

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 979 136**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 209/04 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2017 PCT/US2017/034163**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.11.2017 WO17205459**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2017 E 17803481 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2024 EP 3464275**

54 Título: **Compuestos inhibidores de EGFR**

30 Prioridad:

26.05.2016 US 201662342141 P

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

24.09.2024

73 Titular/es:

**RECURIUM IP HOLDINGS, LLC (100.0%)
10835 Road to the Cure, Suite 205
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**BUNKER, KEVIN, DUANE;
HUANG, PETER, QINHUA;
ABRAHAM, SUNNY;
PINCHMAN, JOSEPH, ROBERT;
HOPKINS, CHAD, DANIEL y
SLEE, DEBORAH, HELEN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 979 136 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 inhibidores de EGFR

5 ANTECEDENTES

Campo

10 **[0001]** La presente solicitud se refiere a los campos de la química, la bioquímica y la medicina. Más particularmente, en el presente documento se describen compuestos inhibidores de EGFR, junto con composiciones farmacéuticas y métodos para sintetizar los mismos. Los compuestos descritos en el presente documento se utilizan para mejorar y/o tratar un cáncer.

Descripción

15 **[0002]** Se ha identificado la sobreexpresión del gen EGFR en una variedad de cánceres, incluidos los de cabeza y cuello, cerebro, mama, colon y pulmón. Además de la sobreexpresión, se han detectado mutaciones activadoras de EGFR en un subconjunto de tumores de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). La mayoría de los pacientes que responden bien a los inhibidores del EGFR de primera y segunda generación acaban desarrollando resistencia a estos inhibidores. El mecanismo de resistencia más común es una mutación guardiana adquirida de treonina a metionina (T790M) en el gen EGFR. La sobreexpresión o activación de EGFR y la mutación adquirida de EGFR T790M se observan en cánceres humanos y se asocian con altas tasas de proliferación de células cancerosas y resistencia a los medicamentos. El documento WO2015/195228A1 divulga compuestos y composiciones farmacéuticas que modulan la actividad quinasa, incluyendo EGFR y la actividad quinasa HER2 mutante, y compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la actividad quinasa, incluyendo EGFR mutante y actividad HER2 mutante.

RESUMEN

30 **[0003]** La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto. Otros ejemplos, aspectos o forma de realización no están de acuerdo con la invención y están presentes solo con fines ilustrativos. La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la Reivindicación 1.

35 **[0004]** La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 **[0005]** La presente invención se refiere además a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en mejorar y/o tratar un cáncer descrito en este documento.

45 **[0006]** La presente invención se refiere además a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de la replicación de un crecimiento o tumor maligno, en el que el crecimiento o tumor maligno se debe a un cáncer descrito en el presente documento.

50 **[0007]** Aún otras formas de realización descritas en el presente documento se relacionan con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en mejorar o tratar un cáncer descrito en el presente documento que puede incluir ponerse en contacto con un crecimiento o tumor maligno, en donde el crecimiento o tumor maligno se debe a un cáncer descrito en el presente documento.

55 **[0008]** La presente invención se refiere además a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de la actividad de EGFR (por ejemplo, inhibir la actividad de EGFR con la mutación T790M de EGFR adquirida, inhibir la actividad de EGFR con una delección en el exón 19 (como A740-A750), inhibir la actividad de EGFR con una inserción en el exón 20, inhibir la actividad de EGFR con una mutación en L858R, que inhibe la actividad del EGFR de tipo salvaje y/o donde el EGFR está sobreexpresado o activado).

60 **[0009]** La presente invención se refiere además a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la mejora o el tratamiento de un cáncer descrito en el presente documento inhibiendo la actividad de EGFR (por ejemplo, inhibiendo la actividad de EGFR con la mutación T790M de EGFR adquirida, inhibiendo la actividad de EGFR con una delección en el exón 19 (tal como A740-A750), inhibiendo la actividad de EGFR con una inserción en exón 20, que inhibe la actividad de EGFR con una mutación en L858R, que inhibe la actividad de EGFR de tipo salvaje y/o donde EGFR está sobreexpresado o activado).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5 **[0010]** La inhibición de EGFR puede tener efectos terapéuticos en el tratamiento del cáncer. Se ha demostrado que el EGFR puede mutar y activarse, impulsando el crecimiento del tumor. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) tiene un dominio de unión a ligando extracelular, una porción transmembrana y tirosina quinasa intracelular y dominios reguladores. Tras la unión de un ligando específico, EGFR sufre un cambio conformacional y se produce la fosforilación del dominio intracelular, lo que conduce a la transducción de señales aguas abajo que regula la proliferación celular. La activación constitutiva de EGFR conduce a un aumento de la actividad de las vías intracelulares que eventualmente conduce a la proliferación celular, angiogénesis, invasión y/o metástasis.

10 **[0011]** Se ha identificado la sobreexpresión del gen EGFR en una variedad de cánceres, incluidos los de cabeza y cuello, cerebro, mama, colon y pulmón. En el cáncer de pulmón de células no pequeñas, se ha determinado que la frecuencia de sobreexpresión de EGFR es del 40 % al 80 %. Además de la sobreexpresión, se han detectado mutaciones activadoras de EGFR en un subconjunto de tumores de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), que representan del 10 % al 30 % de todos los NSCLC. Las mutaciones ocurren en los exones 18, 19, 20 y 21 del dominio tirosina quinasa del gen EGFR. La mayoría de las mutaciones en el exón 21 son mutaciones puntuales, mientras que el exón 19 consiste casi en su totalidad en deleciones dentro del marco. La mutación puntual L858R y la deleción en el exón 19 (como delA740-A750) representan hasta el 86 % de todas las mutaciones de EGFR. Además, las inserciones del exón 20 de EGFR comprenden aproximadamente del 4 al 9,2 % de todos los tumores de pulmón con mutación de EGFR (Arcila et al., Mol Cancer Ther. (2013) 12(2):220-229; Mitsudomi et al., FEBS J. (2010) 277(2):301-308 y Oxnard et al., J Thorac Oncol. (2013) 8(2):179-184). Estas mutaciones dan como resultado una mayor actividad quinasa del receptor de EGF en ausencia de factores de crecimiento. Se demostró que las mutaciones mencionadas anteriormente en el receptor de EGF son un biomarcador predictivo de eficacia en respuesta a los inhibidores de la tirosina quinasa de EGFR. Estos hallazgos han revolucionado la forma en que se utilizan los inhibidores de EGFR como terapia para pacientes con NSCLC con mutaciones activadoras de EGFR. Los inhibidores de EGFR, erlotinib y gefitinib (considerados inhibidores de EGFR de primera generación) fueron aprobados en los Estados Unidos, inicialmente como terapias de segunda línea. Sin embargo, ensayos clínicos posteriores de inhibidores de EGFR, incluidos los inhibidores de EGFR de primera generación (gefitinib) y el inhibidor de EGFR de segunda generación (afatinib), demostraron mejoras significativas en las tasas de respuesta general en pacientes con NSCLC con mutaciones activadoras de EGFR en el entorno de primera línea.

15 **[0012]** Sin embargo, la mayoría de los pacientes que responden bien a los inhibidores del EGFR de primera y segunda generación eventualmente desarrollan resistencia a estos inhibidores. El mecanismo de resistencia más común, que se observa en aproximadamente el 50 % de los pacientes, es una mutación guardiana adquirida de treonina a metionina (T790M) en el gen EGFR. Esta mutación aumenta la afinidad del receptor por el ATP y disminuye la eficacia de los inhibidores de EGFR de primera generación. Por lo tanto, los pacientes con NSCLC que refractan a los inhibidores de EGFR de primera y segunda generación necesitan nuevas terapias que puedan superar la resistencia adquirida asociada con la mutación T790M.

20 **[0013]** En el presente documento se proporcionan compuestos que pueden inhibir la actividad quinasa de EGFR. Como inhibidores de EGFR, los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar para mejorar y/o tratar una variedad de cánceres (incluidos aquellos con una mutación adquirida de EGFR T790M, una mutación en L858R y una deleción en el exón 19 (tal como A740-A750), inhibiendo la actividad de EGFR con una inserción en el exón 20, que inhibe la actividad de EGFR de tipo salvaje y/o donde EGFR se sobreexpresa o activa) tales como cáncer de pulmón de células no pequeñas, cabeza y cuello, cerebro, mama y colon.

Definiciones

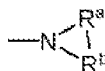
25 **[0014]** A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término en este documento, prevalecerán las de esta sección a menos que se indique lo contrario.

30 **[0015]** Siempre que un grupo se describe como "opcionalmente sustituido", ese grupo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. Asimismo, cuando un grupo se describe como "no sustituido o sustituido" si está sustituido, el o los sustituyentes pueden seleccionarse entre uno o más de los sustituyentes indicados. Si no se indican sustituyentes, significa que el grupo "opcionalmente sustituido" o "sustituido" indicado puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de D (deuterio), halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, haloalquilo C₁₋₆, ciano, alqueno, alquino, cicloalqueno, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicloalquilo, acilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, C-tioamido, N-tioamido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalcoxi, un amino, un grupo amina monosustituido y un grupo amina disustituido.

35 **[0016]** Como se usa en el presente documento, "C_a a C_b" en el que "a" y "b" son números enteros se refiere al número de átomos de carbono en un grupo. El grupo indicado puede contener desde "a" hasta "b", inclusive, átomos de carbono. Así, por ejemplo, un grupo "alquilo C₁ a C₄" se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, es decir,

CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)-y (CH₃)₃C-. Si no se designan "a" ni "b", se asumirá el rango más amplio descrito en estas definiciones.

5 **[0017]** Si dos grupos "R" se describen como "tomados juntos", los grupos R y los átomos a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Por ejemplo, sin limitación, si se indica que R^a y R^b de un grupo NR^aR^b están "tomados juntos", significa que están unidos covalentemente, ya sea indirectamente a través de átomos intermedios, o directamente entre sí, para formar un anillo, por ejemplo:



15 **[0018]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático completamente saturado. El resto alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, entre otros, isopropilo, sec-butilo, t-butilo y similares. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen, entre otros, metilo, etilo, n propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y similares. El grupo alquilo puede tener de 1 a 30 átomos de carbono (siempre que aparezca en el presente documento, un rango numérico tal como "1 a 30" se refiere a cada número entero en el rango dado; por ejemplo, "1 a 30 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede constar de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 30 átomos de carbono inclusive, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" donde no se designa ningún rango numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño mediano que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. El grupo alquilo también podría ser un alquilo inferior que tenga de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido.

25 **[0019]** El término "alqueno" utilizado en el presente documento se refiere a un radical monovalente de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces dobles de carbono. El grupo alqueno puede tener de 2 a 30 átomos de carbono, de 2 a 12 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alqueno incluyen, entre otros, 1-propeno, 2-propeno, 2-metil-1-propeno, 1-butenilo, 2-butenilo y similares. Un grupo alqueno puede estar sustituido o no sustituido.

30 **[0020]** El término "alquino" utilizado en el presente documento se refiere a un radical monovalente de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces de carbono. El grupo alquino puede tener de 2 a 30 átomos de carbono, de 2 a 12 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alqueno incluyen, entre otros, 1-propino, 1-butino, 2-butino y similares. Un grupo alquino puede estar sustituido o no sustituido.

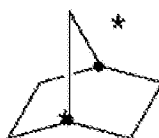
40 **[0021]** Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo mono o multicíclico completamente saturado (sin enlaces dobles o triples). Cuando están compuestos por dos o más anillos, los anillos pueden unirse entre sí en forma de fusión, puente o espiro. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 30 átomos en el (los) anillo(s), de 3 a 20 átomos en el (los) anillo(s), de 3 a 10 átomos en el (los) anillo(s), de 3 a 8 átomos en el (los) anillo(s) o de 3 a 6 átomos en el (los) anillo(s). Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido.

45 **[0022]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "fusionado" se refiere a una conectividad entre dos anillos en la que dos átomos adyacentes que comparten al menos un enlace (saturado o insaturado) son comunes a los anillos. Por ejemplo, en la siguiente estructura, los anillos A y B están fusionados.

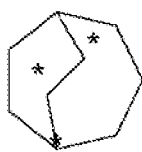


Ejemplos de estructuras de anillos condensados incluyen, entre otros, decahidronaftaleno, 1H-indol, quinolona, cromano, biciclo[2.1.0]pentano y 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anuleno.

55 **[0023]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "puenteado" se refiere a una conectividad en la que tres o más átomos se comparten entre dos anillos. Las siguientes estructuras



65 y



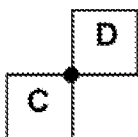
5

son ejemplos de anillos “con puente” porque los átomos indicados se comparten entre al menos dos anillos. Ejemplos de estructuras de anillos puenteados incluyen, entre otros, biciclo[1.1.1]pentano, 2-oxabiciclo[1.1.1]pentano, 5-azabiciclo[2.1.1]hexano, 6-azabiciclo[3.1.1]heptano, adamantano y norbornano.

10

[0024] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “espiro” se refiere a una conectividad entre dos anillos en la que los anillos tienen sólo un átomo en común. Por ejemplo, en la estructura

15



20

los anillos C y D están unidos mediante conexión espiro. Ejemplos de estructuras de anillos conectados espiro incluyen, entre otros, espiro[3.3]heptano, 2,6-diazaspiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano, espiro[4.5]decano y 2,6-dioxaspiro[3.3]heptano.

25

30

[0025] Como se usa en el presente documento, “cicloalqueno” se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo mono o multicíclico que contiene uno o más dobles enlaces en al menos un anillo; aunque, si hay más de uno, los dobles enlaces no pueden formar un sistema de electrones pi completamente deslocalizado a lo largo de todos los anillos (de lo contrario el grupo sería “arilo”, como se define en este documento). Los grupos cicloalqueno pueden contener de 3 a 30 átomos en el (los) anillo(s), de 3 a 20 átomos en el (los) anillo(s), de 3 a 10 átomos en el (los) anillo(s), de 3 a 8 átomos en el (los) anillo(s) o de 3 a 6 átomos en el (los) anillo(s). Cuando están compuestos por dos o más anillos, los anillos pueden estar conectados entre sí de forma fusionada, en puente o en espiro. Un grupo cicloalqueno puede estar sustituido o no sustituido.

35

40

[0026] Como se usa en el presente documento, “cicloalquino” se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo mono o multicíclico que contiene uno o más triples enlaces en al menos un anillo. Si hay más de un triple enlace, los triples enlaces no pueden formar un sistema de electrones pi completamente deslocalizado en todos los anillos. Los grupos cicloalquino pueden contener de 8 a 30 átomos en el (los) anillo(s), de 8 a 20 átomos en el (los) anillo(s) o de 8 a 10 átomos en el (los) anillo(s). Cuando están compuestos por dos o más anillos, los anillos pueden unirse entre sí en forma de fusión, puente o espiro. Un grupo cicloalquino puede estar sustituido o no sustituido.

45

50

[0027] Como se usa en el presente documento, “arilo” se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o multicíclicos carbocíclicos (todo carbono) (incluidos sistemas de anillos fusionados donde dos anillos carbocíclicos comparten un enlace químico) que tiene un sistema de electrones pi completamente deslocalizado en todos los anillos. El número de átomos de carbono en un grupo arilo puede variar. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser un grupo arilo C₆-C₁₄, un grupo arilo C₆-C₁₀ o un grupo arilo C₆. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, entre otros, benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido.

55

60

[0028] Como se usa en el presente documento, “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclico, bicíclico y tricíclico (un sistema de anillos con un sistema de electrones pi completamente deslocalizado) que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos), es decir, un elemento distinto del carbono, incluidos, entre otros, nitrógeno, oxígeno y azufre. El número de átomos en el (los) anillo(s) de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener de 4 a 14 átomos en el (los) anillo(s), de 5 a 10 átomos en el (los) anillo(s) o de 5 a 6 átomos en el (los) anillo(s). Además, el término “heteroarilo” incluye sistemas de anillos fusionados. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, entre otros, furano, furazano, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, bencimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, punne, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina y triazina. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

65

[0029] Como se usa en el presente documento, “heterociclilo” o “heteroalíciclico” se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico y tricíclico de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez y hasta 18 miembros en el que átomos de carbono junto con de 1 a 5 heteroátomos constituyen dicho sistema de anillos. Un heterociclilo puede contener opcionalmente uno o más enlaces insaturados situados de tal manera, sin embargo, que no se produzca un sistema de electrones pi completamente deslocalizado en todos los anillos. El heteroátomo es un elemento distinto del carbono que incluye, entre otros, oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclilo puede contener además una o más funcionalidades carbonilo o tiocarbonilo, de modo que la definición incluya sistemas oxo y sistemas tio tales como lactamas, lactonas,

imidaz cíclicas, tioimidaz cíclicas y carbamatos cíclicos. Cuando están compuestos por dos o más anillos, los anillos pueden unirse entre sí en forma de fusión, puente o espiro. Además, cualquier nitrógeno en un heteroalíclico puede estar cuaternizado. Los grupos heterocíclico o heteroalíclicos pueden estar sustituidos o no sustituidos. Ejemplos de tales grupos "heterocíclico" o "heteroalíclico" incluyen, entre otros, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxano, 4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiina, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidouracilo, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, N-óxido de piperidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetrahidropirano, 4H-pirano, tetrahidrotiopirano, tiamorfolina, sulfóxido de tiamorfolina, tiamorfolina sulfona y sus análogos benzocondensados (por ejemplo, bencimidazolidinona, tetrahidroquinolina y/o 3,4-metilendioxiifenilo). Los ejemplos de compuestos heterocíclicos con puente incluyen, pero no se limitan a, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y 1,4-diazabicyclo[3.1.1]heptano. Los ejemplos de compuestos heterocíclicos espiroconectados incluyen, entre otros, 2-azaspiro[3,3]heptano, 2,6-diazaspiro[3,3]heptano y 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano.

[0030] Como se usan en el presente documento, "aralquilo" y "aril(alquilo)" se refieren a un grupo arilo conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El grupo alquileo inferior y arilo de un aralquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos incluyen, entre otros, bencilo, 2-fenilalquilo, 3-fenilalquilo y nftalalquilo.

[0031] Como se usan en el presente documento, "heteroaralquilo" y "heteroaril(alquilo)" se refieren a un grupo heteroarilo conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El grupo alquileo inferior y heteroarilo de heteroaralquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen, entre otros, 2-tienilalquilo, 3-tienilalquilo, furilalquilo, tienilalquilo, pirrolilalquilo, piridilalquilo, isoxazolilalquilo e imidazolilalquilo, y sus análogos benzocondensados.

[0032] Un "heteroalíclico(alquilo)" y "heterocíclico(alquilo)" se refieren a un grupo heterocíclico o heteroalíclico conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El alquileo inferior y el heterocíclico de un (heteroalíclico)alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen, entre otros, tetrahidro-2H-piran-4-il(metilo), piperidin-4-il(etilo), piperidin-4-il(propilo), tetrahidro-2H-tiopiran-4-il(metilo) y 1,3-tiazinan-4-il(metilo).

[0033] Los "grupos alquileo inferior" son grupos de unión-CH₂-de cadena lineal, que forman enlaces para conectar fragmentos moleculares a través de sus átomos de carbono terminales. Los ejemplos incluyen, entre otros, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-) y butileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-). Un grupo alquileo inferior puede sustituirse reemplazando uno o más hidrógenos del grupo alquileo inferior y/o sustituyendo ambos hidrógenos en el mismo carbono con un grupo cicloalquilo (por ejemplo,



[0034] Como se usa en el presente documento, el término "hidroxi" se refiere a un grupo-OH.

[0035] Como se usa en el presente documento, "alcoxi" se refiere a la fórmula-OR en la que R es un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocíclico, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocíclico(alquilo) se define en el presente documento. Una lista no limitante de alcoxis es metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, fenoxi y benzoxi. Un alcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

[0036] Como se usa en el presente documento, "acilo" se refiere a un hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterocíclico, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) y heterocíclico(alquilo) conectados, como sustituyentes, a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo y acrilo. Un acilo puede estar sustituido o no sustituido.

[0037] Un grupo "ciano" se refiere a un grupo "-CN".

[0038] El término "átomo de halógeno" o "halógeno", como se usa en el presente documento, significa cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, tales como flúor, cloro, bromo y yodo.

[0039] Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo "-C(=S)R" en el que R puede ser el mismo que se define con respecto a O-carboxi. Un tiocarbonilo puede estar sustituido o no sustituido.

[0040] Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo "-OC(=O)N(R_AR_B)" en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocíclico, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocíclico(alquilo). Un O-carbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

[0041] Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo "ROC(=O)N(R_A)-" en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-carbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

[0042] Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo "-OC(=S)-N(R_AR_B)" en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un O-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

[0043] Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo "ROC(=S)N(R_A)-" en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

[0044] Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo "-C(=O)N(R_AR_B)" en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un C-amido puede estar sustituido o no sustituido.

[0045] Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo "RC(=O)N(R_A)-" en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-amido puede estar sustituido o no sustituido.

[0046] Un grupo "C-tioamido" se refiere a un grupo "-C(=S)N(R_AR_B)" en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un C-tioamido puede estar sustituido o no sustituido.

[0047] Un grupo "N-tioamido" se refiere a un grupo "RC(=S)N(R_A)-" en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-tioamido puede estar sustituido o no sustituido.

[0048] Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo "-SO₂N(R_AR_B)" en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un S-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

[0049] Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo "RSO₂N(R_A)-" en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

[0050] Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo "RC(=O)O-" en el que R puede ser hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un alcoxil, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo), como se define en el presente documento. Un O-carboxi puede estar sustituido o no sustituido.

[0051] Los términos "éster" y "C-carboxi" se refieren a un grupo "-C(=O)OR" en el que R puede ser el mismo que se define con respecto a O-carboxi. Un éster y un carboxi C pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[0052] Un grupo "oxo" se refiere a un grupo "=O".

[0053] Un grupo "sulfenilo" se refiere a un grupo "-SR" en el que R puede ser hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un sulfenilo puede estar sustituido o no sustituido.

[0054] Un grupo "sulfenilo" se refiere a un grupo "-S(=O)-R" en el que R puede ser el mismo que se define con respecto a sulfenilo. Un sulfenilo puede estar sustituido o no sustituido.

[0055] Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo "SO₂R" en el que R puede ser el mismo que se define con respecto a sulfenilo. Un sulfonilo puede estar sustituido o no sustituido.

[0056] Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno (por ejemplo, monohaloalquilo, dihaloalquilo y trihaloalquilo). Dichos grupos incluyen, entre otros, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-cloro-2-fluorometilo y 2-fluoroisobutilo. Un haloalquilo puede estar sustituido o no sustituido.

[0057] Como se usa en el presente documento, "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno (por ejemplo, monohaloalcoxi, dihaloalcoxi y trihaloalcoxi). Dichos grupos incluyen, entre otros, clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-cloro-2-fluorometoxi y 2-fluoroisobutoxi. Un haloalcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

[0058] El término "amino" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo-NH₂.

[0059] Un grupo "amina monosustituida" se refiere a un grupo "-NHR" en el que R puede ser un alquilo, un alquenoilo, un alquinilo, un haloalquilo, un cicloalquilo, un cicloalquenoilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicliil(alquilo), como se define en el presente documento. Un amino monosustituido puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos de grupos amino monosustituidos incluyen, entre otros, -NH(metilo), -NH(fenilo) y similares.

[0060] Un grupo "amina disustituida" se refiere a un grupo "-NR_AR_B" en el que R_A y R_B pueden ser independientemente un alquilo, un alquenoilo, un alquinilo, un haloalquilo, un cicloalquilo, un cicloalquenoilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo (alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicliilo(alquilo), como se define en el presente documento. Un amino disustituido puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos de grupos amino disustituidos incluyen, entre otros, -N(metil)₂, -N(fenil)(metilo), -N(etil)(metilo) y similares.

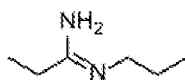
[0061] Cuando no se especifica el número de sustituyentes (por ejemplo, haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más halógenos iguales o diferentes. Como otro ejemplo, "alcoxifenilo C₁-C₃" puede incluir uno o más de los mismos o diferentes grupos alcoxi que contienen uno, dos o tres átomos.

[0062] Como se usa en el presente documento, un radical indica especies con un único electrón no apareado, de modo que la especie que contiene el radical puede unirse covalentemente a otra especie. Por tanto, en este contexto, un radical no es necesariamente un radical libre. Más bien, un radical indica una porción específica de una molécula más grande. El término "radical" se puede utilizar indistintamente con el término "grupo".

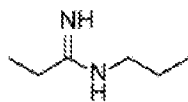
[0063] La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no causa irritación significativa al organismo al que se administra y no anula la actividad biológica ni las propiedades del compuesto. En algunas formas de realización, la sal es una sal de adición de ácido del compuesto. Las sales farmacéuticas se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto con ácidos inorgánicos tales como ácido halohídrico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), un ácido sulfúrico, un ácido nítrico y un ácido fosfórico (tal como 2,3-dihidroxiopropil dihidrógeno fosfato). Las sales farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto con un ácido orgánico tal como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo fórmico, acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-ácido toluenosulfónico, trifluoroacético, benzoico, salicílico, 2-oxopentanoedioico o naftalenosulfónico. Las sales farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio, potasio o litio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o una sal de magnesio, una sal de un carbonato, una sal de un bicarbonato, una sal de bases orgánicas tales como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, alquilamina C₁-C₇, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina, y sales con aminoácidos como arginina y lisina. Para los compuestos de Fórmula (I), los expertos en la técnica entienden que cuando se forma una sal mediante protonación de un grupo basado en nitrógeno (por ejemplo, NH₂), el grupo basado en nitrógeno puede asociarse con una carga positiva (por ejemplo, NH₂ puede convertirse en NH₃⁺) y la carga positiva puede equilibrarse mediante un contraión cargado negativamente (como Cl⁻).

[0064] Se entiende que, en cualquier compuesto descrito en el presente documento que tenga uno o más centros quirales, si no se indica expresamente una estereoquímica absoluta, entonces cada centro puede ser independientemente de configuración R o configuración S o una mezcla de los mismos. Por tanto, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser una mezcla racémica enantioméricamente pura, enriquecida enantioméricamente, diastereoméricamente pura, enriquecida diastereoméricamente o una mezcla estereoisómera. Además, se entiende que, en cualquier compuesto descrito en el presente documento que tiene uno o más dobles enlaces que generan isómeros geométricos que pueden definirse como E o Z, cada doble enlace puede ser independientemente E o Z, o una mezcla de los mismos.

[0065] Se entiende que, en cualquier compuesto descrito, también se pretende incluir todas las formas tautómeras de NH₂. Por ejemplo, los siguientes son tautómeros:



5 y



10

[0066] Debe entenderse que cuando los compuestos descritos en el presente documento tienen valencias vacías, entonces las valencias deben estar llenas con hidrógenos o isótopos de los mismos, por ejemplo, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio).

15

[0067] Se entiende que los compuestos descritos en el presente documento pueden marcarse isotópicamente. La sustitución con isótopos como el deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, como, por ejemplo, una mayor vida media in vivo o requisitos de dosificación reducidos. Cada elemento químico representado en una estructura compuesta puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en la estructura de un compuesto se puede revelar o entender explícitamente que un átomo de hidrógeno está presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto en la que pueda estar presente un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, incluidos, entre otros, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). Por lo tanto, la referencia aquí a un compuesto abarca todas las formas isotópicas potenciales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

25

[0068] Se entiende que los métodos y combinaciones descritos en el presente documento incluyen formas cristalinas (también conocidas como polimorfos, que incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto), fases amorfas, sales, solvatos e hidratos. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol o similares. En otras formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento existen en forma no solvatada. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente y pueden formarse durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol o similares. Los hidratos se forman cuando el solvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el solvente es alcohol. Además, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden existir tanto en forma solvatada como no solvatada. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a los efectos de los compuestos y métodos proporcionados en el presente documento.

35

[0069] Cuando se proporciona un rango de valores, se entiende que el límite superior e inferior, y cada valor intermedio entre el límite superior e inferior del rango están abarcados dentro de las formas de realización.

40

[0070] Los términos y frases utilizados en esta solicitud, y sus variaciones, especialmente en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se indique expresamente lo contrario, deben interpretarse como abiertos en lugar de limitativos. Como ejemplos de lo anterior, el término "incluido" debe interpretarse en el sentido de "incluido, sin limitación", "incluido, entre otros", o similares; el término "que comprende", tal como se utiliza en el presente documento, es sinónimo de "que incluye", "que contiene" o "caracterizado por" y es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas del método adicionales no mencionados; el término "tener" debe interpretarse como "tener al menos"; el término "incluye" debe interpretarse como "incluye pero no se limita a"; el término "ejemplo" se utiliza para proporcionar ejemplos del tema en discusión, no una lista exhaustiva o limitante del mismo; y el uso de términos como "preferiblemente", "preferido", "deseado" o "deseable" y palabras de significado similar no deben entenderse como que implican que ciertas características son críticas, esenciales o incluso importantes para la estructura o función, sino que simplemente pretende resaltar características alternativas o adicionales que pueden o no utilizarse en una realización particular. Además, el término "que comprende" debe interpretarse como sinónimo de las frases "que tiene al menos" o "que incluye al menos". Cuando se usa en el contexto de un compuesto, composición o dispositivo, el término "que comprende" significa que el compuesto, composición o dispositivo incluye al menos las características o componentes enumerados, pero también puede incluir características o componentes adicionales. Asimismo, un grupo de elementos vinculados con la conjunción 'y' no debe interpretarse como que requiere que todos y cada uno de esos elementos estén presentes en la agrupación, sino que debe leerse como 'y/o' a menos que el contexto indique lo contrario. De manera similar, un grupo de elementos vinculados con la conjunción 'o' no debe interpretarse como que requiere exclusividad mutua entre ese grupo, sino que debe leerse como 'y/o' a menos que el contexto indique lo contrario.

55

60

[0071] Con respecto al uso de sustancialmente cualquier término plural y/o singular en el presente documento, aquellos con experiencia en la técnica pueden traducir del plural al singular y/o del singular al plural según sea apropiado para el contexto y/o la aplicación. Las diversas permutaciones singulares/plurales pueden establecerse expresamente en el presente documento en aras de la claridad. El artículo indefinido "un" o "una" no excluye la pluralidad. Un único procesador u otra unidad puede cumplir las funciones de varios elementos enumerados en las reivindicaciones. El mero hecho de

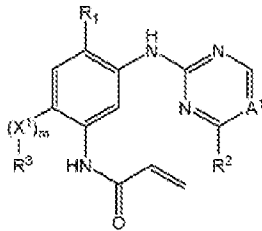
65

que determinadas medidas se mencionen en reivindicaciones dependientes mutuamente diferentes no indica que una combinación de esas medidas no pueda utilizarse con fines ventajosos. Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no debe interpretarse como limitativo del alcance.

5 Compuestos

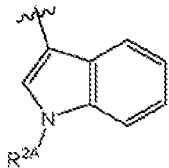
[0072] La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto. Otros ejemplos, aspectos o forma de realización no están de acuerdo con la invención y están presentes únicamente con fines ilustrativos.

10 [0073] La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la Fórmula (I) tiene la estructura:



Según la invención, R¹ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, un alquilo C₁₋₄ no sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ no sustituido, un alcoxi C₁₋₄ no sustituido y un haloalcoxi C₁₋₄ sustituido; no de acuerdo con la invención y presente solo con fines ilustrativos, R¹ puede seleccionarse entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido y un haloalcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido; Según la invención, R² es un

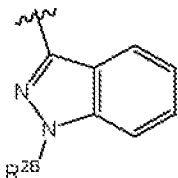
30



35

opcionalmente sustituido, un

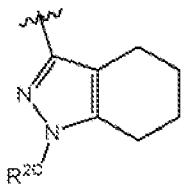
40



45

opcionalmente sustituido o un

50



55

opcionalmente sustituido, en el que R^{2A}, R^{2B} y R^{2C} son cada uno de ellos un biciclo[1.1.1]pentilo opcionalmente sustituido; y cuando R² está sustituido, R² está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, una amina monosustituida y una amina disustituida; no según la invención y presente solo con fines ilustrativos, R² puede ser un heteroarilo de 6-15 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 6-15 miembros opcionalmente sustituido, en el que el heteroarilo y el heterociclilo puede contener independientemente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; según la invención, R³ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, un opcionalmente sustituido alquilo C₁₋₄, un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que cuando está sustituido, R³ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, un alquilo

60

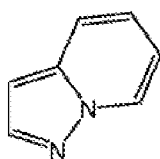
65

C₁₋₄ no sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, -C(O)R^{5A}, -SO₂R^{5B}, -NHC(O)R^{5C} y -(CR^{6A}R^{6B})_nNR^{7A}R^{7B}; no según la invención y presente con fines ilustrativos solamente, R³ puede seleccionarse entre hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que cuando está sustituido, R³ puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, un alquilo C₁₋₄ no sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, -C(O)R^{5A}, -SO₂R^{5B}, -NHC(O)R^{5C} y -(CR^{6A}R^{6B})_nNR^{7A}R^{7B}; según la invención, X¹ es O (oxígeno), S (azufre) o NR⁴; según la invención, R⁴ se selecciona entre hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ no sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ no sustituido y un cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido; no de acuerdo con la invención y presente solo con fines ilustrativos, R⁴ puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido; Según la invención, R^{5A}R^{5B} y R^{5C} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ no sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ no sustituido, un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo y un heterociclilo opcionalmente sustituido; no según la invención y presentes sólo con fines ilustrativos, R^{5A}R^{5B} y R^{5C} pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido; según la invención, R^{6A} y R^{6B} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁₋₄ no sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ no sustituido y un cicloalquilo C₁₋₄ no sustituido; no según la invención y presentes únicamente con fines ilustrativos, R^{6A} y R^{6B} pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido; según la invención, R^{7A} y R^{7B} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ no sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ no sustituido y un cicloalquilo C₁₋₄ no sustituido; no según la invención y presentes sólo con fines ilustrativos, R^{7A} y R^{7B} pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido; según la invención, A¹ es N (nitrógeno) o CR⁸; según la invención, R⁸ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, un alquilo C₁₋₄ no sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ no sustituido y un cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido; según la presente divulgación (no según la invención), no según la invención y presente únicamente con fines ilustrativos, R⁸ puede seleccionarse entre hidrógeno, halógeno, ciano, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido; según la invención, m es 0 o 1; y n es 0, 1, 2 o 3.

[0074] Las siguientes formas de realización no están de acuerdo con la invención y están presentes sólo con fines ilustrativos. En algunas formas de realización, R² puede ser un heteroarilo de 6-15 miembros opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, R² puede ser un heterociclilo de 6-15 miembros opcionalmente sustituido. Puede estar presente una variedad de heteroátomos en uno o más anillos del heteroarilo de 6-15 miembros opcionalmente sustituido y/o del heterociclilo de 6-15 miembros opcionalmente sustituido. El número de heteroátomos también puede variar. En algunas formas de realización, 1 heteroátomo puede estar presente en uno o más anillos del heteroarilo de 6-15 miembros opcionalmente sustituido y/o del heterociclilo de 6-15 miembros opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, pueden estar presentes 2 heteroátomos en uno o más anillos del heteroarilo de 6-15 miembros opcionalmente sustituido y/o del heterociclilo de 6-15 miembros opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más, pueden estar presentes 3 heteroátomos en uno o más anillos del heteroarilo de 6-15 miembros opcionalmente sustituido y/o del heterociclilo de 6-15 miembros opcionalmente sustituido. Aún en otras formas de realización, pueden estar presentes 4 heteroátomos en uno o más anillos del heteroarilo de 6-15 miembros opcionalmente sustituido y/o del heterociclilo de 6-15 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, el heteroátomo se puede seleccionar independientemente entre N (nitrógeno), O (oxígeno) y S (azufre).

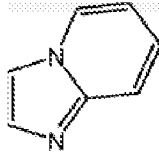
[0075] Las siguientes formas de realización no están de acuerdo con la invención y están presentes sólo con fines ilustrativos. El número de anillos en el heteroarilo de 6 a 15 miembros y/o el heterociclilo de 6 a 15 miembros opcionalmente sustituido puede variar. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 6-15 miembros y/o el heterociclilo de 6-15 miembros opcionalmente sustituido pueden ser monocíclicos. En otras formas de realización, el heteroarilo de 6-15 miembros y/o el heterociclilo de 6-15 miembros opcionalmente sustituido pueden ser bicíclicos. En algunas formas de realización, R² puede ser un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, R² puede ser un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más, R² puede ser un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. Aún en otras formas de realización, R² puede ser un heterociclilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido.

[0076] Las siguientes formas de realización no están de acuerdo con la invención y están presentes sólo con fines ilustrativos. En algunas formas de realización, R² puede ser un indolilo opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, R² puede ser un indazolilo opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más, R² puede ser un 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo opcionalmente sustituido. Aún en otras formas de realización, R² puede ser un



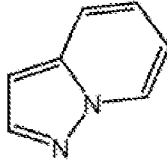
opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R² puede ser un

5



opcionalmente sustituido. El indolilo opcionalmente sustituido, el indazolilo opcionalmente sustituido, el 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo opcionalmente sustituido, el

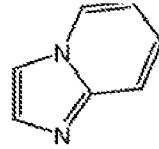
10



15

opcionalmente sustituido y

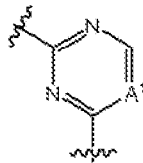
20



25

opcionalmente sustituido puede unirse a

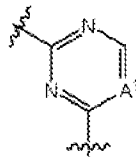
30



35

de Fórmula (I) en cualquier posición adecuada. En algunas formas de realización, R² puede conectarse a

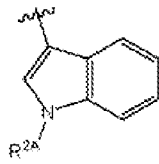
40



45

a través de un átomo de carbono. Según la invención, R² es un

50



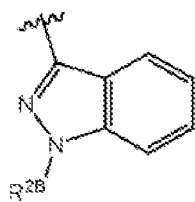
55

opcionalmente sustituido, un

60

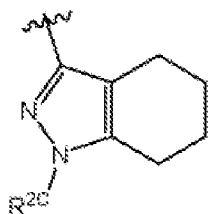
65

5



10 opcionalmente sustituido o un

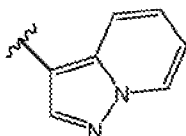
15



20

opcionalmente sustituido, no de acuerdo con la invención y presente solo con fines ilustrativos, R² puede ser un

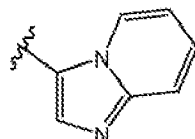
25



30

opcionalmente sustituido o un

35



40

opcionalmente sustituido. Las siguientes formas de realización no están de acuerdo con la invención y están presentes solo con fines ilustrativos. En algunas formas de realización, R^{2A}, R^{2B} y R^{2C} pueden ser independientemente halógeno, ciano, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, una amina monosustituida y una amina disustituida. En algunas formas de realización, R^{2A}, R^{2B} y/o R^{2C} pueden estar sustituidos por un cicloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, por ejemplo, un biciclo[1.1.1]pentilo opcionalmente sustituido. Según la invención, R^{2A}, R^{2B} y R^{2C} son cada uno de ellos un biciclo[1.1.1]pentilo opcionalmente sustituido. Cuando R^{2A}, R^{2B} y/o R^{2C} está sustituido, los posibles sustituyentes incluyen, entre otros, halógeno (tal como fluoro y/o cloro), ciano y un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo, un metilo sustituido o no sustituido, un etilo sustituido o no sustituido, un n-propilo sustituido o no sustituido, un isopropilo sustituido o no sustituido, un n-butilo sustituido o no sustituido, un isobutilo sustituido o no sustituido o un terc-butilo sustituido o no sustituido).

50

55

[0077] Pueden estar presentes varios sustituyentes cuando R² está sustituido y el número de sustituyentes también puede variar. En algunas formas de realización, cuando R² está sustituido, R² está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, una amina monosustituida y una amina disustituida. En algunas formas de realización, R² puede estar sustituido con un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R² puede ser un biciclo[1.1.1]pentilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R² puede ser un biciclo[1.1.1]pentilo no sustituido. En otras formas de realización, R² puede ser un biciclo[1.1.1]pentilo sustituido. Ejemplos de restos de biciclo[1.1.1]pentilo sustituido incluyen biciclo[1.1.1]pentilo sustituido con fluoro, biciclo[1.1.1]pentilo sustituido con cloro y biciclo[1.1.1]pentilo sustituido con ciano. En algunas formas de realización, R² puede estar sustituido con un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido. Como ejemplo, R² puede estar sustituido con un alquilo C₁₋₄ no sustituido. Ejemplos de alquilos C₁₋₄ incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo.

60

65

[0078] En algunas formas de realización, m puede ser 0 de manera que R³ esté directamente unido al anillo de fenilo mostrado en la Fórmula (I). En otras formas de realización, m puede ser 1 y R³ puede estar conectado al anillo de fenilo

mostrado en la Fórmula (I) a X^1 . En algunas formas de realización, X^1 puede ser O (oxígeno). En otras formas de realización, X^1 puede ser S (azufre). En otras formas de realización más, X^1 puede ser-NH. Aún en otras formas de realización, X^1 puede ser-N(un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido). En algunas formas de realización, X^1 puede ser-N(un alquilo C_{1-4} no sustituido). Como ejemplo, X^1 puede ser-N(CH₃). En algunas formas de realización, X^1 puede ser-N(un haloalquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido). En algunas formas de realización, X^1 puede ser-N(un haloalquilo C_{1-4} no sustituido), tal como N(CF₃). En otras formas de realización, X^1 puede ser-N(un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido). En algunas formas de realización, X^1 puede ser-N(un cicloalquilo C_{3-8} no sustituido).

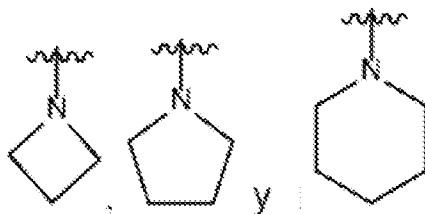
[0079] En algunas formas de realización, R^3 puede ser un alquilo C_{1-4} sustituido. En otras formas de realización, R^3 puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido. En el presente documento se describen ejemplos de alquilos C_{1-4} opcionalmente sustituidos adecuados. En algunas formas de realización, R^3 puede ser un cicloalquilo C_{3-8} sustituido. En otras formas de realización, R^3 puede ser un cicloalquilo C_{3-8} no sustituido. Como ejemplo no limitante, R^3 puede ser un cicloalquilo C_5 opcionalmente sustituido, tal como un biciclo[1.1.1]pentilo. En algunas realizaciones, R^3 puede ser un arilo sustituido, tal como un fenilo sustituido. En otras realizaciones, R^3 puede ser un arilo no sustituido, por ejemplo, un fenilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^3 puede ser un heteroarilo sustituido. En otras realizaciones, R^3 puede ser un heteroarilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^3 puede ser un heterociclilo sustituido. En otras realizaciones, R^3 puede ser un heterociclilo no sustituido.

[0080] Cuando R^3 es un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido, el heteroarilo y/o heterociclilo pueden ser monocíclicos o bicíclicos. Por ejemplo, el heteroarilo opcionalmente sustituido y/o el heterociclilo opcionalmente sustituido pueden ser un heteroarilo monocíclico de 4 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo monocíclico de 4 miembros opcionalmente sustituido, un heteroarilo monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido, un heteroarilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido, un heteroarilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido, un heteroarilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido.

[0081] Como se describe en el presente documento, un heteroarilo y/o un heterociclilo pueden incluir uno o más heteroátomos en el (los) anillo(s) del heteroarilo y/o del heterociclilo. En algunas formas de realización, R^3 puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 1 heteroátomo. En otras formas de realización, R^3 puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido que contiene 1 heteroátomo. En otras formas de realización más, R^3 puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 2 heteroátomos. Aún en otras formas de realización, R^3 puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido que contiene 2 heteroátomos. En algunas formas de realización, R^3 puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 3 o más heteroátomos. En otras formas de realización, R^3 puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido que contiene 3 o más heteroátomos. Pueden estar presentes diversos heteroátomos en el heteroarilo opcionalmente sustituido y/o en el heterociclilo opcionalmente sustituido de R^3 . Ejemplos de heteroátomos adecuados incluyen N (nitrógeno), O (oxígeno) y S (azufre).

[0082] En algunas formas de realización, R^3 puede ser un heterociclilo de 4 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, R^3 puede ser un heterociclilo de 5 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más, R^3 puede ser un heterociclilo de 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido. Los siguientes son ejemplos de heterociclilos monocíclicos que contienen nitrógeno adecuados: un azetidino opcionalmente sustituido, un pirrolidino opcionalmente sustituido y un piperazino opcionalmente sustituido.

[0083] El heteroarilo opcionalmente sustituido y/o el heterociclilo opcionalmente sustituido se pueden conectar a X^1 o al anillo de fenilo mostrado de Fórmula (I) en cualquier posición adecuada. En algunas formas de realización, el heteroarilo opcionalmente sustituido y/o el heterociclilo opcionalmente sustituido se pueden conectar a X^1 o al anillo de fenilo mostrado de Fórmula (I) a través de un carbono. En otras formas de realización, el heteroarilo opcionalmente sustituido y/o el heterociclilo opcionalmente sustituido se pueden conectar a X^1 o al anillo de fenilo mostrado de Fórmula (I) mediante nitrógeno. En algunas formas de realización, R^3 puede ser uno de los siguientes, en el que cualquiera de los restos mostrados puede ser opcionalmente sustituido:

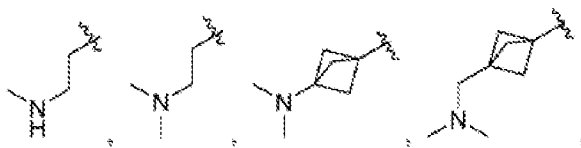


[0084] Cuando R^3 está sustituido, pueden estar presentes una variedad y número de sustituyentes. En algunas formas de realización, R^3 puede estar sustituido con 1 sustituyente. En otras formas de realización, R^3 puede estar sustituido con 2 sustituyentes. En otras formas de realización más, R^3 puede estar sustituido con 3 o más sustituyentes. Cuando más

de un sustituyente está presente en R³, el (los) sustituyente(s) puede(n) ser el (los) mismo(s) que otro(s) sustituyente(s) o diferente(s) de otro(s) sustituyente(s).

- 5 **[0085]** En algunas formas de realización, R³ puede estar sustituido por halógeno, tal como fluoro y/o cloro. En algunas formas de realización, R³ puede sustituirse por ciano. En algunas formas de realización, R³ puede estar sustituido con un alquilo C₁₋₄ no sustituido. Ejemplos de alquilos C₁₋₄ no sustituidos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En algunas formas de realización, R³ puede estar sustituido con un arilo opcionalmente sustituido, tal como un fenilo opcionalmente sustituido y/o un naftilo opcionalmente sustituido.
- 10 **[0086]** En algunas formas de realización, R³ puede estar sustituido con un acilo opcionalmente sustituido. El acilo opcionalmente sustituido puede tener la fórmula -C(O)R^{5A} en la que R^{5A} se selecciona de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ no sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ no sustituido, un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo sustituido. No según la invención y presente sólo con fines ilustrativos, R^{5A} puede ser hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R³ puede estar sustituido con C(O)-(un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido). En el presente documento se describen alquilos C₁₋₄ opcionalmente sustituidos adecuados. En algunas formas de realización, R^{5A} puede ser un alquilo C₁₋₄ no sustituido. Cuando R^{5A} es un alquilo C₁₋₄ no sustituido, un ejemplo de grupo acilo que puede sustituirse en R³ es-C(O)CH₃. No según la invención y presente únicamente con fines ilustrativos, R^{5A} puede ser un alquilo C₁₋₄ sustituido. Por ejemplo, R^{5A} puede ser alquilo C₁₋₄ sustituido con una amina monoalquil sustituida y/o una amina dialquil sustituida. En algunas formas de realización, R³ puede estar sustituido por -C(O)CH₂N(CH₃)₂.
- 15 **[0087]** En algunas formas de realización, R³ puede estar sustituido por un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido que puede estar sustituido con una amina monoalquil sustituida y/o una amina dialquil sustituida. Los grupos alquilo que pueden estar presentes en una amina monoalquil sustituida y/o una amina dialquil sustituida incluyen un alquilo C₁₋₄ no sustituido. En algunas formas de realización, el alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido que está sustituido con una amina dialquil sustituida puede tener la estructura -(CH₂)₂N(CH₃)₂.
- 20 **[0088]** En algunas formas de realización, R³ puede estar sustituido con-SO₂R^{5B}, en el que R^{5B} se selecciona de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ no sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ no sustituido, un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido. No según la invención y presente sólo con fines ilustrativos, R^{5B} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R³ puede estar sustituido con-NHC(O)R^{5C}, en el que R^{5C} se selecciona entre hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ no sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ no sustituido, un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido. No según la invención y presente solo con fines ilustrativos, R^{5C} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido.
- 25 **[0089]** En algunas formas de realización, R³ puede estar sustituido por -(CR^{6A}R^{6B})_nNR^{7A}R^{7B}, en el que R^{6A} y R^{6B} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁₋₄ no sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ no sustituido y un cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido. No según la invención y presentes sólo con fines ilustrativos, R^{6A} y R^{6B} pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido; R^{7A} y R^{7B} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ no sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ no sustituido y un cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido. No según la invención y presentes sólo con fines ilustrativos, R^{7A} y R^{7B} pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido; y según la invención n es 0, 1, 2 o 3. En algunas formas de realización, n puede ser 0. En otras formas de realización, n puede ser 1. En otras formas de realización más, n puede ser 2. En otras formas de realización más, n puede ser 3. En algunas formas de realización, cada R^{6A} y cada R^{6B} pueden ser independientemente hidrógeno, halógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido. En algunas formas de realización, cada R^{6A} y cada R^{6B} pueden ser independientemente hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido. En algunas formas de realización, al menos uno de R^{6A} y R^{6B} puede ser hidrógeno. En algunas formas de realización, cada R^{6A} y cada R^{6B} pueden ser hidrógeno. No según la invención y presentes sólo con fines ilustrativos, R^{7A} y R^{7B} pueden ser independientemente hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, al menos uno de R^{7A} y R^{7B} puede ser hidrógeno. No según la invención y presentes sólo con fines ilustrativos, R^{7A} y R^{7B} pueden ser cada uno de ellos un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^{7A} y R^{7B} pueden ser cada uno de ellos un alquilo C₁₋₄ no sustituido. Cuando R³ está sustituido por -(CR^{6A}R^{6B})_nNR^{7A}R^{7B}, -(CR^{6A}R^{6B})_nNR^{7A}R^{7B} puede ser -N(CH₃)₂, -(CH₂)N(CH₃)₂ o -(CH₂)₂N(CH₃)₂. En algunas formas de realización, R³ puede ser un alquilenio inferior-(alquilamina mono sustituida). En otras formas de realización, R³ puede ser un alquilenio inferior (alquilamina disustituida).
- 30 **[0090]** Los ejemplos de restos R³ incluyen, entre otros, los siguientes:
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

5



un

10



15

opcionalmente sustituido (por ejemplo,

20



25

un

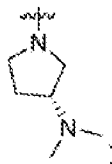
30



35

opcionalmente sustituido (por ejemplo,

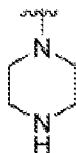
40



45

y un

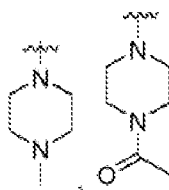
50



55

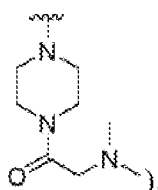
opcionalmente sustituido (por ejemplo,

60



65

y



5

10

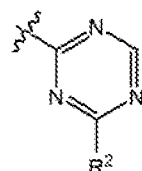
15

20

[0091] En algunas formas de realización, R^1 puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^1 puede ser halógeno. En otras formas de realización más, R^1 puede ser hidroxilo. Aún en otras formas de realización, R^1 puede ser ciano. No según la invención y presente únicamente con fines ilustrativos, R^1 puede ser un alquilo C_{1-4} sustituido. En otras formas de realización, R^1 puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido. No según la invención y presente únicamente con fines ilustrativos, R^1 puede ser un haloalquilo C_{1-4} sustituido. Aún en otras formas de realización, R^1 puede ser un haloalquilo C_{1-4} no sustituido. No según la invención y presente únicamente con fines ilustrativos, R^1 puede ser un alcoxi C_{1-4} sustituido. En otras formas de realización, R^1 puede ser un alcoxi C_{1-4} no sustituido. No según la invención y presente únicamente con fines ilustrativos, R^1 puede ser un haloalcoxi C_{1-4} sustituido. Aún en otras formas de realización, R^1 puede ser un haloalcoxi C_{1-4} no sustituido. Los ejemplos de restos R^1 adecuados incluyen, entre otros, los siguientes: cloro, fluoro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$ y $-OCH_2CF_3$.

25

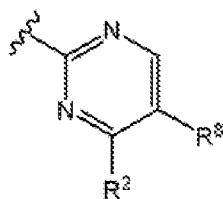
30



En algunas formas de realización, A^1 puede ser CR^8 de modo que el anillo mostrado en la Fórmula (I) tenga la estructura:

35

40



En algunas formas de realización, R^8 puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^8 puede ser halógeno. Por ejemplo, R^8 puede ser cloro o flúor. En otras formas de realización más, R^8 puede ser ciano. No según la invención y presente únicamente con fines ilustrativos, R^8 puede ser un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^8 puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido. En algunas formas de realización, R^8 puede ser un haloalquilo C_{1-4} no sustituido o no según la invención y se presenta sólo con fines ilustrativos, un haloalquilo C_{1-4} sustituido. Un ejemplo de haloalquilo C_{1-4} adecuado es CF_3 . No según la invención y presente sólo con fines ilustrativos, R^8 puede ser un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido. En el presente documento se describen ejemplos de cicloalquilos C_{3-8} opcionalmente sustituidos e incluyen, entre otros, un ciclopropilo opcionalmente sustituido, un ciclobutilo opcionalmente sustituido, un ciclopentilo opcionalmente sustituido, un biciclo[1.1.1]pentilo opcionalmente sustituido, un ciclohexilo opcionalmente sustituido, un cicloheptilo opcionalmente sustituido y un ciclooctilo opcionalmente sustituido.

50

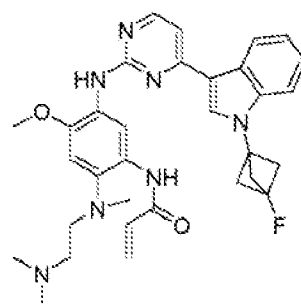
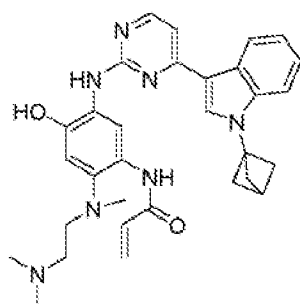
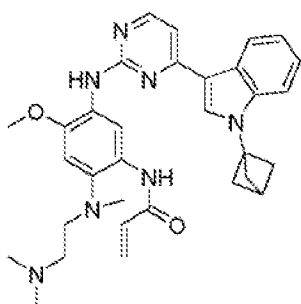
55

60

65

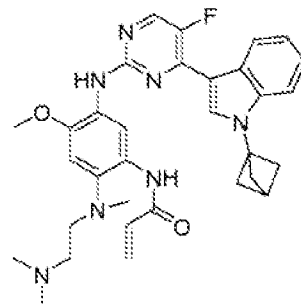
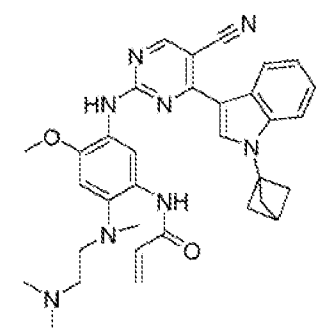
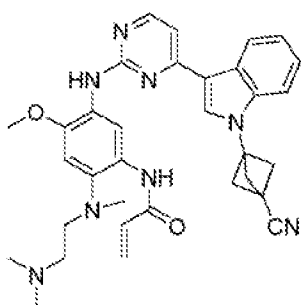
[0093] Ejemplos de compuestos de Fórmula (I) incluyen los siguientes:

5



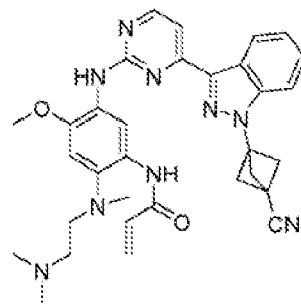
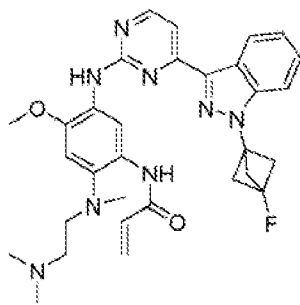
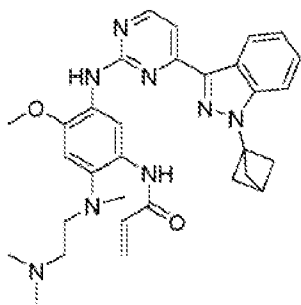
10

15



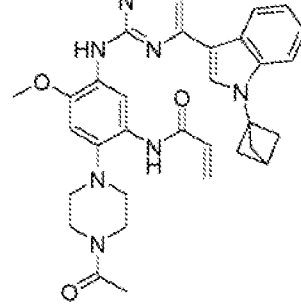
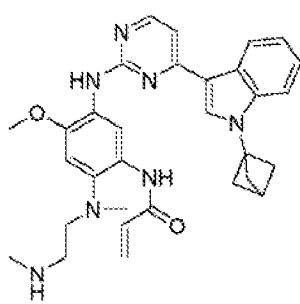
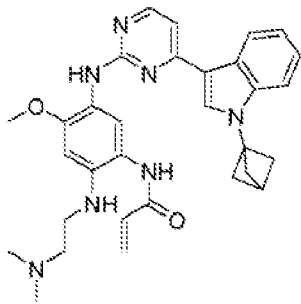
20

25



30

35



40

45

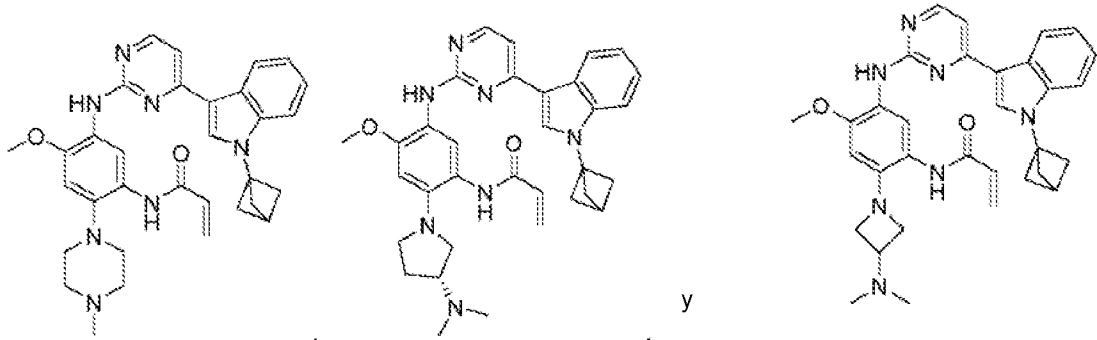
50

55

60

65

5

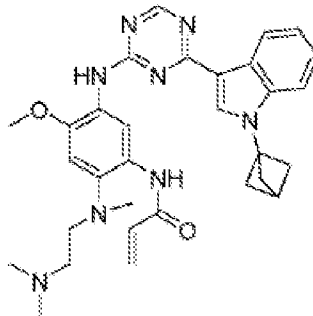


10

15

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; no según la invención y presentes sólo con fines ilustrativos son

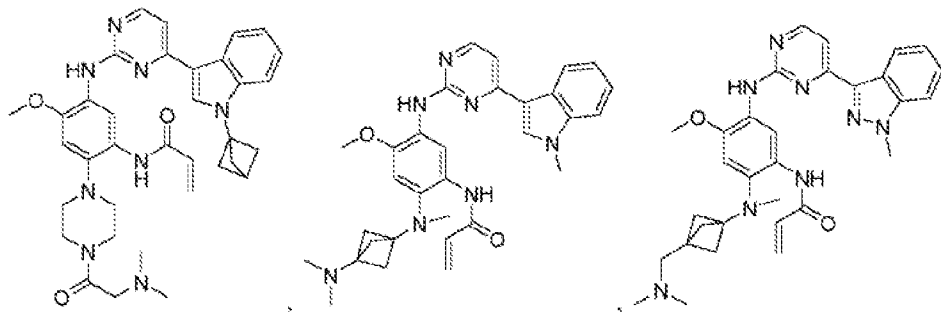
20



25

30

35



40

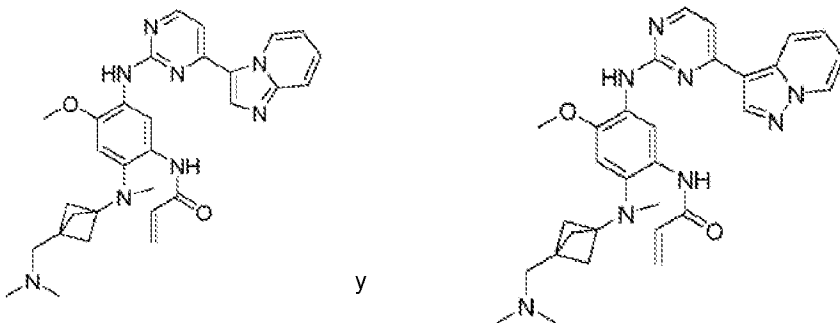
45



50

55

60



65

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

5 **[0094]** Según la invención, R^2 puede sustituirse por biciclo[1.1.1]pentilo. En algunas formas de realización, R^3 puede ser un biciclo[1.1.1]pentilo sustituido.

Síntesis

10 **[0095]** La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto. Otros ejemplos, aspectos o realizaciones no están conformes a la invención y están presentes solo con fines ilustrativos.

15 **[0096]** Los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y los descritos en el presente documento se pueden preparar de diversas maneras. Algunos compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden obtenerse utilizando procedimientos sintéticos conocidos. En el presente documento se muestran y describen mutaciones sintéticas generales de los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y algunos ejemplos de materiales de partida usados para sintetizar los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. A continuación, se muestra un ejemplo en el Esquema 1. Las rutas mostradas y descritas en este documento son sólo ilustrativos y no pretenden ni deben interpretarse como limitantes del alcance de las reivindicaciones de ninguna manera. Los expertos en la técnica podrán reconocer modificaciones de las síntesis divulgadas e idear rutas alternativas basadas en las divulgaciones del presente documento; todas estas modificaciones y rutas alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

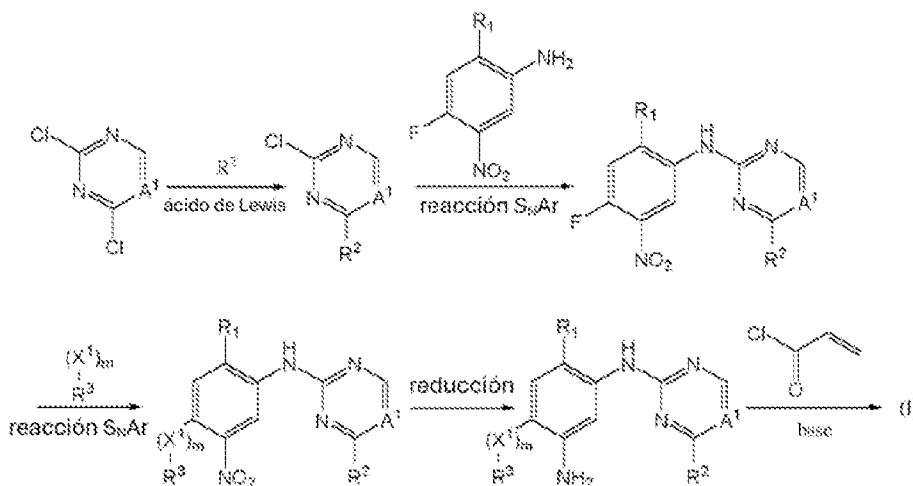
Esquema 1

25

30

35

40



Composiciones farmacéuticas

45

La invención se establece en el conjunto de reivindicaciones adjunto. Otros ejemplos, aspectos o formas de realización no están de acuerdo con la invención y están presentes únicamente con fines ilustrativos.

50 **[0097]** Algunas formas de realización descritas en el presente documento se refieren a una composición farmacéutica, que puede incluir una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable o combinación de los mismos

55 **[0098]** El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más compuestos descritos en el presente documento con otros componentes químicos, tales como diluyentes o vehículos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. También se pueden obtener composiciones farmacéuticas haciendo reaccionar compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico. Las composiciones farmacéuticas generalmente se adaptarán a la vía de administración específica prevista.

60

[0099] El término "fisiológicamente aceptable" define una sustancia química, diluyente o excipiente que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto ni causa daños o lesiones apreciables a un animal al que se pretende administrar la composición.

65

[0100] Como se usa en el presente documento, un “portador” se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, sin limitación, dimetilsulfóxido (DMSO) es un vehículo comúnmente utilizado que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en las células o tejidos de un sujeto.

5 **[0101]** Como se usa en el presente documento, un “diluyente” se refiere a un ingrediente en una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica apreciable pero que puede ser farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, se puede usar un diluyente para aumentar el volumen de un fármaco potente cuya masa es demasiado pequeña para su fabricación y/o administración. También puede ser un líquido para la disolución de un fármaco que se administrará mediante inyección, ingestión o inhalación. Una forma común de diluyente en la técnica es una
10 solución acuosa tamponada tal como, sin limitación, solución salina tamponada con fosfato que imita el pH y la isotonicidad de la sangre humana.

[0102] Como se usa en el presente documento, un “excipiente” se refiere a una sustancia esencialmente inerte que se añade a una composición farmacéutica para proporcionar, sin limitación, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de unión, lubricación, capacidad de desintegración, etc., a la composición. Un “diluyente” es un tipo de excipiente.

[0103] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar a un paciente humano per se, o en composiciones farmacéuticas donde se mezclan con otros ingredientes activos, como en terapia combinada, o vehículos, diluyentes, excipientes o combinaciones de los mismos. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Los expertos en la técnica conocen las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos en el presente documento.

[0104] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden fabricarse de una manera que en sí misma es conocida, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o formación de tabletas. Además, los ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr el propósito previsto. Muchos de los compuestos utilizados en las combinaciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden proporcionarse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles.

[0105] Existen múltiples técnicas de administración de un compuesto en la técnica que incluyen, entre otras, administración oral, rectal, pulmonar, tópica, en aerosol, inyección y parenteral, incluidas inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales. e inyecciones intraoculares.

[0106] También se puede administrar el compuesto de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección o implantación del compuesto directamente en el área afectada, a menudo en una formulación de depósito o de liberación sostenida. Además, se puede administrar el compuesto en un sistema de administración de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de tejido. Los liposomas serán dirigidos al órgano y absorbidos selectivamente por éste. Por ejemplo, puede ser deseable la administración intranasal o pulmonar para combatir una infección respiratoria.

[0107] Como se describe en el presente documento, los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden administrar mediante una variedad de métodos. En algunos de los métodos descritos en el presente documento, la administración puede ser mediante inyección, infusión y/o administración intravenosa en el transcurso de 1 minuto, 5 minutos, 10 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas o más, o cualquier tiempo intermedio. Otros métodos descritos en el presente documento pueden incluir la administración oral, intravenosa y/o intraperitoneal a un sujeto que lo necesite, por ejemplo, a un sujeto para tratar un cáncer descrito en el presente documento que responde a un inhibidor de EGFR.

[0108] Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El paquete puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como un blister. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración. El paquete o dispensador también puede ir acompañado de un aviso asociado con el contenedor en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del medicamento para administración humana o veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, puede ser la etiqueta aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. para medicamentos recetados o el prospecto del producto aprobado. También se pueden preparar, colocar en un recipiente apropiado y etiquetar composiciones que pueden incluir un compuesto descrito en el presente documento formulado en un vehículo farmacéutico compatible para el tratamiento de una afección indicada.

Métodos de uso

[0109] Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

[0110] La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto. Otros ejemplos, aspectos o forma de realización no están de acuerdo con la invención y están presentes únicamente con fines ilustrativos.

5 [0111] Algunas formas de realización descritas en el presente documento se refieren a un método para mejorar y/o tratar un cáncer descrito en el presente documento que puede incluir la administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para un sujeto que tiene un cáncer descrito en el presente documento. Otras formas de realización descritas en el presente documento se relacionan con el uso de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en la fabricación de un medicamento para mejorar y/o tratar un cáncer descrito en el presente documento. Aún otras formas de realización descritas en el presente documento se relacionan con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para mejorar y/o tratar un cáncer descrito en el presente documento.

20 [0112] Algunas formas de realización descritas en el presente documento se refieren a un método para inhibir la replicación de un crecimiento o tumor maligno que puede incluir poner en contacto el crecimiento o el tumor con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en donde el crecimiento o tumor maligno se debe a un cáncer descrito en el presente documento. Otras formas de realización descritas en el presente documento se relacionan con el uso de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación de un crecimiento o tumor maligno, en donde el crecimiento o tumor maligno se debe a un cáncer descrito en el presente documento. Aún otras formas de realización descritas en el presente documento se relacionan con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para inhibir la replicación de un crecimiento o tumor maligno, en donde el crecimiento o tumor maligno se debe a un cáncer descrito en el presente documento.

40 [0113] Algunas formas de realización descritas en el presente documento se refieren a un método para mejorar o tratar un cáncer descrito en el presente documento que puede incluir poner en contacto un crecimiento o tumor maligno con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para un sujeto que tiene un cáncer descrito en el presente documento. Otras formas de realización descritas en el presente documento se relacionan con el uso de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en la fabricación de un medicamento para mejorar o tratar un cáncer que puede incluir el contacto con un crecimiento o tumor maligno, en donde el crecimiento o tumor maligno se debe a un cáncer descrito en este documento. Aún otras formas de realización descritas en el presente documento se relacionan con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para mejorar o tratar un cáncer que puede incluir contactar con un crecimiento o tumor maligno, en donde el crecimiento o tumor maligno se debe a un cáncer descrito en el presente documento.

55 [0114] Algunas formas de realización descritas en el presente documento se relacionan con un método para inhibir la actividad de EGFR (por ejemplo, inhibir la actividad de EGFR con la mutación T790M de EGFR adquirida, inhibir la actividad de EGFR con una delección en el exón 19 (tal como A740-A750), inhibir la actividad de EGFR con una inserción en el exón 20, que inhibe la actividad de EGFR con una mutación en L858R, que inhibe la actividad de EGFR de tipo salvaje y/o donde EGFR está sobreexpresado o activado) que puede incluir proporcionar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) a una muestra que incluye una célula cancerosa de un cáncer descrito en el presente documento. Otras formas de realización descritas en el presente documento se relacionan con el uso de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición

farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de EGFR (por ejemplo, inhibir la actividad de EGFR con la mutación T790M de EGFR adquirida, inhibir la actividad de EGFR con una delección en el exón 19 (tal como A740-A750), inhibiendo la actividad de EGFR con una inserción en el exón 20, inhibiendo la actividad de EGFR con una mutación en L858R, inhibiendo la actividad de EGFR de tipo salvaje y/o donde EGFR está sobreexpresado o activado). Aún otras formas de realización descritas en el presente documento se relacionan con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para inhibir la actividad de EGFR (por ejemplo, inhibir la actividad de EGFR con la mutación T790M de EGFR adquirida, inhibir la actividad de EGFR con una delección en el exón 19 (tal como A740-A750), que inhibe la actividad de EGFR con una inserción en el exón 20, inhibe la actividad de EGFR con una mutación en L858R, inhibe la actividad de EGFR de tipo salvaje y/o donde EGFR está sobreexpresado o activado). Algunas formas de realización descritas en el presente documento se relacionan con un método para inhibir la actividad de EGFR (por ejemplo, inhibir la actividad de EGFR con la mutación T790M de EGFR adquirida, inhibir la actividad de EGFR con una delección en el exón 19 (tal como A740-A750), inhibir la actividad de EGFR con una inserción en el exón 20, que inhibe la actividad de EGFR con una mutación en L858R, que inhibe la actividad de EGFR de tipo salvaje y/o donde EGFR está sobreexpresado o activado) que puede incluir proporcionar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) a una célula cancerosa de un cáncer descrito en este documento. Otras formas de realización descritas en el presente documento se relacionan con un método para inhibir la actividad de EGFR (por ejemplo, inhibir la actividad de EGFR con la mutación T790M de EGFR adquirida, inhibir la actividad de EGFR con una delección en el exón 19 (tal como A740-A750), inhibir la actividad de EGFR con una inserción en el exón 20, que inhibe la actividad de EGFR con una mutación en L858R, que inhibe la actividad de EGFR de tipo salvaje y/o donde EGFR está sobreexpresado o activado) que puede incluir poner en contacto una célula cancerosa de un cáncer descrito en el presente documento con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), e inhibiendo así la actividad de EGFR.

[0115] Algunas formas de realización descritas en el presente documento se relacionan con un método para mejorar o tratar un cáncer descrito en el presente documento que puede incluir inhibir la actividad de EGFR (por ejemplo, inhibir la actividad de EGFR con la mutación T790M de EGFR adquirida, inhibir la actividad de EGFR con una delección en el exón 19 (como A740-A750), inhibiendo la actividad de EGFR con una inserción en el exón 20, inhibiendo la actividad de EGFR con una mutación en L858R, inhibiendo la actividad de EGFR de tipo salvaje y/o donde EGFR está sobreexpresado o activado) utilizando un método eficaz cantidad de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluya un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable sal del mismo). Otras formas de realización descritas en el presente documento se relacionan con el uso de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en la fabricación de un medicamento para mejorar o tratar un cáncer descrito en el presente documento inhibiendo la actividad de EGFR (por ejemplo, inhibiendo la actividad de EGFR con la mutación T790M de EGFR adquirida, inhibiendo la actividad de EGFR con una delección en el exón 19 (como A740-A750), inhibiendo la actividad de EGFR con una inserción en el exón 20, inhibiendo la actividad de EGFR con una mutación en L858R, inhibiendo la actividad de EGFR de tipo salvaje y donde EGFR está sobreexpresado o activado). Aún otras formas de realización descritas en el presente documento se relacionan con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para mejorar o tratar un cáncer descrito en el presente documento inhibiendo la actividad de EGFR (por ejemplo, inhibiendo la actividad de EGFR con la mutación T790M de EGFR adquirida, inhibiendo la actividad de EGFR con una delección en exón 19 (tal como A740-A750), que inhibe la actividad de EGFR con una inserción en el exón 20, que inhibe la actividad de EGFR con una mutación en L858R, que inhibe la actividad de EGFR de tipo salvaje y/o donde EGFR está sobreexpresado o activado). Algunas formas de realización descritas en el presente documento se refieren a un método para mejorar o tratar un cáncer descrito en el presente documento que puede incluir poner en contacto una célula cancerosa con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en donde el compuesto inhibe la actividad de EGFR (por ejemplo, un compuesto descrito en el presente documento puede inhibir la actividad de EGFR con mutación EGFR T790M adquirida, inhibe la actividad de EGFR con una delección en el exón 19 (como A740-A750), inhibe la actividad de EGFR con una inserción en el exón 20, inhibe la actividad de EGFR con una mutación en L858R, inhibe la actividad del EGFR de tipo salvaje y/o donde el EGFR está sobreexpresado o activado).

5 **[0116]** Algunas formas de realización descritas en el presente documento se relacionan con un método para inhibir la actividad de EGFR que puede incluir proporcionar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) a un sujeto o muestra que tiene una célula cancerosa seleccionada de una célula de cáncer de pulmón, una célula de cáncer de páncreas, una célula de cáncer de colon, una célula de cáncer de mama, una célula de cáncer de próstata, una célula de cáncer de cabeza y cuello, una célula de cáncer de ovario, una célula de cáncer de cerebro y una célula de carcinoma de riñón, y en donde el EGFR tiene uno o más seleccionados entre una delección en el exón 19, una inserción en el exón 20, una mutación en L858R y una mutación adquirida en EGFR T790M. Otras formas de realización divulgadas en el presente documento se relacionan con el uso de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de EGFR, en donde el EGFR puede tener uno o más seleccionados entre una delección en el exón 19, una inserción en el exón 20, una mutación en L858R y una mutación adquirida en EGFR T790M. Aún otras formas de realización divulgadas en el presente documento se relacionan con un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para inhibir la actividad de EGFR, en donde el EGFR puede tener uno o más seleccionados entre una delección en el exón 19, una inserción en el exón 20, una mutación en L858R y una mutación adquirida en EGFR T790M.

25 **[0117]** Ejemplos de cánceres adecuados incluyen, entre otros: cánceres de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma de pulmón y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cánceres de páncreas (por ejemplo, carcinoma de páncreas tal como, por ejemplo, carcinoma de páncreas exocrino), cánceres de colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales, tales como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), cánceres de mama, cánceres de próstata, cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello), cánceres de ovario, cánceres de cerebro (por ejemplo, gliomas, como el glioma blastoma multiforme) y carcinomas de riñón.

30 **[0118]** Como se describe en el presente documento, un cáncer puede volverse resistente a uno o más agentes anticancerígenos. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar un cáncer que se ha vuelto resistente a uno o más agentes anticancerígenos (tales como uno o más inhibidores de EGFR). Los ejemplos de agentes anticancerígenos a los que un sujeto puede haber desarrollado resistencia incluyen, entre otros, inhibidores de EGFR de primera generación (como gefitinib y erlotinib) e inhibidores de EGFR de segunda generación (por ejemplo, afatinib). En algunas formas de realización, el cáncer que se ha vuelto resistente a uno o más agentes anticancerígenos puede ser un cáncer descrito en el presente documento.

40 **[0119]** Varios inhibidores de EGFR conocidos pueden provocar uno o más efectos secundarios indeseables en el sujeto que está siendo tratado. Dos ejemplos de estos efectos secundarios son la hiperglucemia y el sarpullido. La erupción puede caracterizarse por descamación leve, granos, aspereza, sensación de opresión, picazón y/o ardor. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede disminuir el número y/o la gravedad de uno o más efectos secundarios asociados con un inhibidor de EGFR conocido. En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dar como resultado una gravedad de un efecto secundario (tal como uno de los descritos en el presente documento) que es un 25 % menor que en comparación con la gravedad del mismo efecto secundario experimentado por un sujeto que recibe un inhibidor de EGFR conocido (tal como gefitinib, erlotinib y/o afatinib). En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, da como resultado una cantidad de efectos secundarios que es un 25 % menor que en comparación con la cantidad de efectos secundarios experimentados por un sujeto que recibe un inhibidor de EGFR conocido (por ejemplo, gefitinib, erlotinib y/o afatinib). En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, da como resultado una gravedad de un efecto secundario (tal como uno de los descritos en el presente documento) que es menor en el rango de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en comparación a la gravedad del mismo efecto secundario experimentado por un sujeto que recibe un inhibidor de EGFR conocido (como gefitinib, erlotinib y/o afatinib). En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, da como resultado una cantidad de efectos secundarios que está en el rango de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % menos que en comparación con la cantidad de efectos secundarios experimentados por un sujeto que recibe un inhibidor de EGFR conocido (por ejemplo, gefitinib, erlotinib y/o afatinib).

60 **[0120]** El uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que se pueden usar para tratar, mejorar y/o inhibir el crecimiento de un cáncer en el que inhibir la actividad de EGFR es beneficioso se proporciona en cualquiera de las formas de realización descritas en los párrafos

65

5 [0121] Tal como se utiliza en el presente documento, un “sujeto” se refiere a un animal que es objeto de tratamiento, observación o experimento. “Animal” incluye vertebrados e invertebrados de sangre fría y caliente, tales como peces, mariscos, reptiles y, en particular, mamíferos. “Mamífero” incluye, sin limitación, ratones, ratas, conejos, cobayas, perros, gatos, ovejas, cabras, vacas, caballos, primates, tales como monos, chimpancés y simios y, en particular, seres humanos. En algunas formas de realización, el sujeto puede ser humano. En algunas formas de realización, el sujeto puede ser un niño y/o un bebé, por ejemplo, un niño o un bebé con fiebre. En otras formas de realización, el sujeto puede ser un adulto.

10 [0122] Tal como se utilizan en el presente documento, los términos “tratar”, “tratado”, “tratamiento”, “terapéutico” y “terapia” no significan necesariamente la curación total o la abolición de la enfermedad o afección. Cualquier alivio de cualquier signo o síntoma no deseado de una enfermedad o afección, en cualquier medida, puede considerarse tratamiento y/o terapia. Además, el tratamiento puede incluir actos que pueden empeorar la sensación general de bienestar o apariencia del sujeto, y puede afectar positivamente uno o más síntomas o aspectos de la enfermedad al tiempo que tiene efectos sobre otros aspectos de la enfermedad o sobre sistemas no relacionados que pueden considerarse indeseables.

15 [0123] Los términos “cantidad terapéuticamente eficaz” y “cantidad eficaz” se utilizan para indicar una cantidad de un compuesto activo, o agente farmacéutico, que provoca la respuesta biológica o medicinal indicada. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto puede ser la cantidad necesaria para tratar, aliviar o mejorar uno o más síntomas o condiciones de enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que está siendo tratado. Esta respuesta puede ocurrir en un tejido, sistema, animal o ser humano e incluye el alivio de los signos o síntomas de la enfermedad que se está tratando. La determinación de una cantidad eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, en vista de la divulgación proporcionada en el presente documento.

25 [0124] Por ejemplo, una cantidad eficaz de un compuesto, o radiación, es la cantidad que da como resultado: (a) la reducción, alivio o desaparición de uno o más síntomas causados por el cáncer, (b) la reducción del tamaño del tumor, (c) la eliminación del tumor, y/o (d) la estabilización de la enfermedad a largo plazo (detención del crecimiento) del tumor. En el tratamiento del cáncer de pulmón (tal como el cáncer de pulmón de células no pequeñas) una cantidad terapéuticamente eficaz es aquella cantidad que alivia o elimina la tos, la dificultad para respirar y/o el dolor. Como otro ejemplo, una cantidad eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de EGFR es la cantidad que da como resultado la reducción de la actividad y/o la fosforilación de EGFR. Los expertos en la técnica conocen la reducción de la actividad de EGFR y se puede determinar mediante el análisis de la actividad quinasa intrínseca de EGFR y la fosforilación del sustrato aguas abajo.

35 [0125] La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos descritos en el presente documento requerida como dosis dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, incluido el ser humano, que se está tratando y las características físicas del animal específico bajo consideración. La dosis se puede adaptar para lograr el efecto deseado, pero dependerá de factores tales como peso, dieta, medicación concurrente y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica médica.

40 [0126] Los expertos en la técnica conocen diversos indicadores para determinar la eficacia de un método para tratar un cáncer. Ejemplos de indicadores adecuados incluyen, entre otros, la reducción, alivio o desaparición de uno o más síntomas causados por el cáncer, la reducción del tamaño del tumor, la eliminación del tumor y/o la estabilización de la enfermedad a largo plazo (detención del crecimiento) del tumor.

45 [0127] Como resultará fácilmente evidente para un experto en la técnica, la dosis útil in vivo a administrar y el modo particular de administración variarán dependiendo de la edad, el peso, la gravedad de la afección y las especies de mamíferos tratadas, los compuestos particulares empleados y el uso específico para el cual se emplean estos compuestos. La determinación de niveles de dosificación eficaces, es decir, los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, puede ser realizada por un experto en la técnica utilizando métodos rutinarios, por ejemplo, ensayos clínicos en humanos y estudios in vitro.

55 [0128] La dosis puede variar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y de la indicación terapéutica. Alternativamente, las dosis pueden basarse y calcularse en función del área de superficie del paciente, como lo entienden los expertos en la técnica. Aunque la dosis exacta se determinará fármaco por fármaco, en la mayoría de los casos se pueden hacer algunas generalizaciones con respecto a la dosis. El régimen de dosificación diaria para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de entre 0,01 mg y 3000 mg de cada ingrediente activo, preferiblemente entre 1 mg y 700 mg, por ejemplo, de 5 a 200 mg. La dosis puede ser una sola o una serie de dos o más administradas en el transcurso de uno o más días, según lo necesite el sujeto. En algunas formas de realización, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo, durante una semana o más, o durante meses o años.

60 [0129] En los casos en los que se han establecido dosis humanas de compuestos para al menos alguna condición, se pueden usar esas mismas dosis, o dosis que están entre aproximadamente 0,1 % y 500 %, más preferiblemente entre aproximadamente 25 % y 250 % de la dosis humana establecida. Cuando no se establece una dosis humana, como será el caso de las composiciones farmacéuticas recientemente descubiertas, se puede inferir una dosis humana adecuada a

partir de los valores DE₅₀ o DI₅₀, u otros valores apropiados derivados de estudios in vitro o in vivo, según lo calificado por estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.

5 **[0130]** En los casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosis pueden calcularse como la base libre. Como entenderán los expertos en la técnica, en ciertas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos descritos en el presente documento en cantidades que excedan, o incluso excedan con creces, el rango de dosificación preferido anteriormente indicado para tratar de manera eficaz y agresiva enfermedades o infecciones particularmente agresivas.

10 **[0131]** La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos de la fracción activa que sean suficientes para mantener los efectos moduladores o la concentración mínima efectiva (MEC). La MEC variará para cada compuesto, pero puede estimarse a partir de datos in vitro. Las dosis necesarias para alcanzar la MEC dependerán de las características individuales y la vía de administración. Sin embargo, se pueden utilizar ensayos de HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones en plasma. Los intervalos de dosificación también se pueden determinar utilizando el valor MEC. Las composiciones deben administrarse usando un régimen que mantenga los niveles plasmáticos por encima de la MEC durante el 10-90 % del tiempo, preferiblemente entre el 30-90 % y lo más preferiblemente entre el 50-90 %. En casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

20 **[0132]** Cabe señalar que el médico tratante sabrá cómo y cuándo finalizar, interrumpir o ajustar la administración debido a toxicidad o disfunción orgánica. Por el contrario, el médico tratante también sabría que debe ajustar el tratamiento a niveles más altos si la respuesta clínica no fuera adecuada (excluyendo la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el tratamiento del trastorno de interés variará con la gravedad de la afección a tratar y con la vía de administración. La gravedad de la afección puede evaluarse, por ejemplo, en parte mediante métodos de evaluación de pronóstico estándar. Además, la dosis y quizás la frecuencia de la dosis también variarán según la edad, el peso corporal y la respuesta de cada paciente individual. En medicina veterinaria se puede utilizar un programa comparable al comentado anteriormente.

30 **[0133]** Los compuestos descritos en el presente documento pueden evaluarse en cuanto a eficacia y toxicidad utilizando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular, o de un subconjunto de compuestos que comparten ciertos restos químicos, puede establecerse determinando la toxicidad in vitro hacia una línea celular, tal como una línea celular de mamífero, y preferiblemente humana. Los resultados de estos estudios suelen predecir la toxicidad en animales, como los mamíferos o, más específicamente, los seres humanos. Alternativamente, la toxicidad de compuestos particulares en un modelo animal, como ratones, ratas, conejos o monos, puede determinarse usando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular se puede establecer utilizando varios métodos reconocidos, como métodos in vitro, modelos animales o ensayos clínicos en humanos. Al seleccionar un modelo para determinar la eficacia, el experto puede guiarse por el estado de la técnica para elegir un modelo, dosis, vía de administración y/o régimen apropiado.

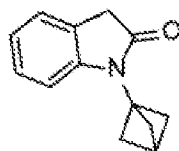
40 EJEMPLOS

[0134] Forma de realización adicionales se describen con mayor detalle en los siguientes ejemplos, que de ninguna manera pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones.

45 Intermedio 1

1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)indolin-2-ona

50 **[0135]**



55 **[0136]** Paso 1: Se trató una solución de ácido 2-(2-bromofenil)acético (22,0 g, 102,32 mmol) en DCM (400 ml) a 0 °C con base de Hüsig (53,47 ml, 306,97 mmol) seguida de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (29,42 g, 153,48 mmol), HOBt (21,41 g, 153,48 mmol) y clorhidrato de biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (14,6 g, 122,78 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente (TA) y se agitó durante la noche. La reacción se concentró al vacío, se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hexanos/EtOAc) para proporcionar el N-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(2-bromofenil)acetamida (23,0 g, 80 %) como un sólido blanco. CL/EM (APCI) *m/z* 280,0 [M+H]⁺.

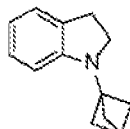
65 **[0137]** Paso 2: A un vial secado a la llama con barra agitadora se le añadió el compuesto N-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(2-bromofenil)acetamida (5,0 g, 17,92 mmol), seguido de Pd(OAc)₂ (1,2 g, 1,79 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-

butilfosfonio (1,03 g, 3,58 mmol), y Cs₂CO₃ (8,75 g, 26,88 mmol). El vial de reacción se purgó con Ar y se añadió tolueno desgasificado (180 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en la purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/EtOAc) proporcionó 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)indolin-2-ona (2,88 g, 81 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDC₃) δ 7,26-7,19 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 7,6, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,46 (s, 6H); CL/EM (APCI) *m/z* 200,1 [M+H]⁺.

Intermedio 2

1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)indolina

[0138]



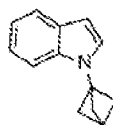
[0139] Paso 1: Se cargó un tubo a presión secado a la llama con 1,1-dibromo-2,2-bis(clorometil)ciclopropano (15 g, 50,5 mmol) y éter dibutílico (15 ml). La reacción se enfrió a -45 °C y se añadió PhLi (53,2 ml, 101 mmol, 1,8 M en éter dibutílico) lentamente mediante una jeringa. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. La temperatura de reacción se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 2 h en un baño de hielo, momento en el cual la reacción se llevó a temperatura ambiente para proporcionar una solución de crudo.

[0140] Paso 2: En un matraz aparte, se trató una solución de indolina (11,4 ml, 101 mmol) en éter dibutílico (15 ml) con iPrMgCl·LiCl (92 ml, 102 mmol, 1,11M en THF) mediante un embudo de goteo a temperatura ambiente. Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, la solución se añadió en porciones a la solución cruda [1.1.1]propelano antes mencionada. El recipiente de reacción se tapó con una tapa de presión de Teflon™. La reacción se transfirió a un baño de aceite y se agitó a 60 °C durante 16 h. A continuación, se retiró la reacción del baño de aceite, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó lentamente con solución sat. ac. NH₄Cl. A continuación, se diluyó la reacción con EtOAc y se transfirió a un embudo de separación. Se separaron las capas y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El disolvente residual se eliminó al vacío y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hexanos/EtOAc) para proporcionar 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)indolina (2,20 g, 23 %) como un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13-6,89 (m, 2H), 6,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,67 (dt, J = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 3,36 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,10 (s, 6H).

Intermedio 3

1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol

[0141]



Método A

[0142] Se enfrió una solución de 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)indolin-2-ona (3,6 g, 18,09 mmol) a 0 °C y se trató con hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno, 20,3 ml, 32,6 mmol) gota a gota. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con MeOH (10 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de celite con diclorometano, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/EtOAc) para proporcionar 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol (1,98 g, 60 %) como un aceite amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 7,07 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,42 (s, 6H); CL/EM (APCI) *m/z* 184,1 [M+H]⁺.

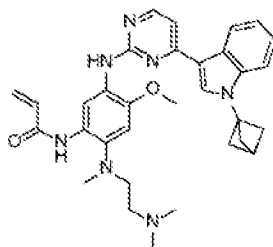
Método B

[0143] Una solución del compuesto 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)indolina (100 mg, 0,54 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se trató con MnO₂ y se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 h, la reacción se filtró sobre Celite y la Celite se lavó con CH₂Cl₂. Los filtrados combinados se concentraron al vacío para obtener 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol (79 mg, 80 %) como un aceite marrón

Ejemplo 1

N-(5-((4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida

[0144]



[0145] Paso 1: A una solución agitada de 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol (580 mg, 3,27 mmol) en DME (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió 2,4-dicloropirimidina (430 mg, 3,27 mmol) y cloruro de aluminio (654 mg, 4,90 mmol). La reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. A continuación, la mezcla se vertió en agua helada (100 ml) y el precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indol (500 mg, 1,69 mmol, 53 %) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/z 296,1 [M+H]⁺.

[0146] Paso 2: A una solución agitada de 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indol (525 mg, 1,77 mmol) en 2-pentanol (20 ml) a TA se añadió 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (331 mg, 1,77 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (33 mg, 0,17 mmol). La reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. A continuación, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y el precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)-N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)pirimidin-2-amina (400 mg, 0,89 mmol, 80 %) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/z 446,1 [M+H]⁺.

[0147] Paso 3: A una solución agitada de 4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)-N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)pirimidin-2-amina (420 mg, 0,943 mmol) en DMA (15 ml) a temperatura ambiente se añadió N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina (0,2 ml, 1,42 mmol) y DIPEA (0,3 ml, 1,22 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C. Después de 5 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar N1-(4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(dimetilamino)etil)-2-metoxi-N4-metil-5-nitrobenceno-1,4-diamina (350 mg, 0,66 mmol, 70 %) como un sólido de color rojo brillante. CL/EM (ESI) m/z 528,1 [M+H]⁺.

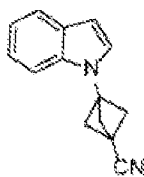
[0148] Paso 4: A una solución agitada de N1-(4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(dimetilamino)etil)-2-metoxi-N4-metil-5-nitrobenceno-1,4-diamina (380 mg, 0,72 mmol) en THF:EtOAc (1:1, 10 ml) se añadió Pd/C al 10 % (150 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 2 h. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró al vacío para proporcionar N4-(4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N1-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N1-metilbenceno-1,2,4-triamina (350 mg, 0,70 mmol, 96 %) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI) m/z 498,4 [M+H]⁺.

[0149] Paso 5: A una solución agitada de N4-(4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N1-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N1-metilbenceno-1,2,4-triamina (200 mg, 0,40 mmol) en THF y agua (1:1, 10 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (0,2 ml, 0,80 mmol) seguido de cloruro de acrililo (0,05 ml, 0,60 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una columna de fase inversa Reveleris C-18 usando ácido fórmico acuoso al 30 % (0,1 %) en acetonitrilo para proporcionar N-(5-(4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (70 mg, 0,12 mmol, 35 %) como sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,1 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,32-8,16 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=7,2, 7,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,44-6,35 (m, 1H), 6,19 (dd, J = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 1,8, 10,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,88 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,43 (s, 6H), 2,32 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H); CL/EM (ESI) m/z 552,5 [M+H]⁺.

Intermedio 4

3-(1H-indol-1-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo

[0150]



5

10 **[0151]** Paso 1: A una solución de ácido 2-(2-bromofenil)acético (1,17 g, 5,44 mmol) en DCM (18,14 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,369 ml, 13,60 mmol), seguido de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,267 g), 8,16 mmol y HOBt(monohidrato) (1,250 g, 8,16 mmol). A esta mezcla se le añadió clorhidrato de 3-aminobicyclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (0,966 g, 5,44 mmol). Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La CLEM mostró la formación del producto. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó en columna. 15 cromatografía (SiO₂, hexanos/EtOAc) para producir 3-(2-(2-bromofenil)acetamido)bicyclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (1,51 g, 4,46 mmol, 82 %). CL/EM (ESI) *m/z* 338,0 [M+H]⁺.

20 **[0152]** Paso 2: A una mezcla de metil 3-(2-(2-bromofenil)acetamido)bicyclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (1,58 g, 4,67 mmol), tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio, 99 % (0,271 g, 0,934 mmol), acetato de paladio (II) (0,105 g, 0,467 mmol) y carbonato de cesio (1,352 g, 7,01 mmol), se añadió tolueno (23,36 ml). La mezcla se lavó con N₂ durante varios minutos y luego se calentó a 100 °C durante 4 h. Después la mezcla se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró al vacío, se adsorbió en celite y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/EtOAc) para proporcionar 3-(2-oxoindolin-1-il)bicyclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (639 mg), 2,484 mmol, 53,2 %). CL/EM (ESI) *m/z* 258,1 [M+H]⁺.

25 **[0153]** Paso 3: A una solución de 3-(2-oxoindolin-1-il)bicyclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (1,28 g, 4,98 mmol) en THF (24,88 ml) se añadió solución de hidruro de diisobutilaluminio (1M en THF, 29,9 ml, 29,9 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con MeOH (6 ml) y luego se diluyó con acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. Se formó una emulsión que se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se recogió, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/EtOAc) para proporcionar 3-(1H-indol-1-il)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol (720 mg, 3,38 mmol, 67 %) CL/EM (ESI) *m/z* 214,1 [M+H]⁺.

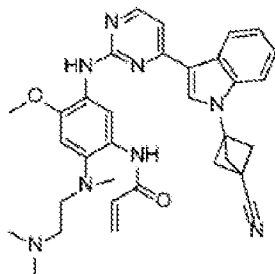
30 **[0154]** Paso 4: A una solución de 3-(1H-indol-1-il)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol (100 mg, 0,469 mmol) en acetonitrilo (1407 µL) y agua (156 µL) se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperdina 1-oxilo (7,33 mg, 0,047 mmol) y acetato de amonio (181 mg, 2,344 mmol). 1,1-diacetato de yodosobenceno (332 mg, 1,032 mmol) luego se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró al vacío. El producto bruto se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con solución sat. ac. de tiosulfato de sodio, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/EtOAc) para producir 3-(1H-indol-1-il)bicyclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (21 mg, 0,101 mmol, 21 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65-7,60 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,26-7,25 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 2,87 (s, 6H); CL/EM (ESI) *m/z* 209,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

45 N-(5-((4-(1-(3-cianobicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida

[0155]

50



55

60

65 **[0156]** Paso 1: A una solución de 2,4-dicloropirimidina (172 mg, 1,152 mmol) en DME (3201 µL) se añadió 3-(1H-indol-1-il)bicyclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (200 mg, 0,960 mmol) y tricloruro de aluminio (192 mg, 1,441 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 10 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua, y luego se pasó a través de un lecho de celite. La capa orgánica del filtrado recogido se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/EtOAc) para producir 3-(3-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indol-1-il)bicyclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (168 mg, 0,524 mmol, 54 %). CL/EM (ESI) *m/z* 321,1 [M+H]⁺.

[0157] Paso 2: A una solución de 3-(3-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indol-1-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (168 mg, 0,524 mmol) en 2-propanol (5,23 ml) se añadió 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (97 mg, 0,524 mmol) seguida de hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (19,92 mg, 0,105 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 10 h. Se añadieron a la reacción 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (19,4 mg, 0,104 mmol) y 2-propanol (2 ml) adicionales y la mezcla se calentó durante 3 h a 80 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con solución sat. ac. de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo resultante se trituró con éter dietílico para proporcionar 3-(3-(2-((4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)amino)pirimidin-4-il)-1H-indol-1-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (182 mg, 0,387 mmol, 73 %). CL/EM (ESI) *m/z* 471,1 [M+H]⁺.

[0158] Paso 3: A una solución de 3-(3-(2-((4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)amino)pirimidin-4-il)-1H-indol-1-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (180 mg, 0,383 mmol) en DMA (3826 µL) seguido de N,N-diisopropiletilamina (133 µl, 0,765 mmol) por N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina (58,6 mg, 0,574 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla se vertió en agua fría y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar 3-(3-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenil)amino)pirimidin-4-il)-1H-indol-1-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (120 mg, 0,217 mmol, 56 %). CL/EM (ESI) *m/z* 553,3 [M+H]⁺.

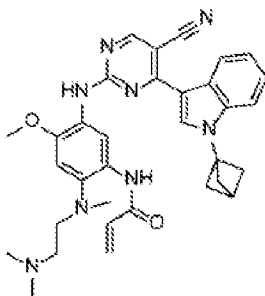
[0159] Paso 4: A una solución de 3-(3-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenil)amino)pirimidin-4-il)-1H-indol-1-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (50 mg, 0,090 mmol) en solución acuosa 6 N. Se añadió HCl (1,81 ml) y hierro (50,5 mg, 0,905 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 45 min. A continuación, se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se filtró. Los disolventes se evaporaron y el residuo se trituró con éter. El precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar 3-(3-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-clorhidrato de il)-1H-indol-1-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (50 mg, 0,089 mmol, 99 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (ESI) *m/z* 523,3 [M+H]⁺.

[0160] Paso 5: A una solución de 3-(3-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)-1H-indol-1-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonitrilo (50 mg, 0,089 mmol) en THF (1,72 ml) y DMF (0,52 ml) DIPEA (156 µl), 0,894 mmol) a 0 °C. A esta mezcla se le añadió cloruro de acrilóilo (8,09 mg, 0,089 mmol) en THF (0,2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y luego se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC (10:90 a 80:20 0,1 % HCO₂H(acuoso):MeCN) para proporcionar N-(5-((4-(1-(3-cianobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (6 mg, 10,40 µmol, 11 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,40-8,30 (m, 3H), 8,19 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,55-6,47 (m, 1H), 5,81-5,78 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,02-3,01 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 2,60-2,28 (m, 9H); CL/EM (ESI) *m/z* 577,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

N-(5-((4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida

[0161]



[0162] Paso 1: A una solución de 2,4-dicloropirimidina-5-carbonitrilo (500 mg, 2,87 mmol) en dimetoxietano (14,4 ml) se añadió 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol (527 mg, 2,87 mmol, del ejemplo 1, paso-3) y tricloruro de aluminio (575 mg, 4,31 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo/agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna usando 0-20 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar un producto impuro (eluyendo junto con el producto dialquilado). El compuesto impuro se purificó nuevamente mediante cromatografía en gel de sílice (SiO₂, hexanos/EtOAc) para proporcionar 4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)-2-cloropirimidina-5-carbonitrilo (195 mg, 0,608 mmol, 21 %). CL/EM (ESI) *m/z* 321,1 [M+H]⁺.

[0163] Paso 2: A una solución de 4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)-2-cloropirimidina-5-carbonitrilo (20 mg, 0,062 mmol) en 2-propanol (0,623 ml) se añadió 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (11,61 mg, 0,062 mmol) seguido de hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (2,372 mg, 0,012 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró, se lavó con 2-propanol frío y se secó para proporcionar 4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)-2-((4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (21 mg, 0,045 mmol, 71 %), que se usó en el siguiente paso sin purificación. CL/EM (ESI) m/z 471,2 [M+H]⁺.

[0164] Paso 3: A una solución de 4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)-2-((4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (100 mg, 0,213 mmol) en DMA (3 ml) se le añadió N,N-diisopropiletamina (0,074 ml, 0,425 mmol) seguido de N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina (21,72 mg, 0,213 mmol) en DMA (0,2 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. A continuación, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se vertió en agua fría y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar 4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)-2-((4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (78 mg, 0,141 mmol, 66 %). CL/EM (ESI) m/z 553,1 [M+H]⁺.

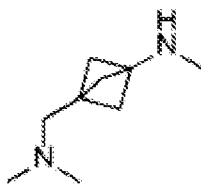
[0165] Paso 4: A una solución de 4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)-2-((4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (50 mg, 0,090 mmol) en HCl acuoso (2 ml, 12,0 mmol) se añadió hierro (50 mg, 0,895 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C. Después de 30 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con éter. El precipitado se recogió y se secó para proporcionar clorhidrato de 2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)-4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-5-carbonitrilo (50 mg, 0,089 mmol, 99 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/z 523,1 [M+H]⁺.

[0166] Paso 5: A una solución de 2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)-4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-5-carbonitrilo (47 mg, 0,090 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió N,N-diisopropiletamina (0,078 ml, 0,450 mmol) a 0 °C seguido de cloruro de acrililo (8,14 mg, 0,090 mmol) en THF (0,2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, momento en el que se añadió acrililo. Se añadió cloruro (1,62 mg, 0,018 mmol) a 0 °C. Después de 10 minutos, la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por HPLC (10:90 a 80:20 0,1 % HCO₂H (acuoso): MeCN) para producir N-(5-((4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (15 mg, 0,026 mmol, 28,9 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,08 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38-8,35 (m, 2H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,43-6,39 (m, 1H), 6,20-6,16 (m, 1H), 5,74-5,71 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,93-2,92 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,75 (s, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,21 (s, 6H); CL/EM (ESI) m/z 577,3 [M+H]⁺.

Intermedio 5

3-((dimetilamino)metil)-N-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-amina

[0167]



[0168] Paso 1: A una solución de ácido 3-(metoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (5 g, 29,4 mmol) a 0 °C se añadió cloruro de oxalilo (7,57 ml, 88 mmol) y dimetilformamida (0,023 ml, 0,294 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Los disolventes se evaporaron. El crudo se redisolvió en diclorometano (50 ml) y se añadió una solución de dimetilamina (2 M en MeOH, 29,4 ml, 58,8 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se repartió entre DCM/agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar metil 3-(dimetilcarbamoyl)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (5,67 g, 28,7 mmol, 98 %) como un sólido blanquecino CL/EM (APCI) m/z 198,1 [M+H]⁺.

[0169] Paso 2: A una solución de (dimetilcarbamoyl)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (5,67 g, 28,7 3 mmol de metilo) m tetrahidrofurano (40,0 ml) y H₂O (13,3 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (1,810 g, 43,1 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. El disolvente orgánico se eliminó al vacío y la reacción se diluyó con agua. A esta mezcla se añadió Dowex[®] Marathon[™] C en forma de hidrógeno (60 g) y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar ácido 3-(dimetilcarbamoyl)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (5,1 g, 27,8 mmol, 97 %) en forma de un sólido blanco. CL/EM (APCI) m/z 184,1 [M+H]⁺.

[0170] Paso 3: A una solución de ácido 3-(dimetilcarbamoil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (331 mg, 1,8 mmol) En tBuOH (9,0 ml) se añadió tamices moleculares 3Å (400 mg) seguido de trietilamina (0,504 ml, 3,61 mmol) y fosforazidato de difenilo (0,466 ml, 2,17 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h y luego se calentó a 85 °C durante la noche. La reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, DCM/MeOH) para proporcionar 3-(dimetilcarbamoil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de terc-butilo (160 mg, 1,81 mmol, 35 %) como un aceite incoloro. CL/EM (APCI) *m/z* 155,1 [C₁₃H₂₂N₂O₃-C₅H₉O₂+H]⁺.

[0171] Paso 4: Una solución de 3-(dimetilcarbamoil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de terc-butilo (350 mg, 1,38 mmol) en THF (6,9 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 83 mg, 2,06 mmol). Después de 10 minutos, se añadió yodometano (258 µl, 4,1 mmol). Después de 16 h, se añadió más yodometano (258 µl, 4,1 mmol). Después de 2 h, la reacción se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla se diluyó con EtOAc y H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂S₂O₄ y se concentraron al vacío para dar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, DCM/MeOH) para dar 3-(dimetilcarbamoil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)(metil)carbamato de terc-butilo (209,4 mg, 57 %) como un aceite incoloro. CL/EM (APCI) *m/z* 169,1 [C₁₄H₂₄N₂O₃-C₅H₉O₂+H]⁺.

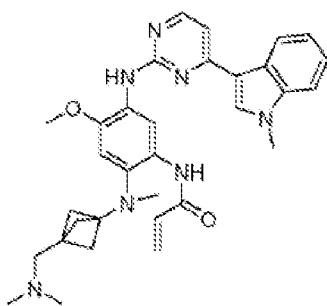
[0172] Paso 5: Una solución de 3-(dimetilcarbamoil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)(metil)carbamato de terc-butilo (209,0 mg, 1,38 mmol) en THF (3,1 ml) se enfrió a 0 °C y luego se trató con BH₃ THF (1 M en THF, 3,12 ml, 3,12 mmol). La reacción se calentó a 35 °C y se agitó durante 3 h, y luego durante 4 días a 45 °C. La reacción se detuvo a 0 °C mediante la adición de MeOH. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con MeOH y se reconcentró (3x). El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa usando 20-60 % de acetonitrilo en agua para proporcionar 3-((dimetilamino)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)(metil)carbamato de terc-butilo (196 mg, 99 %) como un aceite incoloro. CL/EM (APCI) *m/z* 255,2 [M+H]⁺.

[0173] Paso 6: Una solución de 3-((dimetilamino)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)(metil)carbamato de terc-butilo (198 mg, 0,778 mmol) en EtOAc (3,89 ml) a 0 °C y se trató con cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 1,95 ml, 7,78 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después la reacción se concentró para proporcionar diclorhidrato de 3-((dimetilamino)metil)-N-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-amina (170 mg, 96 %) como un sólido blanquecino. CL/EM (APCI) *m/z* 155,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 4 (no según la invención)

N-(2-((3-((dimetilamino)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)(metil)amino)-4-metoxi-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida

[0174]



[0175] Paso 1: 3-(2-cloropirimidina-4-il)-1-metil-1H-indol se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el paso 1 del Ejemplo 1 haciendo reaccionar 1-metil-1H-indol en lugar de 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol para producir 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-metil-1H-indol (15 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,31-8,30 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 3H), 3,86 (s, 3H).

[0176] Paso 2: A una solución de 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-metil-1H-indol (50 mg, 0,205 mmol) y 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (40 mg, 0,215 mmol) en alcohol isopropílico (10 ml) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (45 mg, 0,261 mmol). La mezcla resultante se calentó a 105 °C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con 2-pentanol (50 ml) y se secó al vacío para proporcionar N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-amina como un sólido amarillo (51 mg, 62 %). CL/EM (ESI) *m/z* 394,1 [M+H]⁺.

[0177] Paso 3: A una solución de N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-amina (200 mg, 0,508 mmol) y diisopropiletilamina (0,328 mg, 2,54 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml) se añadió 3-((dimetilamino)metil)-N-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-amina (117 mg, 0,762 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC (10:90 a 80:20 0,1 % HCO₂H(acuoso):MeCN) para

proporcionar N1-(3-((dimetilamino)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-il)-5-metoxi-N1-metil-N4-(4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-2-nitrobenceno-1,4-diamina (140 mg, 52 %). CL/EM (ESI) m/z 528,6 [M+H]⁺.

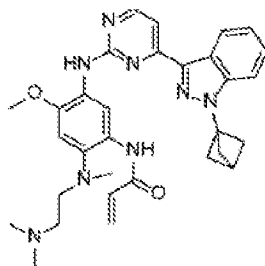
[0178] Paso 4: A la solución de N1-(3-((dimetilamino)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-metoxi-N1-metil-N4-(4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-2-nitrobenceno-1,4-diamina (50 mg, 0,095 mmol) en ácido acético (1 ml) en atmósfera de argón se añadió hierro en polvo (27 mg, 0,475 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar N1-(3-((dimetilamino)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-metoxi-N1-metil-N4-(4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benceno-1,2,4-triamina como solución en ácido acético, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (ESI) m/z 498,7 [M+H]⁺.

[0179] Paso 5: A la solución de N1-(3-((dimetilamino)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-metoxi-N1-metil-N4-(4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benceno-1,2,4-triamina en ácido acético (obtenido del paso 4) a 0 °C se añadió cloruro de acrililoilo (8,59 mg, 0,095 mmol) en DCM (0,2 ml). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por HPLC (10:90 a 80:20 0,1 % HCO₂H (acuoso): MeCN) para producir N-(2-((3-((dimetilamino)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)(metil)amino)-4-metoxi-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida (20 mg, 42 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,38 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,80-6,73 (m, 1H), 6,24 (dd, J = 16,8, 1,6 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,29 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,73 (s, 9H), 1,87 (s, 6H); CL/EM (ESI) m/z 552,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

N-(5-((4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indazol-3-il)pirimidina-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida

[0180]



[0181] Paso 1: Hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral, 598 mg, 14,94 mmol) a una solución agitada de 4-cloro-2-metilpirimidina (1,45 ml, 12,45 mmol), 2-fluoro-benzaldehído (1,57 ml, 14,94 mmol) y yoduro de 1,3-dimetilimidazolio (4,15 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/EtOAc) para producir (2-fluorofenil)-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-metanona como un sólido amarillo pálido (2 g, 64 %). CL/EM (ESI) m/z 249,2 [M+H]⁺.

[0182] Paso 2: Una mezcla de (2-fluoro-fenil)-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-metanona (50 mg, 0,2 mmol), biciclo[1.1.1]pentan-1-ilhidrazina (23,5 mg, 0,24 mmol) y carbonato de cesio (282,25 mg, 0,8 mmol) en dimetil acetamida (3 ml) se calentó a 150 °C durante 8 h. A continuación, la mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (10:90 a 80:20 0,1 % HCO₂H (acuoso): MeCN) para proporcionar 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1H-indazol como un aceite rojo (30 mg, 0,097 mmol, 48 %). CL/EM (ESI) m/z 309,4 [M+H]⁺.

[0183] Paso 3: A una solución de 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1H-indazol (1,2 g, 3,89 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido 2-clorobenzoico (1,21 g, 7,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró para dar 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-1H-indazol como un sólido amarillo pálido (1,25 g, 3,68 mmol, 94 %), que se usó directamente en el siguiente paso. CL/EM (ESI) m/z 341,4 [M+H]⁺.

[0184] Paso 4: A una solución de 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-1H-indazol (340 mg, 1,0 mmol) y 4-fluoro-2-metoxi-5-nitro-fenilamina (223,2 mg, 1,2 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió hidruro de sodio (60 mg, 1,5 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. A continuación, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (10:90 a 80:20 0,1 % HCO₂H (acuoso): MeCN) para proporcionar 4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indazol-3-il)-N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)pirimidin-2-amina (98 mg, 0,22 mmol, 22 %). CL/EM (ESI) m/z 447,5 [M+H]⁺.

[0185] Paso 5: A una solución de 4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indazol-3-il)-N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)pirimidin-2-amina (100 mg, 0,224 mmol) en dimetilacetamida (3 ml) se añadió N¹,N¹,N²-trimetiletano-1,2-diamina (45,7 mg, 0,448 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (10:90 a 80:20 0,1 % HCO₂H (ac): MeCN) para producir N1-(4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indazol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(dimetilamino)etil)-2-metoxi-N4-metil-5-nitrobenzeno-1,4-diamina (60 mg, 0,114 mmol, 50 %). CL/EM (ESI) *m/z* 529,3 [M+H]⁺.

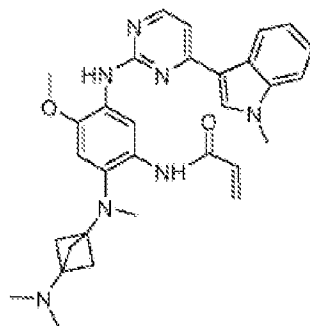
[0186] Paso 6: A una solución de N1-(4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indazol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(dimetilamino)etil)-2-metoxi-N4-metil-5-nitrobenzeno-1,4-diamina (60 mg, 0,114 mmol) en ácido acético (2 ml) en atmósfera de Ar, se añadió hierro en polvo (31 mg, 0,57 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. A continuación, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se filtró. Se usó directamente como una solución de N4-(4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indazol-3-il)pirimidin-2-il)-N1-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N1-metilbenzeno-1,2,4-triamina en ácido acético. CL/EM (ESI) *m/z* 499,7 [M+H]⁺.

[0187] Paso 7: A una solución de N4-(4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indazol-3-il)pirimidin-2-il)-N1-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N1-metilbenzeno-1,2,4-triamina en ácido acético obtenido en el paso 6 (Ejemplo 5), se añadió cloruro de acrililo (12,32 mg, 0,137 mmol) en diclorometano (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC (10:90) a 80:20 0,1 % de HCO₂H(acuoso):MeCN) para producir N-5-((4-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indazol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida como un sólido de color marrón (20 mg, 0,036 mmol, 31 % en dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47-8,44 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,68-6,60 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,33-3,27 (m, 4H), 2,82-2,81 (m, 6H), 2,76 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,51 (s, 6H); CL/EM (ESI) *m/z* 553,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 6 (no según la invención)

N-(2-((3-(dimetilamino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)(metil)amino)-4-metoxi-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida

[0188]



[0189] Paso 1: A una suspensión agitada de 2,4-dicloropirimidina (2,637 g, 20,13 mmol) en dimetoxietano (30 ml) se añadió tricloruro de aluminio (2,67 g, 20,134 mmol) a 10 °C. La mezcla se agitó a 10 °C durante 15 minutos. 1-metil-1H-indol (3,0 g, 20,13 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-metil-1H-indol (3,0 g, 12,34 mmol, 61 %). CL/EM (ESI) *m/z* 244,3 [M+H]⁺.

[0190] Paso 2: A una solución agitada de 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-metil-1H-indol (4 g, 16,46 mmol) en 2-pentanona (40 ml) se añadió 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (3,06 g, 16,46 mmol) y ácido p-toluensulfónico (0,312 g, 1,65 mmol). La reacción se calentó a 80 °C. Después de 16 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (40 ml). El sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-amina (4,0 g, 10,18 mmol, 62 %). CL/EM (ESI) *m/z* 394,20 [M+H]⁺.

[0191] Paso 3: A una solución agitada de clorhidrato de N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-amina (1,0 g, 2,54 mmol) en dimetilsulfóxido (50 ml) se añadió de N1,N1,N3-trimetilbicyclo[1.1.1]pentano-1,3-diamina (0,537 g, 3,05 mmol, intermedio 1, Paso 10) y carbonato de potasio (0,701 g, 5,08 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (20 ml) y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar N1-(5-metoxi-4-(4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-ilamino)-2-nitrofenil)-N1,N3,N3-trimetilbicyclo[1.1.1]pentano-1,3-diamina (0,420 g, 0,818 mmol, 32 %). CL/EM (ESI) *m/z* 514,1 [M+H]⁺.

5 **[0192]** Paso 4: A una solución agitada N1-(5-metoxi-4-(4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-ilamino)-2-nitrofenil)-N1,N3,N3-trimetilbiciclo[1.1.1]pentano-1,3-diamina (0,400 g, 0,779 mmol) en acetato de etilo:tetrahidrofurano (10 ml) se añadió Pd/C húmedo al 10 % (100 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) durante 6 h. La mezcla se filtró a través de celite y las fracciones orgánicas se concentraron para proporcionar N1-(3-(dimetilamino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-metoxi-N1-metil-N4-(4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzeno-1,2,4-triamina (260 g, 0,538 mmol, 69 %). CL/EM (ESI) m/z 484,1 [M+H]⁺.

10 **[0193]** Paso 5: A una suspensión agitada de N1-(3-(dimetilamino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-metoxi-N1-metil-N4-(4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzeno-1,2,4-triamina (0,270 g, 0,559 mmol) en tetrahidrofurano:agua (25 ml) se añadió cloruro de 3-cloropropanoilo (7,10 mg, 0,559 mmol). La reacción se agitó a 5 °C durante 15 minutos. A esta mezcla se le añadió hidróxido de sodio (89,0 mg, 2,236 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar N-(2-((3-(dimetilamino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)(metil)amino)-4-metoxi-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida (0,110 g, 0,204 mmol, 37 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,86 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,14-8,04 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,45-6,37 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 1,82 (s, 6H); CL/EM (ESI) m/z 538,5 [M+H]⁺.

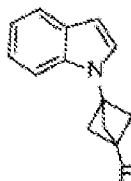
20

Intermedio 6

1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol

25 **[0194]**

30



35 **[0195]** Paso 1: A una solución de ácido 2-(2-bromofenil)acético (2,0 g, 9,30 mmol) en CH₂Ch (40 ml) a 0 °C se añadió base de Hunig (4,8 ml, 27,90 mmol), N1-(etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (2,67 g, 13,95 mmol) y HOBt (2,1 g, 13,90 mmol) seguido de clorhidrato de biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (1,52 g, 11,16 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo) para dar 2-(2-bromofenil)-N-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida como un sólido blanco (1,2 g, 43 %). MS (ESI) m/z 298,11 [M+H]⁺.

40

45 **[0196]** Paso 2: A un vial secado a la llama con barra agitadora se le añadió 2-(2-bromofenil)-N-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (0,85 g, 2,86 mmol), seguido de Pd(OAc)₂ (0,19 g, 0,28 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0,16 g, 0,57 mmol) y Cs₂CO₃ (1,39 g, 4,29 mmol). El vial de reacción se purgó con argón. Se añadió tolueno desgasificado (30 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc (30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) para dar 1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-il)indolin-2-ona como un sólido blanquecino (0,37 g, 60 %). MS (ESI) m/z 218,32 [M+H]⁺.

50

55 **[0197]** Paso 3: A una solución de 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)indolin-2-ona (0,5 g, 2,48 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C se añadió gota a gota DIBAL-H (tolueno 1 M, 6,2 ml, 6,21 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. Después de completarse la reacción (TLC), la mezcla se enfrió a 0 °C y la reacción se inactivó con MeOH (10 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con EtOAc (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 2 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol en forma de un líquido de color amarillo pálido (0,27 g, 58 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,73 (s, 6H); MS (ESI) m/z 202,1 [M+H]⁺.

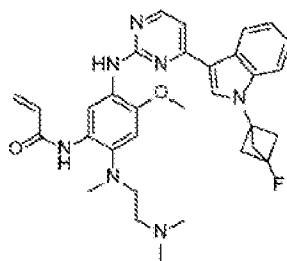
60

Ejemplo 7

N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-il)1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida

65

[0198]



5

10

[0199] Paso 1: A una solución agitada de 1-(3-fluorobicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-1H-indol (100 mg, 0,49 mmol) en DME (1,6 ml) a temperatura ambiente se le añadió 2,4-dicloropirimidina (74 mg, 0,49 mmol) seguido de AlCl_3 (99 mg, 0,49 mmol). 74 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de completarse la reacción (TLC), la mezcla se diluyó con diclorometano (5 ml), se lavó con agua seguido de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO_2 (100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-(3-fluorobicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol como un sólido amarillo (80 mg, 51 %). MS (ESI) m/z 313,92 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0200] Paso 2: A una solución agitada de 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-(3-fluorobicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol (180 mg, 0,57 mmol) en 2-pentanol (8 ml) a temperatura ambiente se añadió 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (107 mg, 0,57 mmol) y PTSA (10 mg, 0,05 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc (5 ml), se lavó con H_2O (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO_2 (100-200 mesh, eluyente: acetato de etilo al 20 % en petróleo) para proporcionar N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-(3-fluorobicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-amina como un sólido de color verde oscuro (160 mg, 60 %). MS (ESI) m/z 464,01 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0201] Paso 3: A una solución agitada de N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-(3-fluorobicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-amina (160 mg, 0,34 mmol) en DMA (6 ml) a temperatura ambiente se añadió N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina (0,06 ml, 0,51 mmol) seguido de DIPEA (0,08 ml, 0,44 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 5 h. Después de completar la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con H_2O enfriada con hielo (10 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO_2 (100-200 mesh, eluyente: metanol al 5 % en diclorometano) para proporcionar 160 mg (85 %) de N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1-(3-fluorobicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-amina como un sólido rojo brillante. MS (ESI) m/z 546,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0202] Paso 4: A una solución agitada de N1-(2-(dimetilamino)etil)-N4-(4-(1-(3-fluorobicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-5-metoxi-N1-metil-2-nitrobenzeno-1,4-diamina (160 mg, 0,294 mmol) en THF:EtOAc (1:1, 10 ml) se añadió Pd/C (10 % p/p, húmedo, 80 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H_2 (1 atm) durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con EtOAc (50 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en SiO_2 (100-200 mesh, eluyente: metanol al 15 % en diclorometano) para proporcionar N1-(2-(dimetilamino)etil)-N4-(4-(1-(3-fluorobicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-5-metoxi-N1-metilbenzeno-1,2,4-triamina como un sólido marrón pálido (140 mg, 92 %). MS (ESI) m/z 516,43 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

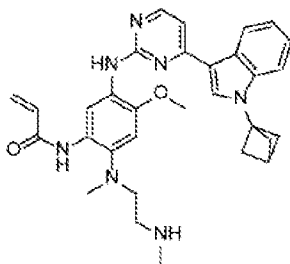
[0203] Paso 5: A una solución agitada de N1-(2-(dimetilamino)etil)-N4-(4-(1-(3-fluorobicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-5-metoxi-N1-metilbenzeno-1,2,4-triamina (140 mg, 0,26 mmol) en THF (10 mL) se añadió DIPEA (0,14 ml, 0,89 mmol) seguido de cloruro de acrilóilo (0,02 ml, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Una vez completada la reacción, la reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa usando acetonitrilo (contiene 0,05 % de ácido fórmico) en agua (contiene 0,05 % de ácido fórmico) para proporcionar N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(1-(3-fluorobicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de color blanquecino sólido (13 mg, 8,4 %). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,14 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,39-8,30 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,41 (dd, $J = 16,8, 10,2$ Hz, 1H), 6,19 (dd, $J = 16,8, 2,0$ Hz, 1H), 5,74 (dd, $J = 10,2, 2,0$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,94-2,81 (m, 8H), 2,73 (s, 3H), 2,36-2,26 (m, 2H), 2,21 (s, 6H); MS (ESI) m/z 570,43 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8

N-(5-((4-(1-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-4-metoxi-2-(metil(2-(metilamino)etil)amino)fenil)acrilamida

[0204]

65



5

10

[0205] Paso 1: A una solución agitada de 4-(1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)-N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)pirimidin-2-amina (3,0 g, 6,73 mmol) en DMA (100 ml) se añadieron *N*1,*N*2-dimetiletano-1,2-diamina (1,09 ml, 10,09 mmol) y DIPEA (1,45 ml, 8,75 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse a 85 °C durante 5 h, la mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con H₂O enfriada con hielo (100 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (100-200 mesh, eluyente: metanol al 5 % en CH₂Ch) para proporcionar *N*1-(4-(1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-2-metoxi-*N*4-metil-*N*4-(2-(metilamino)etil)-5-nitrobenceno-1,4-diamina (1,9 g, 55 %) como un sólido rojo brillante MS (ESI) *m/z* 514,14 [M+H]⁺.

[0206] Paso 2: A una solución agitada de *N*1-(4-(1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-2-metoxi-*N*4-metil-*N*4-(2-(metilamino)etil)-5-nitrobenceno-1,4-diamina (1,9 g, 3,69 mmol) en THF (50 ml) se añadieron Et₃N (1,56 ml, 11,08 mmol), (Boc)₂O (0,85 ml, 3,69 mmol) y DMAP (45 mg, 0,36 mmol). Después de agitarse a 70 °C durante 8 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H₂O (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (100-200 mesh, eluyente: metanol al 5 % en CH₂Ch) para proporcionar (2-((4-(1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-5-metoxi-2-nitrofenil)(metil)amino)etil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (1,4 g, 61 %) como un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI) *m/z* 614,10 [M+H]⁺.

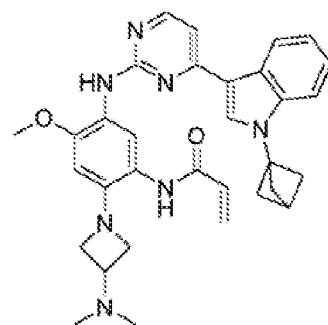
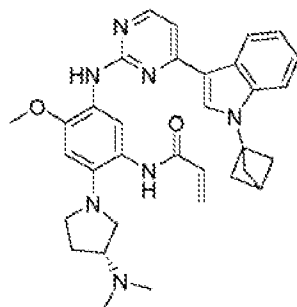
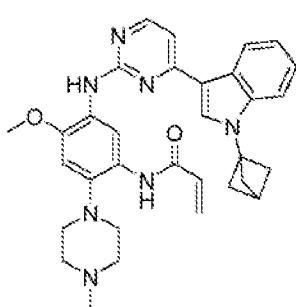
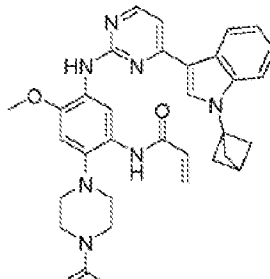
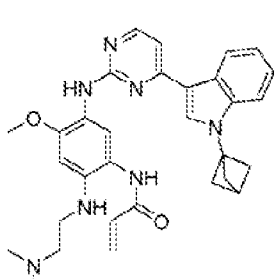
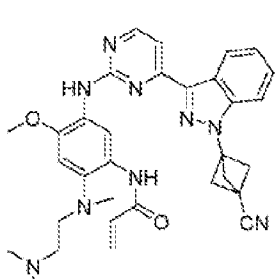
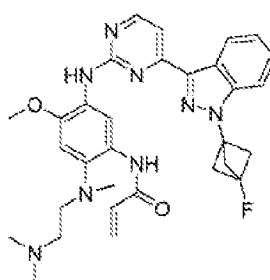
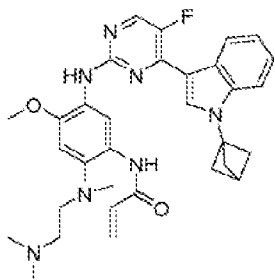
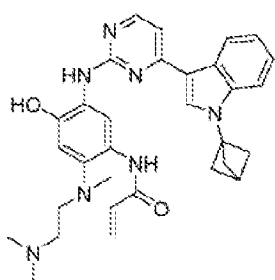
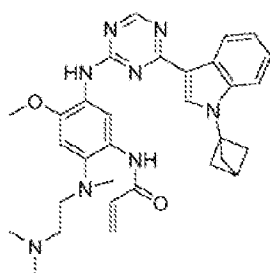
[0207] Paso 3: A una solución agitada de (2-((4-(1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-5-metoxi-2-nitrofenil)(metil)amino)etil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (1,4 g, 2,28 mmol) en THF:EtOAc (proporción 1:1, 40 ml) se añadió Pd/C (10 % p/p, húmedo, 400 mg). Después de agitarse a temperatura ambiente en H₂ (1 atm) durante 8 h, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con EtOAc (100 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (100-200 mesh, eluyente: metanol al 15 % en diclorometano) para proporcionar (2-((2-amino-4-((4-(1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-5-metoxifenil)(metil)amino)etilo)(metil)carbamato de *tert*-butilo (1,0 g, 75 %) como un sólido amarillo pálido MS (ESI) *m/z* 584,08 [M+H]⁺.

[0208] Paso 4: A una solución agitada de (2-((2-amino-4-((4-(1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-5-metoxifenil)(metil)amino)etil)(metil)carbamato (400 mg, 0,68 mmol) en THF (100 ml) se añadieron DIPEA (0,36 ml, 2,05 mmol) y cloruro de acrililoilo (0,044 ml, 0,54 mmol). Después de agitarse a 0 °C durante 10 min, la reacción se detuvo con agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (fase normal de Grace, eluyente: metanol al 10 % en CH₂Cl₂) para proporcionar (2-((2-acrilamido-4-((4-(1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-5-metoxifenil)(metil)amino)etil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (360 mg, 82 %) como sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 638,11 [M+H]⁺.

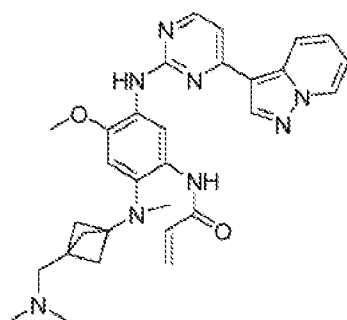
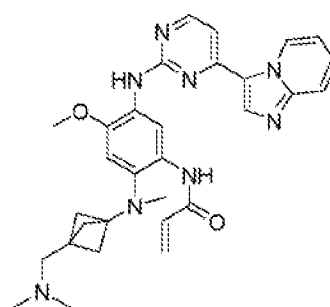
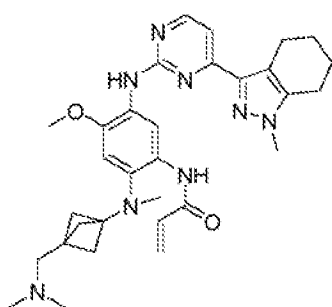
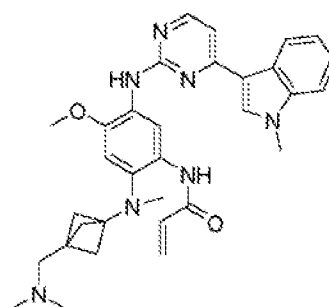
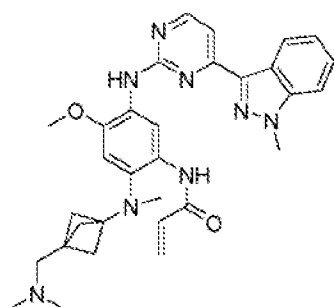
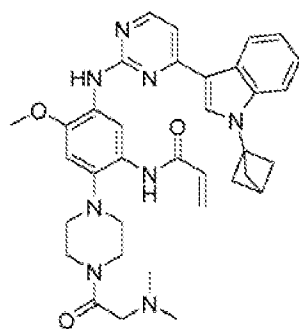
[0209] Paso 5: A una solución agitada de (2-((2-acrilamido-4-((4-(1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-5-metoxifenil)(metil)amino)etil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (260 mg, 0,407 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió TFA (0,3 ml, 4,07 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a 0 °C durante 1 h, la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y la mezcla se extrajo con CH₃OH:CH₂Cl₂ (Relación 10:1, 3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa [fase móvil: (A) El agua contiene 0,1 % de ácido fórmico (B) El acetonitrilo contiene 0,1 % de flujo de ácido fórmico: 19ml/min Gradiente (T/%B): 0/10, 0, 1/25, 11/25, 11, 1/98, 13/98, 13, 1/10, 15/10 Solubilidad: ACN+H₂O+THF Columna utilizada: Simetría C18 (300x19) mm 7μ] para producir *N*-(5-((4-(1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-4-metoxi-2-(metil(2-(metilamino)etil)amino)fenil)acrilamida (51 mg, 23 %) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,12 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,4-8,2 (m, 4H), 8,02 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,7-6,58 (m, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,8-2,72 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,45 (s, 6H), 2,42 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 538,17 [M+H]⁺.

[0210] En el presente documento se describen métodos y condiciones generales para preparar compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Compuestos adicionales de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que se puede preparar usando uno o más de los métodos descritos en el presente documento incluyen los siguientes:

65



no de acuerdo con la invención son



EJEMPLO A

60 Protocolo de ensayo enzimático bioquímico de EGFR:

65 **[0211]** La actividad inhibitora de un compuesto contra EGFR (T790M/L858R) se determinaron con CisBio HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo) KinEASE TK (#62TKOPEC). La reacción enzimática contenía EGFR humano recombinante N-terminal marcado con GST (T790M/L858R), que fosforila el sustrato biotinilado de tirosina quinasa HTRF.

[0212] La secuencia del sustrato es propiedad de CisBio. Los compuestos de prueba se diluyeron en serie en DMSO al 100 % (v/v) antes de dispensarse acústicamente desde un Echo 555 (Labcyte) en placas de ensayo de 1536 pocillos Corning negras. Los ensayos de actividad quinasa se realizaron en un volumen de reacción total de 3 µl por pocillo. Una reacción enzimática de 1,5 µL consistió en EGFR 1,6 nM (T970M, L858R), DTT 1 mM y MgCl₂ 10 mM. Una mezcla de sustrato de 1,5 µL constaba de sustrato TK 1 µM, ATP 30 µM, DTT 1 mM y MgCh 10 mM. Después de una incubación de 50 minutos, se agregaron 3 µL de mezcla de parada, que consistía en Strep-XL665 250 nM y TK Ab-Cryptate diluidos en el tampón de detección del kit. Las placas se incubaron durante 1 h antes de leerse en Pherastar utilizando configuraciones HTRF estándar. El receptor de EGF humano recombinante marcado con GST N-terminal, con los aminoácidos 696 en el extremo que contienen las mutaciones T790M y L858R, se obtuvo de Millipore.

[0213] Los compuestos de Fórmula (I) son activos en este ensayo como se proporciona en la Tabla 1, donde A = Cl₅₀ ≤ 10 nM; B = Cl₅₀ > 10 nM y < 100 nM; y C = Cl₅₀ ≥ 100 nM.

Los ejemplos 4 y 6 de la Tabla 1 no están de acuerdo con la invención y están presentes sólo con fines ilustrativos.

Tabla 1

Ejemplo nº	T790M/L858R (nM)	L858R (nM)	Del-19 (nM)	Wt (nM)	IGFIR (nM)	INSR (nM)
1	A	A	A	A	C	C
2	A	--	A	A	C	C
3	A	--	A	A	C	C
4	C	--	C	B	C	C
5	A	--	A	A	C	C
6	A	C	C	C	C	C
7	A	A	A	A	--	--
8	A	--	A	B	C	C

EJEMPLO B

p-EGFR: Ensayo de acoplamiento objetivo (ensayo de fosfo-EGFR basado en células) transferencia Western

[0214] Líneas celulares utilizadas de la siguiente manera: A431 (WT), H1975 (L858R/T790M), PC9 (deleción E746-A750): las células se cultivan en placas de 12 pocillos hasta una confluencia del 90 % y luego se incuban en medio de suero bajo (0,1 % FBS) durante 16-18 h. A continuación, las células se tratan con concentraciones variables de los compuestos de prueba (5, 1,25, 0,31, 0,078, 0,020 µM) o DMSO al 0,5 % en medios con bajo contenido de suero (0,1 % FBS) durante 1 h. A continuación, se estimulan las células A431 con 50 ng/ml de EGF durante 15 minutos. Después del tratamiento, las monocapas celulares se lavan con PBS frío y se lisan inmediatamente raspando en 50 µl de tampón de extracción celular frío suplementado con inhibidores completos de proteasa e inhibidores de fosfatasa. Las concentraciones de proteína del lisado se determinan mediante ensayo BCA y se separaron aproximadamente 50 µg de cada lisado mediante SDS-PAGE con gradiente del 4-12 %, se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa y se sondaron con anticuerpos específicos. Las señales de fosfoproteínas se visualizan mediante un sistema de detección de transferencia Western o se cuantifican mediante imágenes infrarrojas Odyssey (Li-Cor Biosciences, Lincoln, NE). Para evaluar la señalización de fosfo, se realizan inmunotransferencias con fosfo y anticuerpos totales para EGFR (Y1068), AKT, pS6RP y Erk1/2. Las señales de fosfo se normalizan con respecto a la expresión de proteínas totales para cada biomarcador. Los resultados se indican como % de control de DMSO. Los datos normalizados se ajustan utilizando un programa de análisis de curva sigmoideal (Graph Pad Prism versión 5) con pendiente de Hill variable para determinar los valores de CE₅₀.

[0215] Anticuerpos: Todos los anticuerpos principales se obtienen de Cell Signaling (Danvers, MA) y se utilizan en 1:1000. Los anticuerpos secundarios se utilizan a razón de 1:20.000. El anticuerpo IgG IRDye 800CW anti-ratón de cabra se obtiene de LiCor Biosciences (Lincoln, NE) y el IgG anti-conejo de cabra Alexa Fluor 680 se obtiene de Invitrogen (Carlsbad, CA).

EJEMPLO C

Ensayos de proliferación celular EGFR

5 **[0216]** Líneas celulares: A431 (WT), H1975 (L858R/T790M), PC9 (delección E746-A750): las células A431 se cultivaron en DMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementado con FBS al 10 % (HyClone, South Logan, UT) y penicilina-estreptomicina al 1 % (P/S, Lonza, Walkersville, MD). Se cultivaron células H1975 en RPMI 1640 (Invitrogen) suplementado con 10 % de FBS y 1 % de P/S. Culture Collection (Manassas, VA) y las células PC-9 se obtuvieron de Japón. Todas las células se mantuvieron y propagaron como cultivos monocapa a 37 °C en una incubadora humidificada con CO₂ al 5 %. Todas las células se cultivaron según las recomendaciones.

10 **[0217]** Para perfilar el efecto de los inhibidores de EGFR en diversas líneas celulares tumorigénicas, se probaron las líneas celulares en el ensayo de proliferación celular que exhiben diferentes estados de mutación de EGFR. La proliferación celular se midió utilizando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo®. El ensayo implicó la adición de un único reactivo (CellTiter-Glo® Reagent) directamente a las células cultivadas en medio suplementado con suero. El ensayo utilizó una adición de un paso para inducir la lisis celular y generar una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente, que es directamente proporcional a la cantidad de células metabólicamente activas presentes en el cultivo.

15 **[0218]** Cada compuesto evaluado se preparó como una solución madre de DMSO (10 mM). Los compuestos se ensayaron por duplicado en cada placa, con una curva de dilución en serie de 11 puntos (dilución 1:3). Se añadió tratamiento compuesto (50 µl) desde la placa de dilución del compuesto a la placa celular. La concentración de compuesto más alta fue 1 o 10 µM (final), con una concentración final de DMSO (#D-5879, Sigma, St Louis, MO) del 0,3 %. A continuación, las placas se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂. Después de 3 a 5 días de tratamiento con el compuesto, se preparó el reactivo CellTiter-Glo® (#G7573, Promega, Madison, WI) de una de dos maneras. Si se descongelaba una alícuota congelada del reactivo CellTiter-Glo®, la alícuota se descongeló y se equilibró a temperatura ambiente antes de su uso mientras se mantenía protegida de la luz. Como alternativa, se descongelaron y equilibraron a temperatura ambiente nuevos frascos de tampón CellTiter-Glo® y sustrato CellTiter-Glo® antes de su uso. Se transfirió el tampón CellTiter-Glo® (100 ml) a la botella de color ámbar que contenía el sustrato CellTiter-Glo® para reconstituir la mezcla liofilizada de enzima/sustrato, formando el reactivo CellTiter-Glo®. El reactivo reconstituido se mezcló invirtiendo suavemente el contenido para obtener una solución homogénea y se disolvió fácilmente en menos de 1 min. Cualquier reactivo CellTiter-Glo® reconstituido no utilizado se dividió inmediatamente en alícuotas y se congeló a -20 °C y se protegió de la luz. Las placas celulares se equilibraron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Se añadió a cada pocillo una cantidad equivalente en volumen de reactivo CellTiter-Glo® (100 µl). Las placas se mezclaron durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular y luego se dejaron incubar a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal luminiscente. La luminiscencia se registró utilizando el lector multilabel PerkinElmer EnVision Excite utilizado para la lectura del punto final para la detección de luminiscencia (Waltham, MA). Los datos se analizaron mediante un ajuste de cuatro parámetros en Microsoft Excel.

35 **[0219]** Los compuestos de Fórmula (I) fueron activos en este ensayo como se proporciona en la Tabla 2, donde A = CI₅₀ ≤50 nM; B = CI₅₀ >50 nM y <300 nM; y C = CI₅₀ ≥300 nM.

40 **[0220]** Los ejemplos 4 y 6 de la Tabla 2 no están de acuerdo con la invención y están presentes sólo con fines ilustrativos.

Tabla 2

Ejemplo nº	H1975 (nM)	PC9 (nM)	A431 (nM)
1	A	A	C
2	B	B	C
3	A	A	B
4	C	C	C
5	A	B	C
6	C	C	C
7	A	C	C
8	A	A	C

60 **EJEMPLO D**

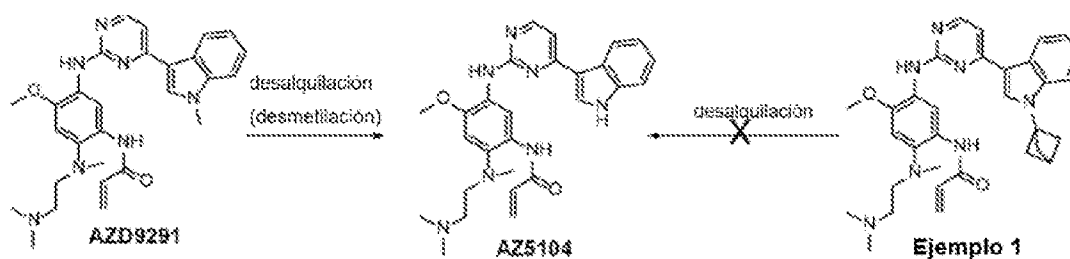
Identificación de metabolitos en hepatocitos de ratón, rata, perro y humano

65 **[0221]** Hepatocitos suspendidos en suficiente medio de incubación para producir ~1,5 x 10⁶ células/ml. 199 µl se pipeteó de hepatocitos viables o los hepatocitos hervidos en cada pocillo de una placa no recubierta de 96 pocillos. Se colocó la

placa en la incubadora en un agitador orbital para permitir que los hepatocitos se calentaran durante 10 minutos. Se pipeteó 1 µl de los compuestos de prueba de 2 mM en los pocillos respectivos de la placa no recubierta de 96 pocillos para iniciar la reacción con una concentración final de 10 µM. Se devolvió la placa a la incubadora y se colocó en un agitador orbital. Se incubó a 37 °C, 5 % CO₂ y 90-95 % de humedad relativa con agitación a 500 rpm en el agitador durante 240 min. Después de la incubación, se transfirieron los medios de cada pocillo a un tubo que contenía 400 µl de metanol frío, se lavó el pocillo con 200 µl de metanol frío y luego se transfirieron los medios al tubo correspondiente. Los tubos se centrifugaron durante 10 minutos a 16.000 g. Se mezclaron alícuotas de 200 µl de los sobrenadantes con 200 µl de agua pura y se usaron para análisis LC-MS/MS. El análisis UHPLC-MS/MS se realizó utilizando un sistema UHPLC Dionex UltiMate 3000 (Thermo Fisher Scientific, EE. UU.) y Thermo Scientific Q Exactive (Thermo Fisher Scientific, EE. UU.) equipados con una sonda HESI. Los datos se adquirieron utilizando el software Xcalibur® v3.0 (Thermo Fisher Scientific) y se procesaron utilizando el software Xcalibur® v3.0 (Thermo Fisher Scientific) y el software Metworks® v1.3 (Thermo Fisher Scientific), y el metabolito se dilucida mediante el software predictivo de fragmentación Mass Frontier® v7.0 (Thermo Fisher Scientific).

[0222] Como lo muestran los resultados de la Tabla 3, el compuesto del Ejemplo 1 no condujo a la formación del metabolito menos selectivo AZ5104 en células de hepatocitos humanos.

Tabla 3 – Estudio de identificación de metabolitos: formación de AZS104 mediante desalquilación en el anillo de indol.



Compuesto incubado en hepatocitos	Metabolito AZ5104			
	Ratón	Rata	Perro	Humano
AZD9291	-	-	-	Observado
Ejemplo 1	No observado	No observado	No observado	No observado

[0223] Se ha demostrado que la inhibición del EGFR de tipo salvaje (WT EGFR) causa efectos secundarios como sarpullido y diarrea. AZ5104, un importante metabolito humano de AZD9291, se observa tanto in vitro como in vivo. AZ5104 es un inhibidor más potente de WT EGFR en comparación con AZD9291, como lo demuestran los datos de la Tabla 4. Se cree que esta diferencia de potencia entre AZD9291 y AZ5104 explica y/o contribuye a los efectos secundarios clínicos de la diarrea (42 %) y erupción (41 %) observada con el tratamiento con AZD9291. Como AZ5104 no se observa como metabolito del compuesto del Ejemplo 1, los compuestos de Fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, tienen menos efectos secundarios (por ejemplo, erupción cutánea y/o diarrea) y/o la gravedad de los efectos secundarios es en menor grado.

Tabla 4: Datos in vitro e in vivo para AZD9291 y su metabolito AZ5104*

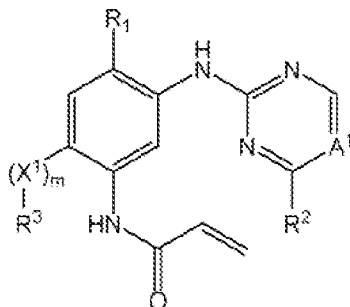
Compuesto	Célula WT EGFR Cl ₅₀ (nM)	Célula H1975 Cl ₅₀ (nM)	Exposición en ratones	Exposición humana
AZD9291	480	15	-	-
AZ5104	33	2	Aproximadamente el 10 % de la exposición a AZD9291	Aproximadamente el 10 % de exposición a AZD9291

*Datos de Raymond et al., J. Med. Chem. (2014) 57(20):8249-8267 y Cross et al., Cancer Discovery, (2014) 4(9):1046-1061

[0224] Además, aunque lo anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustraciones y ejemplos con fines de claridad y comprensión, los expertos en la técnica entenderán que se pueden realizar numerosas y diversas modificaciones como se establece en el conjunto adjunto de reivindicaciones. Por lo tanto, debe entenderse claramente que las formas divulgadas en el presente documento son solo ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la presente divulgación, sino más bien cubrir también todas las modificaciones y alternativas establecidas en el conjunto de reivindicaciones adjunto.

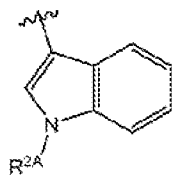
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la Fórmula (1) tiene la estructura:



R¹ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, un alquilo C₁₋₄ no sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ no sustituido, un alcoxi C₁₋₄ no sustituido y un haloalcoxi C₁₋₄ no sustituido; R² es un

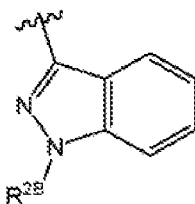
25



30

opcionalmente sustituido, un

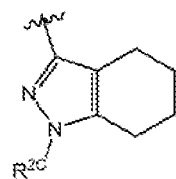
35



40

opcionalmente sustituido o un

45



50

opcionalmente sustituido,

en el que R^{2A}, R^{2B} y R^{2C} son cada uno de ellos un bicyclo[1.1.1]pentilo opcionalmente sustituido; y cuando R² está sustituido, R² está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, una amina monosustituida y una amina disustituida;

R³ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que cuando está sustituido, R³ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, un alquilo C₁₋₄ no sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, -C(O)R^{5A}, -SO₂R^{5B}, -NHC(O)R^{5C} y -(CR^{6A}R^{6B})_nNR^{7A}R^{7B};

X¹ es O, S o NR⁴;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ no sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ no sustituido y un cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido;

R^{5A}, R^{5B} y R^{5C} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ no sustituido, un haloalquilo C₁₋₄ no sustituido, un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente

sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^{6A} y R^{6B} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido y un cicloalquilo C_{3-8} no sustituido;

R^{7A} y R^{7B} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido y un cicloalquilo C_{3-8} no sustituido;

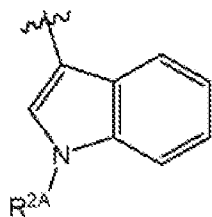
A^1 es N o CR^8 ;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido y un cicloalquilo C_{3-8} no sustituido;

m es 0 o 1; y

n es 0, 1, 2 o 3.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es



preferiblemente R^{2A} se selecciona entre un biciclo[1.1.1]pentilo no sustituido, un biciclo[1.1.1]pentilo sustituido con fluoro, un biciclo[1.1.1]pentilo sustituido con cloro y un biciclo[1.1.1]pentilo sustituido con ciano.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que m es 0.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que m es 1.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que X^1 es O o S.

6. El compuesto de la reivindicación 4, en el que X^1 es NR^4 , en el que R^4 se selecciona entre hidrógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido y un cicloalquilo C_{3-8} no sustituido; preferiblemente X^1 es NR^4 , en el que R^4 es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} no sustituido.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^3 es un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido; o en el que R^3 es un biciclo[1.1.1]pentilo opcionalmente sustituido; o en donde R^3 es un heterociclilo opcionalmente sustituido; preferiblemente un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido.

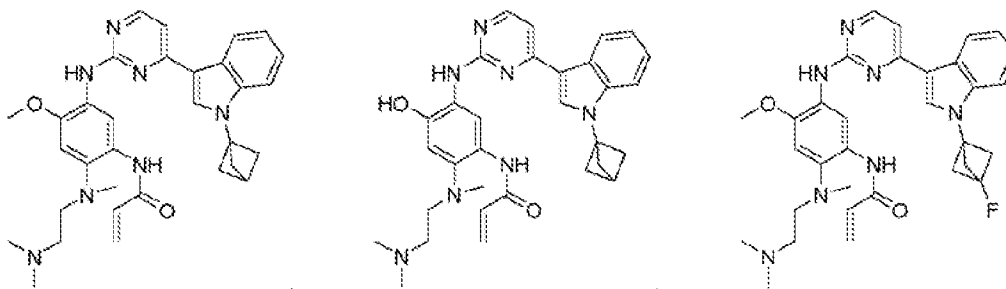
8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R^3 está sustituido con $-(CR^{6A}R^{6B})_nNR^{7A}R^{7B}$; preferiblemente n es 0, 1 o 2; R^{6A} y R^{6B} son cada uno de ellos hidrógeno; y R^{7A} y R^{7B} son cada uno de ellos un alquilo C_{1-4} no sustituido.

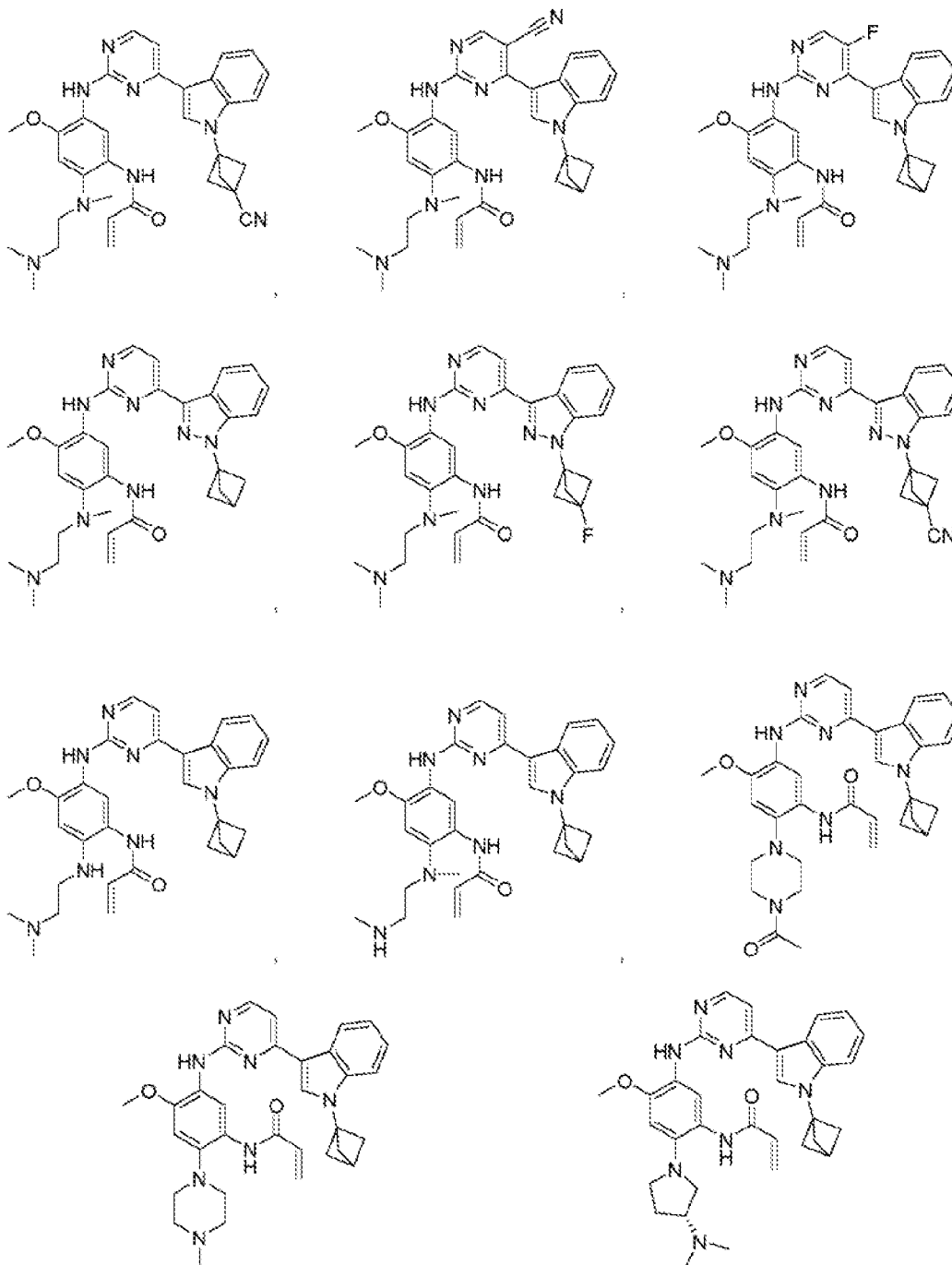
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^1 es un alcoxi C_{1-4} no sustituido; o preferiblemente metoxi.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que A^1 es CR^8 , en el que R^8 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido y un cicloalquilo C_{3-8} no sustituido.

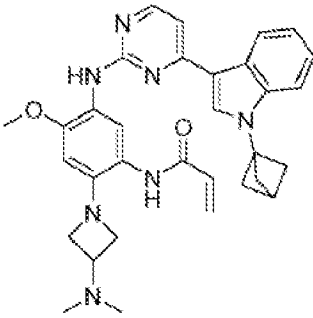
11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R^8 es hidrógeno.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:



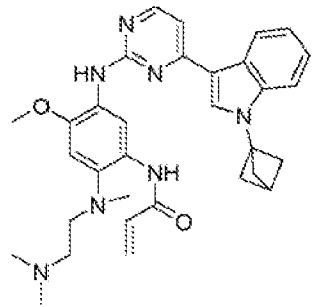


Y



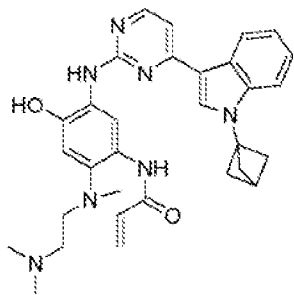
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que el compuesto es



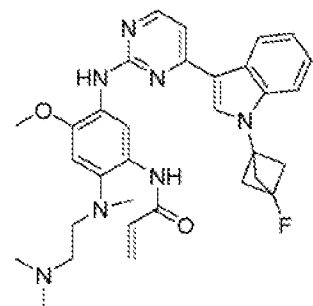
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 12, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

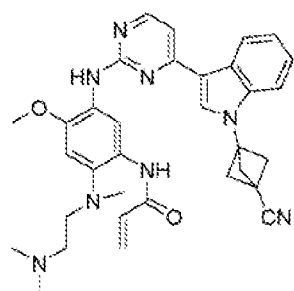
15. El compuesto de la reivindicación 12, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

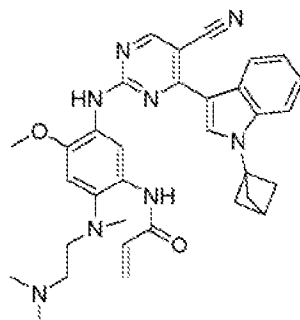
16. El compuesto de la reivindicación 12, en el que el compuesto es

65



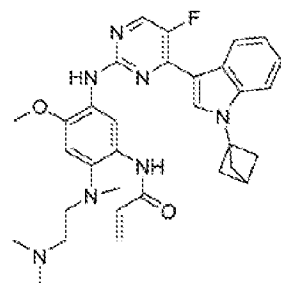
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 17. El compuesto de la reivindicación 12, en el que el compuesto es



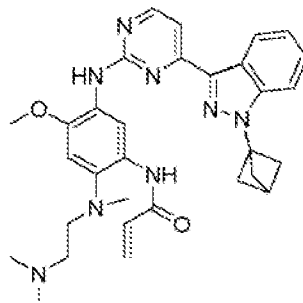
30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 18. El compuesto de la reivindicación 12, en el que el compuesto es



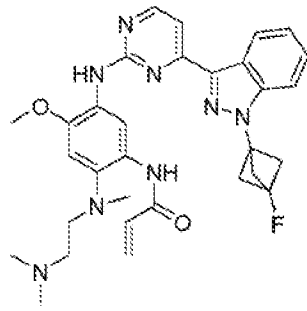
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 19. El compuesto de la reivindicación 12, en el que el compuesto es



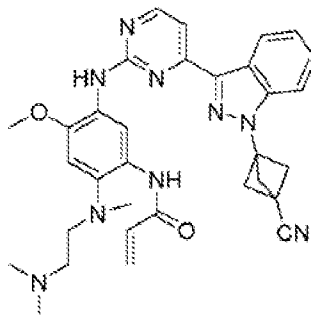
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 20. El compuesto de la reivindicación 12, en el que el compuesto es



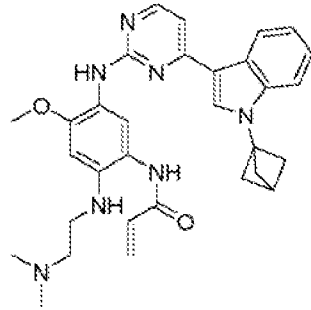
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de la reivindicación 12, en el que el compuesto es



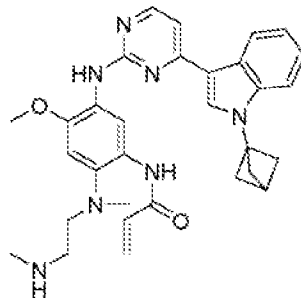
30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de la reivindicación 12, en el que el compuesto es



45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

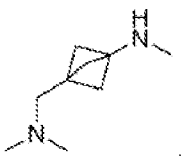
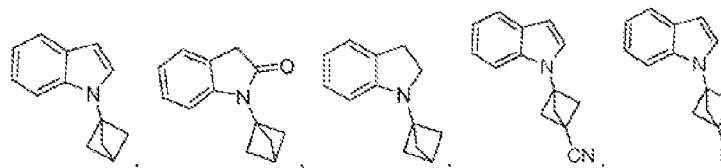
23. El compuesto de la reivindicación 12, en el que el compuesto es



60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

24. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

25. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente, excipiente o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables.

26. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona entre un cáncer de pulmón, un cáncer de páncreas, un cáncer de colon, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer de cabeza y cuello, un cáncer de ovario, un cáncer de cerebro y un carcinoma de riñón.

27. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la inhibición de la replicación de un crecimiento o tumor maligno, en el que el crecimiento o tumor maligno se debe a un cáncer seleccionado entre un cáncer de pulmón, un cáncer de páncreas, un cáncer de colon, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer de cabeza y cuello, un cáncer de ovario, un cáncer de cerebro y un carcinoma de riñón.

28. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la inhibición de la actividad de EGFR en una célula cancerosa, en el que la célula cancerosa se selecciona entre una célula de cáncer de pulmón, una célula de cáncer de páncreas, una célula de cáncer de colon, una célula de cáncer de mama, una célula de cáncer de próstata, una célula de cáncer de cabeza y cuello, una célula de cáncer de ovario, una célula de cáncer de cerebro y una célula de carcinoma de riñón; opcionalmente, el EGFR tiene uno o más seleccionados entre una delección en el exón 19, una inserción en el exón 20, una mutación en L858R y una mutación adquirida de EGFR T790M.