuesto preparado en el ejemplo de referencia 6 para dar el compuesto de la presente invención que tiene las propiedades físicas siguientes. En los ejemplos 5-1, 5-5 y 5-17, la purificación por HPLC preparativa (fase móvil (A): solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil (B): ácido trifluoroacético al 0,1 %-acetonitrilo) se realizó con un eluyente que contenía ácido trifluoroacético, se obtuvo el compuesto de la presente invención en forma de una sal trifluoroacetato.

Ejemplos 5-1: trifluoroacetato de 6-amino-9-ciclopentil-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7-(1H-indazol-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 70 % (Tiempo de retención: 0,85 minutos);

MASA (ESI, Pos.): 523 (M + H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,55-1,69, 1,80-2,02, 2,16-2,35, 3,22, 4,71-4,84, 5,53, 7,04-7,09, 7,44-7,51, 7,61-7,66, 7,71-7,76, 7,96, 8,51-8,58, 8,78.

Ejemplos 5-2: 6-amino-9-ciclobutil-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7-(1H-indazol-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

5 TLC: Rf 0,26 (hexano:acetato de etilo = 1:4);  
 Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 99,8 % (Tiempo de retención: 0,84 minutos);  
 MASA (ESI, Pos.): 509 (M + H)<sup>+</sup>.

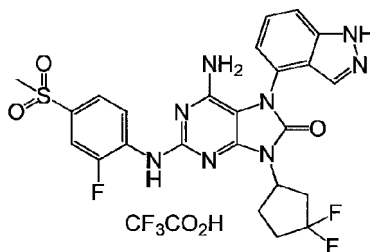
Ejemplos 5-3: 6-amino-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7-(1H-indazol-4-il)-9-(2-metil-2-propanil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

10 TLC: Rf 0,20 (hexano:acetato de etilo = 1:2);  
 Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 97,5 % (Tiempo de retención: 0,85 minutos);  
 MASA (ESI, Pos.): 511 (M + H)<sup>+</sup>;  
 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,92, 3,07, 4,29, 7,15-7,18, 7,23-7,28, 7,46-7,58, 7,63-7,76, 8,02, 8,74-8,82.

Ejemplos 5-4: 6-amino-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-9-isopropil-7-(7-metil-1H-indazol-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

20 TLC: Rf 0,27 (hexano:acetato de etilo = 1:4);  
 Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 99,6 % (Tiempo de retención: 0,83 minutos);  
 MASA (ESI, Pos.): 511 (M + H)<sup>+</sup>;  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,63-1,70, 2,65, 3,12, 4,77-4,95, 7,08-7,11, 7,30-7,35, 7,65-7,75, 7,96, 8,86-8,94.

25 Ejemplos 5-5: trifluoroacetato de 6-amino-9-(3,3-difluorociclopentil)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7-(1H-indazol-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

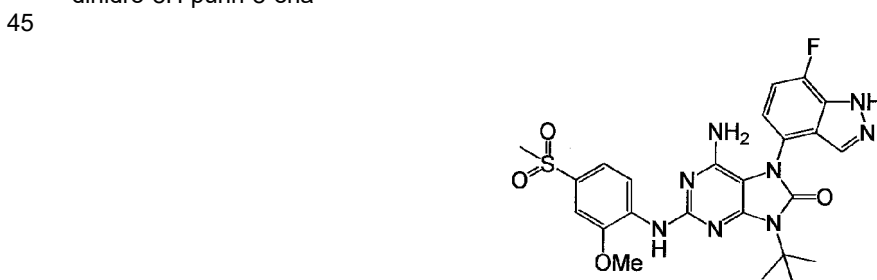


30 Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 99,9 % (Tiempo de retención: 0,85 minutos);  
 MASA (ESI, Pos.): 559 (M + H)<sup>+</sup>;  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,12-2,23, 2,48-2,58, 2,97-3,12, 3,21, 4,94-5,02, 5,57, 7,08-7,11, 7,47-7,52, 7,62-7,66, 7,73-7,76, 8,00, 8,51-8,54, 8,83, 13,35.

35 Ejemplos 5-6: 6-amino-7-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-9-isopropil-2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

40 TLC: Rf 0,25 (acetato de etilo);  
 Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 96,5 % (Tiempo de retención: 0,88 minutos);  
 MASA (ESI, Pos.): 543 (M + H)<sup>+</sup>;  
 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,66-1,72, 3,07, 4,01, 4,32, 4,78-4,91, 7,08-7,12, 7,38-7,40, 7,49-7,52, 7,58-7,62, 7,72, 8,11, 8,77-8,80.

Ejemplos 5-7: 6-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-9-(2-metil-2-propanil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 99,9 % (Tiempo de retención: 0,88 minutos);

MASA (ESI, Pos.): 541 (M + H)<sup>+</sup>;

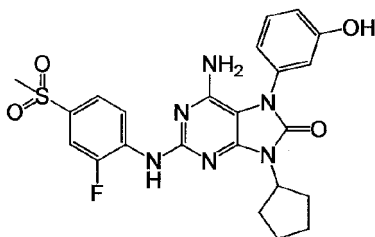
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,92, 3,07, 4,01, 4,22, 7,07-7,12, 7,16-7,23, 7,37-7,39, 7,55-7,60, 7,66, 8,03-8,05, 8,68-8,72.

5 Ejemplos 5-8: 6-amino-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7-(1H-indol-6-il)-9-(tetrahidro-3-furanil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

TLC: Rf 0,57 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub> OD): δ 2,33-2,45, 2,51-2,63, 3,11, 3,87-3,97, 4,05-4,14, 4,24-4,34, 5,17-5,27, 6,56-6,58, 7,06-7,11, 7,39-7,41, 7,52-7,54, 7,63-7,75, 8,94-9,01.

10 Ejemplos 5-9: 6-amino-9-ciclopentil-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7-(3-hidroxifenil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



15 Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 99,8 % (Tiempo de retención: 0,89 minutos);

MASA (ESI, Pos.): 499 (M + H)<sup>+</sup>;

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,69-1,80, 1,99-2,11, 2,31-2,43, 3,07, 4,48, 4,83-4,94, 5,81, 6,87-6,96, 6,97, 7,35-7,40, 7,64-7,74, 8,80-8,85.

20 Ejemplos 5-10: 6-amino-2-[[2,3-difluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

TLC: Rf 0,30 (acetato de etilo);

25 Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 97,5 % (Tiempo de retención: 0,86 minutos);

MASA (ESI, Pos.): 533 (M + H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,64-1,71, 3,23, 4,34, 4,78-4,90, 7,06-7,15, 7,18-7,25, 7,27-7,32, 7,66-7,74, 8,04-8,08, 8,56-8,63.

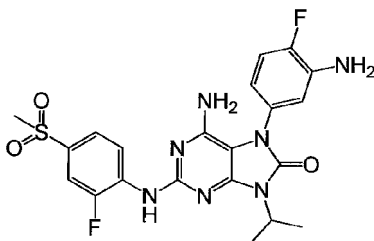
30 Ejemplos 5-11: 6-amino-2-[[2,5-difluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 99,6 % (Tiempo de retención: 0,86 minutos);

MASA (ESI, Pos.): 533 (M + H)<sup>+</sup>;

35 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,64-1,73, 3,23, 4,35, 4,78-4,88, 7,07-7,13, 7,18-7,23, 7,29-7,39, 7,61-7,69, 8,05-8,08, 8,64-8,73, 10,48-10,65.

40 Ejemplos 5-12: 6-amino-7-(3-amino-4-fluorofenil)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

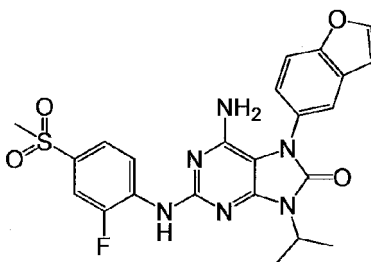


TLC: Rf 0,50 (hexano:acetato de etilo = 3:7);

45 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,57-1,63, 3,11, 4,69-4,82, 6,61-6,69, 6,85-6,91, 7,07-7,16, 7,63-7,73, 8,83-8,92.

## ES 2 909 234 T3

Ejemplos 5-13: 6-amino-7-(1-benzofuran-5-il)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



TLC: Rf 0,31 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,63-1,72, 3,07, 4,36, 4,76-4,89, 6,83-6,86, 7,24-7,31, 7,34-7,39, 7,61-7,78, 8,81-8,89.

5

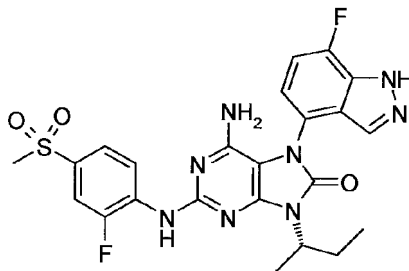
Ejemplos 5-14: 6-amino-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil) fenil]amino]-7-(1H-indazol-4-il)-9-(1,1,1-trifluoro-2-propanil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

TLC: Rf 0,60 (acetato de etilo);

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,94-2,02, 3,14, 5,20-5,32, 7,20-7,24, 7,55-7,62, 7,66-7,76, 7,96-8,02, 8,83-8,90.

10

Ejemplos 5-15: 6-amino-9-[(2S)-2-butil]-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



15

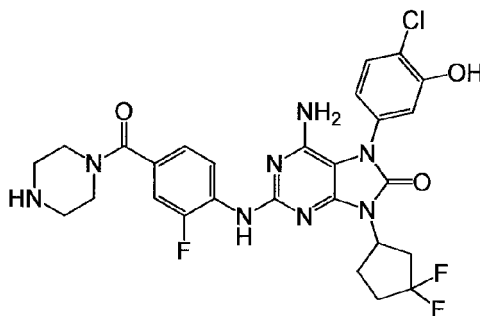
Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 100 % (Tiempo de retención: 0,86 minutos);

MASA (ESI, Pos.): 529 (M + H) $^+$ ;

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,92-1,01, 1,64-1,69, 1,86-2,02, 2,19-2,37, 3,07, 4,34, 4,50-4,63, 7,08-7,15, 7,18-7,25, 7,28-7,34, 7,62-7,68, 7,70-7,79, 8,00-8,07, 8,79-8,86.

20

Ejemplos 5-16: 6-amino-7-(4-cloro-3-hidroxifenil)-9-(3,3-difluorociclopentil)-2-[[2-fluoro-4-(1-piperazinilcarbonil)fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



25

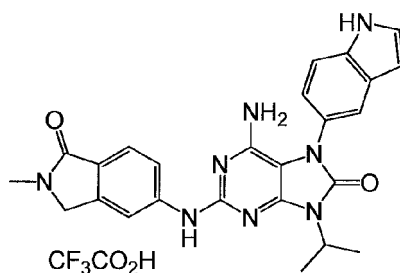
TLC: Rf 0,27 (acetato de etilo:metanol= 3:1);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,10-2,32, 2,42-2,73, 2,81-2,99, 3,08-3,25, 3,43-3,80, 4,49, 4,99-5,12, 6,96-7,00, 7,07-7,18, 7,19-7,40, 7,43-7,51, 8,42-8,50.

30

## ES 2 909 234 T3

Ejemplos 5-17: trifluoroacetato 6-amino-7-(1H-indol-5-il)-9-isopropil-2-[(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

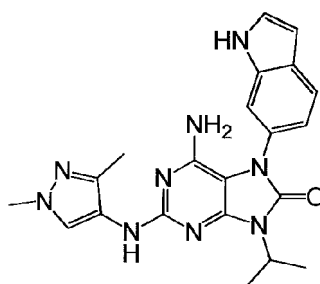


Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 100 % (Tiempo de retención: 0,78 minutos);

MASA (ESI, Pos.): 469 (M + H)<sup>+</sup>;

5 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,47-1,60, 3,02, 4,38, 4,60-4,70, 5,25-5,50, 6,51-6,55, 7,00-7,04, 7,43-7,50, 7,63-7,68, 7,72-7,79, 8,17, 9,36, 11,35.

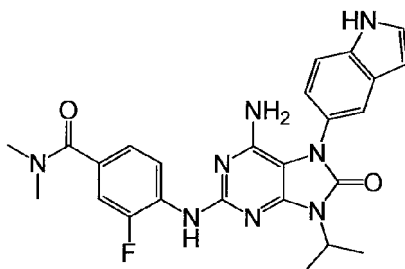
Ejemplos 5-18: 6-amino-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]-7-(1H-indol-6-il)-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



TLC: Rf 0,22 (acetato de etilo);

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,60-1,68, 2,25, 3,84, 4,28, 4,71-4,82, 6,16, 6,58-6,61, 7,09-7,15, 7,29-7,32, 7,54, 7,71-7,75, 7,78, 8,41-8,55.

15 Ejemplos 5-19: 4-[[6-amino-7-(1H-indol-5-il)-9-isopropil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

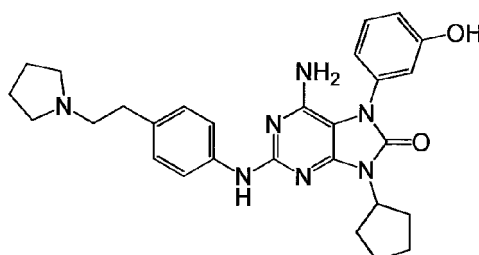


Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 99,8 % (Tiempo de retención: 1,03 minutos);

MASA (ESI, Pos.): 489 (M + H)<sup>+</sup>;

20 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,58-1,66, 3,09, 4,71-4,86, 6,52-6,59, 7,02-7,08, 7,20-7,29, 7,38, 7,51-7,58, 7,67-7,73, 8,42-8,50, 9,05.

25 Ejemplos 5-20: 6-amino-9-ciclopentil-7-(3-hidroxifenil)-2-({4-[2-(1-pirrolidinil)etil]fenil}amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



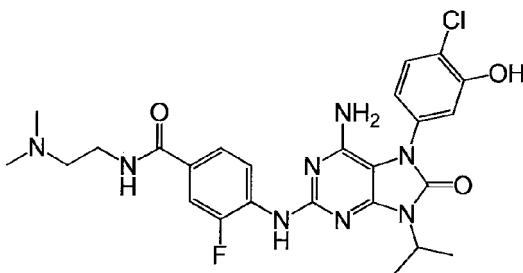
30 Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 97 % (Tiempo de retención: 0,64 minutos);

MASA (ESI, Pos.): 500 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplos 5-21: 4-[[6-amino-9-ciclopentil-7-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida

5 Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 99,8 % (Tiempo de retención: 0,83 minutos);  
 MASA (ESI, Pos.): 504 (M + H)<sup>+</sup>;  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,61-1,69, 1,86-1,98, 2,15-2,30, 2,98, 3,91, 4,70-4,79, 5,64, 6,78-6,84, 6,95-7,00, 7,05, 7,30-7,35, 7,47, 8,46-8,49, 9,86.

10 Ejemplos 5-22: 4-[[6-amino-7-(4-cloro-3-hidroxifenil)-9-isopropil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-fluorobenzamida



15 TLC: Rf 0,33 (acetato de etilo:metanol= 1:4);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,58-1,67, 2,33, 2,56-2,63, 3,49-3,57, 4,68-4,80, 6,78-6,84, 6,94, 7,41-7,47, 7,60-7,71, 7,75-7,84, 8,60-8,68.

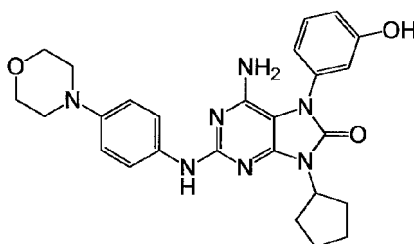
20 Ejemplos 5-23: 6-amino-9-ciclopentil-2-[[2-fluoro-4-(4-morfolinilcarbonyl)fenil]amino]-7-(3-hidroxifenil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

25 Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 99,4 % (Tiempo de retención: 0,84 minutos);  
 MASA (ESI, Pos.): 534 (M + H)<sup>+</sup>;  
 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,67-1,77, 1,96-2,09, 2,30-2,42, 3,59-3,78, 4,45, 4,82-4,95, 6,23, 6,85-6,94, 7,08, 7,19-7,24, 7,34-7,39, 8,54-8,61.

Ejemplos 5-24: 4-[[6-amino-9-ciclopentil-7-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]benzamida

30 Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 99,7 % (Tiempo de retención: 0,93 minutos);  
 MASA (ESI, Pos.): 446 (M + H)<sup>+</sup>;  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,65-1,75, 1,90-2,10, 2,23-2,38, 4,72-4,85, 5,54, 6,80-6,95, 7,09, 7,31-7,38, 7,71-7,95, 9,27, 9,89.

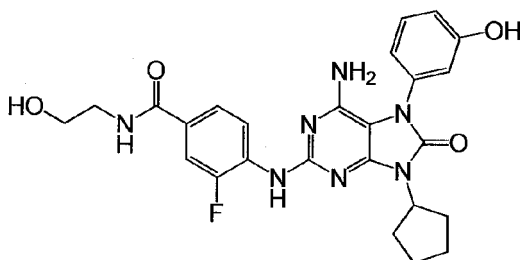
35 Ejemplos 5-25: 6-amino-9-ciclopentil-7-(3-hidroxifenil)-2-[[4-(4-morfolinil)fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



40 Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 99 % (Tiempo de retención: 0,75 minutos);  
 MASA (ESI, Pos.): 488 (M + H)<sup>+</sup>.

## ES 2 909 234 T3

Ejemplos 5-26: 4-[[6-amino-9-ciclopentil-7-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-3-fluoro-N-(2-hidroxietil)benzamida



Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 99,8 % (Tiempo de retención: 0,77 minutos);

MASA (ESI, Pos.): 508 (M + H)<sup>+</sup>;

5 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,65-1,66, 1,83-1,96, 2,16-2,28, 3,24-3,36, 3,47-3,55, 4,69-4,78, 5,55, 6,78-6,87, 7,29-7,34, 7,64-7,72, 8,25-8,30, 8,35-8,41, 9,91.

Ejemplos 5-27: 6-amino-2-((2-fluoro-4-[(4-hidroxi-1-piridinil)carbonil] fenil)amino)-7-(1H-indol-5-il)-9-(tetrahidro-3-furanil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

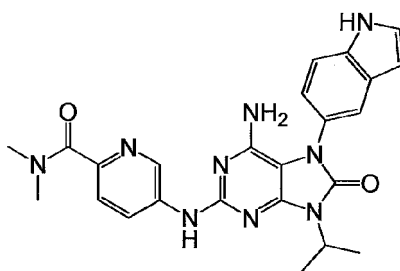
10

Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 99,9 % (Tiempo de retención: 0,67 minutos);

MASA (ESI, Pos.): 573 (M + H)<sup>+</sup>;

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,32-1,42, 1,72-1,81, 2,18-2,27, 3,16-3,23, 3,72-3,85, 3,93-4,07, 4,77, 4,96-5,04, 5,28, 6,53, 7,12-7,15, 7,21-7,25, 7,48-7,55, 7,64, 8,11-8,18, 8,36, 11,39.

Ejemplos 5-28: 5-[[6-amino-7-(1H-indol-5-il)-9-isopropil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-N,N-dimetil-2-piridincarboxamida



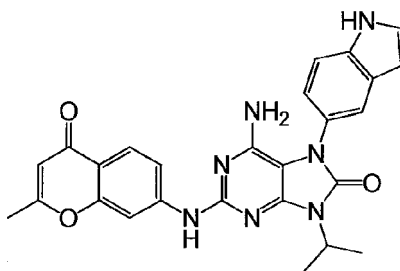
20

Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 2: 100 % (Tiempo de retención: 0,72 minutos);

MASA (ESI, Pos.): 472 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplos 5-29: 6-amino-7-(1H-indol-5-il)-9-isopropil-2-[(2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-il)amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

25



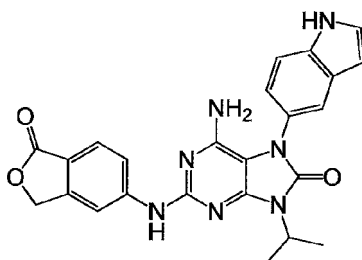
30

Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 2: 100 % (Tiempo de retención: 0,89 minutos);

MASA (ESI, Pos.): 482 (M + H)<sup>+</sup>.

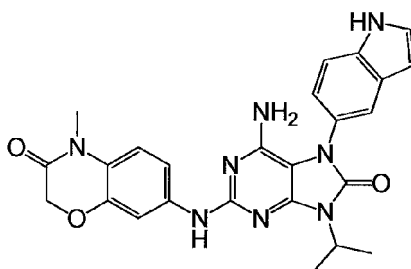
## ES 2 909 234 T3

Ejemplos 5-30: 6-amino-7-(1H-indol-5-il)-9-isopropil-2-[(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



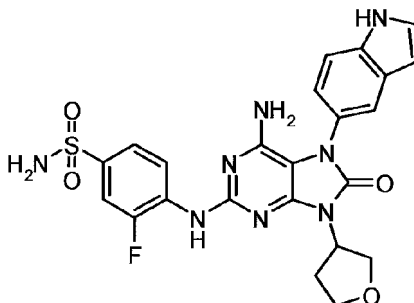
Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 2: 99 % (Tiempo de retención: 0,87 minutos);  
MASA (ESI, Pos.): 456 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplos 5-31: 7-[[6-amino-7-(1H-indol-5-il)-9-isopropil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona



10 Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 100 % (Tiempo de retención: 0,81 minutos);  
MASA (ESI, Pos.): 485 (M + H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplos 5-32: 4-[[6-amino-7-(1H-indol-5-il)-8-oxo-9-(tetrahidro-3-furanil)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-3-fluorobencenosulfonamida



20 Pureza (LC-MS/ELSD) Condición 1: 99 % (Tiempo de retención: 0,72 minutos);  
MASA (ESI, Pos.): 525 (M + H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,20-2,29, 2,45-2,55, 3,82-3,89, 3,99-4,03, 4,08-4,12, 4,99-5,07, 5,34, 6,53, 7,12-7,15, 7,32, 7,48-7,59, 7,65, 8,42-8,47, 8,50, 11,40.

25 Ejemplos experimentales farmacológicos:

Ejemplo experimental farmacológico 1: Medición de la actividad inhibidora de Brk

30 La medición de la actividad inhibidora sobre la enzima Brk se realizó usando un sistema LanthaScreen (marca comercial registrada) (Invitrogen) de acuerdo con el manual adjunto. A continuación se describen los reactivos usados.

Tampón de reacción: Se preparó una solución que contenía 50 mmol/l de HEPES (pH 7,5), Brij 35 al 0,01 %, 10 mmol/l de MgCl<sub>2</sub> y 1 mmol/l de EGTA usando agua purificada.

35 Una solución de una sustancia de ensayo (el compuesto de la presente invención): Una solución de cada concentración de un compuesto de ensayo en DMSO se diluyó 20 veces con tampón de reacción y se preparó una solución que contenía un compuesto de ensayo a una concentración de 5 veces una concentración final.

Una solución de enzima: se preparó una solución que contenía 480 ng/ml de enzima Brk usando tampón de reacción.

Una solución sustrato: se preparó una solución que contenía 57 μmol/l de ATP y 500 nmol/l de fluoresceína-Poli GT (Invitrogen) usando tampón de reacción.

Una solución de detección: se preparó una solución que contenía 20 mmol/l de EDTA y 4 nmol/l de PY20 (Invitrogen) usando Dilution B (Invitrogen).

5 A una placa de 96 pocillos (Nunc) se le dispensó una solución de 10 mmol/l de un compuesto de ensayo en DMSO y además, se preparó una serie de diluciones en una proporción común de tres usando DMSO. Para la medición, a cada uno de los pocillos de la placa de 96 pocillos, se le añadió 5 µl de tampón de reacción que contenía DMSO para un grupo blanco y un grupo de vehículo y se le añadió 5 µl de un compuesto de ensayo para un grupo de la sustancia de ensayo. Después, se añadieron 10 µl por pocillo de tampón de reacción para el grupo blanco y se añadieron 10 µl por pocillo de la solución de enzima para el grupo de vehículo y el grupo del compuesto de ensayo y, a continuación, la  
10 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de completar la agitación, se añadieron 10 µl de la solución de sustrato a cada uno de los pocillos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en condiciones de oscuridad durante 1 hora. Después de que la reacción se completara, se añadieron 25 µl de la solución de detección a cada pocillo y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente en condiciones de oscuridad durante 30 minutos. Después de dejarlo reposar, se midieron las intensidades de fluorescencia a 520 nm y 495 nm usando Analyst GT  
15 (Molecular Devices, LLC) cuando se irradió con una luz de excitación de 340 nm. La fosforilación del sustrato artificial se cuantificó por transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Con respecto a cada pocillo, se calculó la relación TR-FRET dividiendo la señal de fluorescencia a 520 nm por la señal de fluorescencia a 495 nm y se calculó la tasa de inhibición (%) en el grupo del compuesto de ensayo de acuerdo con la fórmula numérica 1 siguiente.

20 [Fórmula numérica 1]

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = \{1 - (\text{relación TR-FRET del grupo del compuesto de ensayo} - A) / (B - A)\} \times 100$$

25 A: Valor promedio de las relaciones TR-FRET del grupo blanco  
B: Valor promedio de las relaciones TR-FRET del grupo de vehículo

Se calculó el valor (valor  $CI_{50}$ ) del 50 % de la tasa de inhibición del compuesto de ensayo a partir de la curva de inhibición basándose en la tasa de inhibición a cada concentración del compuesto de ensayo.

30 Como resultado, se descubrió que cada valor  $CI_{50}$  de los compuestos de la presente invención era igual a o inferior a 0,1 µmol/l y que el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora de Brk potente. Por ejemplo, en la tabla 1 siguiente se muestran los valores  $CI_{50}$  de varios compuestos de la presente invención.

35

[Tabla 1]

Ejemplo n.º	Actividad inhibidora de Brk ( $CI_{50}$ : µmol/l)
1	0,007
2-1	0,009
2-2	0,010
3	0,005
4	0,011
5-1	0,002
5-2	0,005
5-3	0,006
5-4	0,006
5-5	0,007
5-8	0,009
5-10	0,021
5-11	0,022
5-16	0,002
5-17	0,003

(continuación)

Ejemplo n.º	Actividad inhibitora de Brk (CI <sub>50</sub> : µmol/l)
5-18	0,003
5-19	0,003
5-21	0,005
5-22	0,007
5-27	0,014
5-32	0,054

Ejemplo experimental farmacológico 2: Ensayos de actividades inhibitoras de enzima sobre cinasas distintas de Brk (Experimento de selectividad)

5 El compuesto de la presente invención se disolvió en DMSO para preparar una solución con una concentración de 100 veces la concentración de ensayo de 1 µmol/l. La solución se volvió a diluir 25 veces con tampón de ensayo (20 mmol/l HEPES, Triton X-100 al 0,01 %, 2 mmol/l de DTT, pH 7,5) para dar una solución de la sustancia de ensayo. Con respecto a una sustancia de control positivo, se preparó una sustancia de control positivo de una manera similar.

10 Cinco microlitros de una solución de la sustancia de ensayo con una concentración de cuatro veces preparada usando tampón de ensayo, 5 µl de una solución de un sustrato/ATP/un metal (Mg) con una concentración de cuatro veces y 10 µl de una solución de cinasa con una concentración de dos veces se mezclaron en un pocillo de una placa de 384 pocillos hecha de polipropileno y la mezcla se sometió a una reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla, se le añadió 60 µl de tampón de terminación (QuickScout Screening Assist MSA; Carna Biosciences, Inc.) para detener la reacción. El péptido de sustrato y el péptido fosforilado de la solución de reacción se separaron y se cuantificaron. La reacción de la cinasa se evaluó a partir de la relación del producto (P/(P + S)) calculado a partir de la altura (S) del pico del péptido de sustrato y la altura (P) del pico del péptido fosforilado. Como otras cinasas, los experimentos de selectividad de cinasa se llevaron a cabo usando, por ejemplo, las cinasas p38α y Syk. La tabla 2 siguiente muestra el sustrato, la concentración de sustrato, la concentración de ATP y la sustancia de control positivo usados en los ensayos de actividad de inhibición de cada una de las enzimas cinasa.

[Tabla 2]

cinasa	sustrato		ATP (mmol/l)	Control positivo
	nombre	(µmol/l)		
p38α	Erktide modificado	1	1	SB202190
Syk	Blk/Lyntide	1	1	Estaurosporina

25 La señal promedio de los pocillos de control que contenían todos los concretos de reacción fue del 0 % de inhibición y la señal media de los pocillos de fondo (sin enzima añadida) fue del 100 % de inhibición y las tasas de inhibición se calcularon a partir de la señal promedio de cada pocillo de ensayo de sustancia experimental. Por ejemplo, las tasas de inhibición de los compuestos de la presente invención sobre las cinasas del ejemplo 3 y el ejemplo 4 a una concentración de 1 µmol/l fueron como se muestra en la tabla 3 siguiente.

30

[Tabla 2]

cinasa	tasas de inhibición (%)	
	Ejemplo 3	Ejemplo 4
p38α	24	0
Syk	0	0

35 Se descubrió que los compuestos de la presente invención tienen una actividad inhibitora fuerte contra Brk y que tienen una selectividad de cinasa excelente. Por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3 anterior, el ejemplo 3 y el ejemplo 4 del compuesto de la presente invención tienen un 24 % o menos de inhibición (concentración del compuesto de 1 µmol/l) contra las cinasas p38α y Syk. Por otro lado, la CI<sub>50</sub> de la actividad inhibitora contra Brk era de 0,005 µmol/l y 0,011 µmol/l, respectivamente (a partir del experimento farmacológico 1).

[Ejemplos de preparación]

Los ingredientes siguientes se pueden mezclar de una manera convencional y comprimir para producir 10.000 comprimidos que contienen cada uno 10 mg del principio activo.

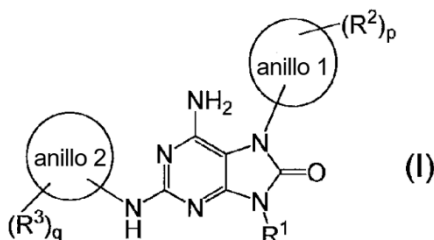
- 2-[(4-acetil-2-fluorofenil)amino]-6-amino-7-(1H-indazol-4-il)-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona... 100 g
- 5 • Carboximetilcelulosa cálcica (un agente disgregante)... 20 g
- Estearato de magnesio (un lubricante)... 10 g
- Celulosa microcristalina... 870 g

**Aplicabilidad industrial**

- 10 El compuesto de la presente invención tiene actividad inhibidora de Brk y es eficaz para el tratamiento de enfermedades en las que la Brk implica, por ejemplo, cáncer.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I):



5

en la que:

10 cada uno del anillo 1 y del anillo 2 representa, de manera independiente, un carbociclo C<sub>5-10</sub> o un heterociclo de 5 a 10 miembros;

R<sup>1</sup> representa un alquilo C<sub>1-4</sub>, un alqueno C<sub>2-4</sub>, un alquino C<sub>2-4</sub>, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, dichos alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros puede estar sustituido con 1-5 halógenos o un grupo hidroxilo;

15 R<sup>2</sup> representa un halógeno, un alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>4</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> o un oxo, dicho alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar sustituido con 1-5 halógenos;

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-4</sub> o un anillo de benceno, dichos alquilo C<sub>1-4</sub> o anillo de benceno pueden estar sustituidos con 1-5 halógenos;

cada uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representa, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub>;

20 R<sup>3</sup> representa un halógeno, un alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, COR<sup>11</sup>, un anillo de benceno, un heterociclo de 4 a 6 miembros o un oxo, dicho alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan entre el grupo que consiste en un halógeno, un grupo hidroxilo, un heterociclo de 4 a 6 miembros y CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub>, dicho alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar sustituido con 1-5 halógenos o NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representa, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-4</sub> o acetilo;

25 R<sup>10</sup> representa un alquilo C<sub>1-4</sub> o NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>;

R<sup>11</sup> representa un grupo hidroxilo, un alquilo C<sub>1-4</sub>, NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o un heterociclo de 4 a 6 miembros, dicho heterociclo de 4 a 6 miembros puede estar sustituido con 1-5 sustituyentes que se seleccionan entre el grupo que consiste en un halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>;

30 R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> representan cada uno, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> representa, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-4</sub> o un heterociclo de 4 a 6 miembros, dicho alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar sustituido con 1-5 grupos hidroxilo, un alcoxi C<sub>1-3</sub> o NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>;

cada uno de R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> representa, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub>;

35 p representa un número entero de 0 a 7;

q representa un número entero de 0 a 7;

con la condición de que cuando cada uno de p y q representa un número entero de 2 o más, cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> puede ser independientemente igual o diferente;

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

40 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, en donde R<sup>1</sup> es isopropilo, *tert*-butilo, isobutilo, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido con 1-5 halógenos o un grupo hidroxilo.

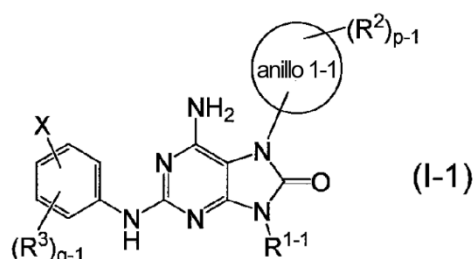
45 3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, en donde el anillo 1 es un heterociclo aromático bicíclico que contiene nitrógeno, de 9 a 10 miembros.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, en donde el anillo 2 es un anillo de benceno.

50 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, en donde q es un número entero de 1 o más, R<sup>3</sup> es al menos un halógeno, un alcoxi C<sub>1-3</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o COR<sup>11</sup>.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la fórmula general (I-1):

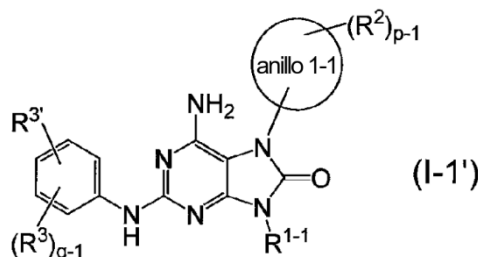
55



en donde, el anillo 1-1 representa anillo de indol o anillo de indazol,

- 5  $R^{1-1}$  representa isopropilo, *terc*-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorociclopentilo, oxetanilo o tetrahidrofuranoilo, X representa un halógeno, p-1 representa un número entero de 0 a 6, q-1 representa un número entero de 0 a 4, los otros símbolos representan los mismos significados que los símbolos indicados en la reivindicación 1; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

- 10 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la fórmula general (I-1):



- 15 en donde,  $R^3$  representa  $SO_2R^{10}$  o  $COR^{11}$ , los otros símbolos representan los mismos significados que los símbolos indicados en la reivindicación 1 o la reivindicación 6; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

- 20 (1) 6-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 (2) 6-amino-7-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 25 (3) 6-amino-7-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 (4) 6-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-9-(2-metil-2-propanil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 (5) 2-[[4-acetil-2-fluorofenil]amino]-6-amino-7-(1H-indazol-4-il)-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 30 (6) 6-amino-9-ciclopentil-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-7-(1H-indazol-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 (7) 6-amino-9-ciclobutil-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-7-(1H-indazol-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 (8) 6-amino-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-7-(1H-indazol-4-il)-9-(2-metil-2-propanil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 (9) 6-amino-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-9-isopropil-7-(7-metil-1H-indazol-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 35 (10) 6-amino-9-(3,3-difluorociclopentil)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-7-(1H-indazol-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 (11) 6-amino-7-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-9-isopropil-2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 (12) 6-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-9-(2-metil-2-propanil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 40 (13) 6-amino-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-7-(1H-indazol-6-il)-9-(tetrahidro-3-furanil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 (14) 6-amino-9-ciclopentil-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-7-(3-hidroxifenil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 (15) 6-amino-2-[[2,3-difluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 45 (16) 6-amino-2-[[2,5-difluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 (17) 6-amino-7-(3-amino-4-fluorofenil)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

- (18) 6-amino-7-(1-benzofuran-5-il)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 (19) 6-amino-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-7-(1H-indazol-4-il)-9-(1,1,1-trifluoro-2-propanil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 5 (20) 6-amino-9-[(2S)-2-butanyl]-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 (21) 6-amino-7-(4-cloro-3-hidroxifenil)-9-(3,3-difluorociclopentil)-2-[[2-fluoro-4-(1-piperazinilcarbonil)fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 (22) 6-amino-7-(1H-indol-5-il)-9-isopropil-2-[(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 10 (23) 6-amino-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]-7-(1H-indol-6-il)-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 (24) 4-[[6-amino-7-(1H-indol-5-il)-9-isopropil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;  
 (25) 6-amino-9-ciclopentil-7-(3-hidroxifenil)-2-[[4-[2-(1-pirrolidinil)etil]fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 15 (26) 4-[[6-amino-9-ciclopentil-7-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida;  
 (27) 4-[[6-amino-7-(4-cloro-3-hidroxifenil)-9-isopropil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-fluorobenzamida;  
 (28) 6-amino-9-ciclopentil-2-[[2-fluoro-4-(4-morfolinilcarbonil)fenil]amino]-7-(3-hidroxifenil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 20 (29) 4-[[6-amino-9-ciclopentil-7-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]benzamida;  
 (30) 6-amino-9-ciclopentil-7-(3-hidroxifenil)-2-[[4-(4-morfolinil)fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 (31) 4-[[6-amino-9-ciclopentil-7-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-3-fluoro-N-(2-hidroxietil)benzamida;  
 (32) 6-amino-2-[[2-fluoro-4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil]fenil]amino]-7-(1H-indol-5-il)-9-(tetrahidro-3-furanil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 25 (33) 5-[[6-amino-7-(1H-indol-5-il)-9-isopropil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-N,N-dimetil-2-piridincarboxamida;  
 (34) 6-amino-7-(1H-indol-5-il)-9-isopropil-2-[(2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-il)amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 (35) 6-amino-7-(1H-indol-5-il)-9-isopropil-2-[(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;  
 30 (36) 7-[[6-amino-7-(1H-indol-5-il)-9-isopropil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona o  
 (37) 4-[[6-amino-7-(1H-indol-5-il)-8-oxo-9-(tetrahidro-3-furanil)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-3-fluorobencenosulfonamida;

35 una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo como principio activo.

40 10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, para su uso como un inhibidor de Brk.

11. Un compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo o una composición de acuerdo con la reivindicación 9, para su uso para prevenir y/o tratar el cáncer.

12. Un compuesto o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de intestino grueso, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, linfoma, tumor cerebral, glioma, adenoma hipofisario, melanoma maligno uveal, meningioma, timoma, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer duodenal, cáncer hepatocelular, cáncer de las vías biliares, cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas, cáncer de células renales, cáncer de la pelvis renal-ureteral, cáncer de vejiga, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer uterino, cáncer de vagina, cáncer vulvar, cáncer de piel, tumor óseo maligno, sarcoma de tejidos blandos, condrosarcoma, leucemia, síndrome mielodisplásico o mieloma múltiple.

13. Un medicamento que comprende un compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, en combinación con al menos un tipo seleccionado entre un agente alquilante, un antimetabolito, un antibiótico contra el cáncer, una preparación de origen vegetal, una preparación hormonal, un compuesto de platino, un inmunomodulador, un inhibidor de la topoisomerasa, un modificador de la respuesta biológica, un inhibidor de cinasas, un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC), un inhibidor del proteasoma, un anticuerpo dirigido anti-CD20, un anticuerpo dirigido anti-HER2, un anticuerpo anti-EGFR y un anticuerpo anti-VEGF.