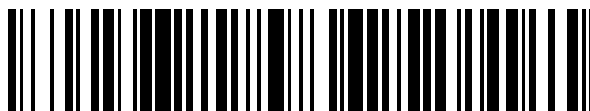


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 664**

51 Int. Cl.:

C07D 239/94 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2014 PCT/CN2014/082377**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2015 WO15007219**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2014 E 14825785 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 3022186**

54 Título: **Derivados de quinazolina, composiciones de los mismos y uso como productos farmacéuticos**

30 Prioridad:
18.07.2013 US 201361856005 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.09.2020

73 Titular/es:
**SHANGHAI FOCHON PHARMACEUTICAL CO. LTD (100.0%)
Room 512, Building A No. 1289 Yishan Road
Shanghai 200233, CN**

72 Inventor/es:
**WANG, WEIBO;
ZHAO, XINGDONG;
LI, TONGSHUANG;
TIAN, QIANG;
CHEN, LING;
ZHOU, ZUWEN;
LI, ZHIFU;
WANG, XIANLONG;
RONG, YUE;
JIANG, LIHUA;
LIU, YANXIN;
SUN, JING y
ZENG, FANXIN**

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 784 664 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

Derivados de quinazolina, composiciones de los mismos y uso como productos farmacéuticos

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a un nuevo compuesto de quinazolina y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. El compuesto de la presente invención puede inhibir las quinasas receptoras del factor de crecimiento epidérmico inhibiendo así el crecimiento anormal de ciertos tipos de células. El compuesto de esta invención es útil para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer, en mamíferos y especialmente en humanos. Esta invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que los contienen y al compuesto y composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento del cáncer.

10 Antecedentes de la invención

15 Las proteínas tirosina quinasas son una clase de enzimas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato de ATP a un grupo hidroxilo en un residuo de tirosina ubicado en un sustrato de proteína. Dado que las proteínas quinasas desempeñan papeles críticos en diversas actividades celulares, la desregulación de la actividad de la proteína quinasa puede conducir a propiedades celulares alteradas, tales como el crecimiento celular descontrolado asociado con el cáncer.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico es un miembro de la familia ErbB de receptores, una subfamilia de cuatro receptores de tirosina quinasas estrechamente relacionados: EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) y Her 4(ErbB-4). Las mutaciones que afectan la expresión o actividad de EGFR podrían provocar cáncer.

20 La desregulación de la ruta de transducción de señal del receptor del factor de crecimiento epidérmico se ha implicado en la tumorigénesis y la progresión del cáncer, por lo que es un objetivo clínicamente relevante para nuevos tratamientos contra el cáncer. Varios inhibidores de la vía de señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico han demostrado eficacia clínica en el tratamiento del cáncer. Las moléculas pequeñas tales como gefitinib, erlotinib y lapatinib, así como los anticuerpos anti-EGFR cetuximab, panitumumab y trastuzumab, han sido aprobados para el tratamiento de cánceres de pulmón que sobreexpresan EGFR.

25 El documento WO 2012/159457 describe un derivado de quinazolina como un inhibidor de tirosina quinasa que se dice que es útil en el tratamiento y en la preparación del tratamiento de enfermedades hiperproliferativas y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El documento EP2612860 describe derivados de quinazolina sustituidos por anilina que se dice que son útiles para tratar la hiperplasia excesiva y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

30 El documento WO2012158979 describe derivados de quinazolina-7-éter, particularmente derivados de 4-anilnil-6-butenamido-quinazolina-7-éter, que se dice que son inhibidores de la proteína receptora tirosina quinasas, que se dice que son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos en los que la actividad RTK está implicada, tal como las enfermedades hiperproliferativas.

35 El documento US2005250761 describe compuestos de quinazolina que se dice que son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas.

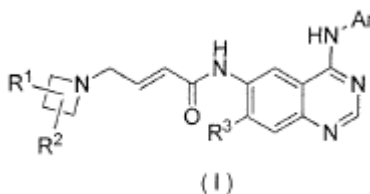
40 Debido a las funciones emergentes relacionadas con la enfermedad de los receptores del factor de crecimiento epidérmico, existe una necesidad continua de compuestos que puedan ser útiles para tratar y prevenir una enfermedad que responda a la inhibición del (los) receptor(es) del factor de crecimiento epidérmico y que tengan al menos una propiedad ventajosa seleccionada entre potencia, estabilidad, selectividad, toxicidad, propiedades farmacodinámicas y propiedades farmacocinéticas como alternativa. A este respecto, en este documento se proporciona una nueva clase de inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Breve descripción de la divulgación.

La presente invención se define en y por las reivindicaciones adjuntas.

45 En este documento se describen ciertos derivados novedosos de quinazolina, composiciones de los mismos y su uso como productos farmacéuticos.

En un aspecto, se describe en este documento al menos un compuesto de fórmula (I):



y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, en la que el alquilo está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi C₁₋₆;

5 R³ se selecciona de alcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, tetrahidrofurano-3-iloxi, tetrahidrofurano-2-ilmetoxi, tetrahidrofurano-3-ilmetoxi, tetrahidropirano-4-iloxi, tetrahidropirano-4-ilmetoxi, (1,4-dioxano-2-il) metoxi, y (3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)metoxi, en el que alcoxi y cicloalcoxi están independientemente no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, tales como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

10 Ar se selecciona de arilo, en el que arilo está sustituido con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y ciano.

La divulgación se refiere además a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 La divulgación se refiere además al compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

En una realización preferida, el trastorno hiperproliferativo incluye aquellos en los que dicho trastorno hiperproliferativo es cáncer.

20 En otra realización preferida, el trastorno hiperproliferativo incluye aquellos en los que dicho trastorno hiperproliferativo no es canceroso.

La divulgación se refiere además a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Breve descripción de las figuras.

25 Los dibujos adjuntos, que se incorporan en este documento y forman parte de la especificación, ilustran realizaciones de la presente divulgación y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

La figura 1 muestra un esquema de reacción para la preparación del compuesto de fórmula (I).

La figura 2 muestra la inhibición tumoral de los compuestos de prueba.

Descripción detallada de la divulgación

30 Como se usa en este documento, son aplicables las siguientes definiciones.

35 El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. A menos que se especifique lo contrario, "alquilo" se refiere a alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, C₁₋₆, como en "alquilo C₁₋₆" se define para incluir grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo y hexilo.

El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo cíclico alifático saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono. A menos que se especifique lo contrario, "cicloalquilo" se refiere a cicloalquilo C₃₋₆. Por ejemplo, "cicloalquilo" incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, metilciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo y ciclohexilo.

40 El término "alcoxi" se refiere a ya sea un grupo alquilo cíclico o no cíclico del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. "alcoxi", por lo tanto, abarca las definiciones de alquilo y cicloalquilo anteriores. "Cicloalcoxi" se refiere a un grupo alquilo cíclico del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno.

El término "arilo" abarca:

anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno;

sistemas de anillos bicíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina; y

- 5 sistemas de anillos tricíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno. En los casos en que el sustituyente arilo es bicíclico o tricíclico y al menos un anillo es no aromático, se entiende que la unión se realiza a través del anillo aromático.

10 Por ejemplo, el arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fusionados a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, siempre que el punto de unión esté en el anillo aromático carbocíclico. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales hidrocarburo policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Arilo, sin embargo, no abarca ni se solapa de ninguna manera con el heteroarilo, definido por separado a continuación. Por consiguiente, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se fusionan con un anillo aromático heterocíclico, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no arilo, como se define en este documento.

El término "halógeno" (o "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

- 20 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas se pueden seleccionar, por ejemplo, de sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, manganosa, manganesa, potasio, sodio y zinc. Además, por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases inorgánicas se pueden seleccionar de sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales en forma sólida pueden existir en una o más estructuras cristalinas, y también pueden estar en forma de hidratos. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar, por ejemplo, de sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N, N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina y tripropilamina, trometamina.

35 Cuando el compuesto descrito en este documento es básico, las sales se pueden preparar usando al menos un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable, seleccionado de ácidos inorgánicos u orgánicos. Tal ácido se puede seleccionar, por ejemplo, de ácidos acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. En algunas realizaciones, tal ácido se puede seleccionar, por ejemplo, de los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico.

- 40 El término "grupo protector" o "Pg" se refiere a un sustituyente que se puede emplear comúnmente para bloquear o proteger una determinada funcionalidad mientras se hacen reaccionar otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino apropiados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores apropiados incluyen, pero no se limita a, acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores de carboxi comunes incluyen -CH₂CH₂SO₂Ph, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difeniolfosfino)-etilo nitroetilo. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

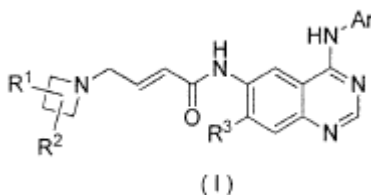
Los términos "administración de" y/o "administrar" al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable se deben entender que significa proporcionar al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al individuo en reconocida necesidad de tratamiento.

- 55 El término "cantidad eficaz" significa la cantidad del al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está buscando el investigador, veterinario, médico u otro clínico.

El término "composición" como se usa en este documento pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Tal término en relación con una composición farmacéutica pretende abarcar un producto que comprende el (los) ingrediente (s) activo (s) y el (los) ingrediente(s) inerte(s) que forman el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes.

5 Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende compatible con los otros ingredientes de la formulación y no inaceptablemente perjudicial para el receptor de la misma.

En este documento se describe al menos un compuesto de fórmula (I):



y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

15 R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, en la que el alquilo está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi C₁₋₆;

20 R³ se selecciona de alcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, tetrahidrofurano-3-iloxi, tetrahidrofurano-2-ilmetoxi, tetrahidrofurano-3-ilmetoxi, tetrahidropirano-4-iloxi, tetrahidropirano-4-ilmetoxi, (1,4-dioxano-2-il) metoxi y (3-oxabicyclo[3.1.0] hexan-6-il) metoxi, en el que alcoxi y cicloalcoxi están independientemente no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

Ar se selecciona de arilo, en el que arilo está sustituido con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y ciano.

R² puede ser hidrógeno.

25 R¹ puede ser alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi C₁₋₆. R¹ se puede seleccionar de hidroximetilo, metoximetilo y etoximetilo.

R¹ se puede seleccionar de hidroximetilo y metoximetilo

30 R³ se puede seleccionar entre metoxi, etoxi, metoxietoxi, ciclopropilmetoxi, tetrahidrofurano-3-iloxi, tetrahidrofurano-2-ilmetoxi, tetrahidrofurano-3-ilmetoxi, tetrahidropirano-4-iloxi, tetrahidropirano-4-ilmetoxi, (1,4-dioxilo)-2-il)metoxi y (3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-6-il)metoxi.

Ar puede ser arilo, en el que arilo está sustituido con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo. Ar puede ser 3-cloro-4-fluorofenilo.

35 La presente invención se refiere al compuesto (*R,E*)-*N*-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida, compuesto que forma parte de la presente divulgación.

En este documento también se describe al menos un compuesto, seleccionado de:

(*E*)-*N*-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-4-(2-(hidroximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida;

(*R,E*)-*N*-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida;

(*S,E*)-*N*-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida;

40 (*S,E*)-*N*-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida ;

(*R,E*)-*N*-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida ;

(*S,E*)-*N*-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida ;

- (*E*)-*N*-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(ciclopropilmetoxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(hidroximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida ;
- (*R,E*)-*N*-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(ciclopropilmetoxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida ;
- 5 (*S,E*)-*N*-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(ciclopropilmetoxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida ;
- (*E*)-*N*-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(hidroximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida ;
- 10 (*E*)-*N*-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida ;
- (*E*)-*N*-(7-(((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-(2-(hidroximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida ;
- (*E*)-*N*-(7-(((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-((*R*)-2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida ;
- 15 (*E*)-*N*-(7-(((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-((*S*)-2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida ;
- (*E*)-*N*-(7-(((*S*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-(2-(hidroximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida ;
- 20 (*E*)-*N*-(7-(((*S*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida ;
- (*E*)-*N*-(7-(((*R*,5*S*,6*R*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilmetoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-(2-(hidroximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida ;
- (*E*)-*N*-(7-(((*R*,5*S*,6*R*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilmetoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-((*R*)-2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida ;
- 25 (*E*)-*N*-(7-(((*R*,5*S*,6*R*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilmetoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-((*S*)-2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida ;

y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Algunos de los compuestos de fórmula (I) tienen átomos de carbono asimétricos. Tales mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas por métodos conocidos per se, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo las mezclas enantioméricas en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Todos estos isómeros, incluidas las mezclas de diastereómeros y los enantiómeros puros, se consideran parte de la divulgación.

35 Los compuestos activos de esta divulgación son inhibidores potentes de la familia ErbB de proteínas tirosina quinasas oncogénicas y protooncogénicas tales como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ErbB2, HER3, or HER4 y, de este modo, están todas adaptadas al uso terapéutico como agentes antiproliferativos (por ejemplo, anticancerígeno) en mamíferos, particularmente en humanos. En particular, los compuestos de esta divulgación son terapéuticos o profilácticos para el tratamiento de una variedad de tumores humanos (renal, hígado, 40 riñón, vejiga, mama, gástrico, ovárico, colorrectal, próstata, pancreático, pulmón, vulvar, tiroides, carcinomas hepáticos, sarcomas, glioblastomas, diversos tumores de cabeza y cuello) y otras afecciones hiperplásicas tales como la hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis) o próstata (por ejemplo, BPH). Además, se espera que una quinazolina de la presente divulgación pueda poseer actividad contra una gama de leucemias y neoplasias linfoides.

45 También se puede esperar que los compuestos activos sean útiles en el tratamiento de trastornos adicionales en los que las interacciones de ligando/receptor de expresión aberrante, la activación o los eventos de señalización relacionados con diversas proteínas tirosina quinasas, cuya actividad es inhibida por los agentes de fórmula I, estén implicados.

50 Tales trastornos pueden incluir los de naturaleza neuronal, glial, astrocítica, hipotalámica y otros glandulares, macrófágicos, epiteliales, estromales y blastocelicos en los que puede estar implicada la función, expresión, activación o señalización aberrante de las tirosina quinasas ErbB. Además, los compuestos de fórmula I pueden

tener utilidad terapéutica en trastornos inflamatorios, angiogénicos e inmunológicos que implican tirosina quinasas identificadas y aún no identificadas que son inhibidas por los compuestos de fórmula (I).

5 En este documento también se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en este documento y al menos una sustancia farmacológica adicional, en la que dicha sustancia farmacológica adicional es útil en cualquiera de las indicaciones particulares expuestas anteriormente; Las enfermedades que responden a la inhibición de la familia ErbB del receptor quinasa comprenden una enfermedad seleccionada de cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de riñón, cáncer de piel, cáncer de páncreas, leucemias, linfomas, cáncer de esófago, cáncer de útero o cáncer de próstata, que comprende 10 administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en este documento y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos ejemplos, los compuestos de la divulgación se pueden usar solos o en combinación con un agente quimioterapéutico para tratar un trastorno de proliferación celular, que incluye linfoma, osteosarcoma, melanoma o un tumor de mama, renal, prostático, colorrectal, tiroideo, ovárico, tumor pancreático, neuronal, pulmonar, uterino o gastrointestinal.

15 Administración y composiciones farmacéuticas

En general, los compuestos de la divulgación se administrarán en cantidades terapéuticamente efectivas a través de cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores 20 conocidos para los expertos en el arte. Por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y trastornos del sistema inmune, la dosis requerida también variará dependiendo del modo de administración, la condición particular que se va a tratar y el efecto deseado.

En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente a dosis diarias desde 0.001 a 100 mg/kg por peso corporal, o particularmente, desde 0.03 a 2.5 mg/kg por peso corporal. Una dosis diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo, humanos, pueden estar en el intervalo desde 0.5 mg a 2000 mg, o más 25 particularmente, desde 0.5 mg a 100 mg, administrados convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitarias apropiadas para administración oral pueden comprender de 1 a 50 mg de ingrediente activo.

Los compuestos de la divulgación se pueden administrar como composiciones farmacéuticas por cualquier ruta 30 convencional; por ejemplo, por vía enteral, por ejemplo, oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas; por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables; o por vía tópica, por ejemplo, en forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en forma nasal o de supositorio.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente divulgación en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente 35 aceptable se puede fabricar de manera convencional mediante procedimientos de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la divulgación en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar de manera convencional mediante la mezcla con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación unitarias para administración oral contienen, por ejemplo, de 0.1 mg a 500 mg 40 de sustancia activa.

En una realización, las composiciones farmacéuticas son soluciones del ingrediente activo, que incluyen suspensiones o dispersiones, tales como soluciones acuosas isotónicas. En el caso de composiciones liofilizadas que comprenden el ingrediente activo solo o junto con un portador tal como manitol, se pueden preparar 45 dispersiones o suspensiones antes del uso. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o soluciones reguladoras. Los conservantes apropiados incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico o microbicidas, tales como ácido sórbico o ácido benzoico. Las soluciones o suspensiones pueden comprender además agentes que aumentan la viscosidad, que incluyen, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, dextrano, polivinilpirrolidona, 50 gelatinas o solubilizantes, por ejemplo, Tween 80 (monooleato de sorbitán de polioxietileno (20)).

Las suspensiones en aceite pueden comprender como el componente oleoso los aceites vegetales, sintéticos o semisintéticos habituales para fines de inyección. Los ejemplos incluyen ésteres de ácidos grasos líquidos que contienen como componente ácido un ácido graso de cadena larga que tiene desde 8 a 22 átomos de carbono, o en algunas realizaciones, desde 12 a 22 átomos de carbono. Los ésteres de ácidos grasos líquidos apropiados 55 incluyen, pero no se limitan a, ácido láurico, ácido tridecilico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margarico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico o ácidos insaturados correspondientes, por ejemplo ácido oleico, ácido elaídico, ácido erúcico, ácido brasídico y ácido linoleico, y si se desea, puede contener antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, 3-caroteno o 3,5-di-tert-butil-hidroxitolueno. El componente de alcohol de estos ésteres de ácidos grasos puede tener seis átomos de carbono y puede ser monovalente o polivalente, por

ejemplo, un alcohol mono, di o trivalente. Los componentes de alcohol apropiados incluyen, pero no se limita a, metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol o isómeros de los mismos; glicol y glicerol.

Otros ésteres de ácidos grasos apropiados incluyen, pero no se limitan a, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, LABRAFIL® M 2375, (polioxietilenglicerol), LABRAFIL® M 1944 CS (glicéridos poliglicolizados insaturados preparados por alcoholisis de aceite de albaricoque y que comprende glicéridos y éster de polietilenglicol), LABRASOL™ (glicéridos poliglicolizados saturados preparados por alcoholisis de TCM y que comprende glicéridos y éster de polietilenglicol; todos disponibles de GaKefosse, Francia) y/o MIGLYOL® 812 (triglicérido de ácidos grasos saturados de la longitud de cadena C8 a C12 de Hüls AG, Alemania), y aceites vegetales tales como el aceite de semilla de algodón, aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de soja o aceite de maní.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con uno o más portadores sólidos, y si se desea, granulando una mezcla resultante y procesando la mezcla o gránulos mediante la inclusión de excipientes adicionales, para formar comprimidos o núcleos de comprimidos.

Los portadores apropiados incluyen, pero no se limitan a, cargas, tales como azúcares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato tricálcico o hidrógeno fosfato de calcio, y también aglutinantes, tales como almidones, por ejemplo, almidón de maíz, trigo, arroz o patata, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona, y/o, si se desea, desintegrantes, tales como los almidones mencionados anteriormente, almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona reticulada, ácido alginico o una sal del mismo, tal como el alginato de sodio. Los excipientes adicionales incluyen acondicionadores de flujo y lubricantes, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, tales como estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol, o derivados de los mismos.

Los núcleos de los comprimidos se pueden proporcionar con recubrimientos apropiados, opcionalmente entéricos, mediante el uso, entre otros, de soluciones concentradas de azúcar que pueden comprender goma de mascar, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos apropiados, o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones de celulosa apropiadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden agregar colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimidos, por ejemplo para fines de identificación o para indicar diferentes dosis de ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral también pueden incluir cápsulas duras que comprenden gelatina o cápsulas de sellado suave que comprenden gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener el ingrediente activo en forma de gránulos, por ejemplo en mezcla con rellenos, tales como almidón de maíz, aglutinantes y/o deslizantes, tales como talco o estearato de magnesio, y opcionalmente estabilizantes. En las cápsulas blandas, el ingrediente activo se puede disolver o suspender en excipientes líquidos apropiados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos o ésteres de ácido graso de etileno o propilenglicol, a las cuales también se le pueden agregar estabilizantes y detergentes, por ejemplo del polioxietilensorbitano tipo de éster de ácido graso.

Las composiciones farmacéuticas apropiadas para administración rectal son, por ejemplo, supositorios que comprenden una combinación del ingrediente activo y una base de supositorio. Bases de supositorios apropiadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos de parafina, polietilenglicoles o alcanoles superiores.

Las composiciones farmacéuticas apropiadas para administración parenteral pueden comprender soluciones acuosas de un ingrediente activo en forma soluble en agua, por ejemplo de una sal soluble en agua, o suspensiones de inyección acuosas que contienen sustancias que aumentan la viscosidad, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano y, si se desea, estabilizantes. El ingrediente activo, opcionalmente junto con los excipientes, también puede estar en forma de un liofilizado y se puede convertir en una solución antes de la administración parenteral mediante la adición de disolventes apropiados. Las soluciones tales como las que se usan, por ejemplo, para la administración parenteral también se pueden emplear como soluciones de infusión. La fabricación de preparaciones inyectables se lleva a cabo generalmente en condiciones estériles, como es el llenado, por ejemplo, en ampollas o viales, y el sellado de los envases.

Los compuestos de la divulgación se pueden administrar como el único ingrediente activo, o junto con otros fármacos útiles contra enfermedades neoplásicas o útiles en regímenes inmunomoduladores. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación se pueden usar de acuerdo con la divulgación en combinación con composiciones farmacéuticas eficaces en diversas enfermedades como se describe anteriormente, por ejemplo, con ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, fludarabina, gemcitabina, cisplatino, carboplatino, vincristina, vinblastina, etopósido, irinotecán, paclitaxel, docetaxel, rituxan, doxorubicina, gefitinib o imatinib; o también con ciclosporinas, rapamicinas, ascomicinas o sus análogos inmunosupresores, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, sirolimus o everolimus, corticosteroides, por ejemplo, prednisona, ciclofosfamida, azatiopreno, metotrexato, sales de oro, sulfasalazina, antipalúdicos, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato, mofetilo, 15-

desoxiespergualina, anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, I CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD152, CD137, CD154, ICOS, LFA-1, VLA-4 o sus ligandos u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, CTLA41g.

- 5 La divulgación también proporciona combinaciones farmacéuticas, por ejemplo, un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la divulgación como se describe en este documento, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un coagente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

Ejemplos

- 10 Se pueden desarrollar diversos métodos para sintetizar el al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En los ejemplos se proporcionan métodos representativos para sintetizar el al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Sin embargo, se observa que el al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se puede sintetizar por otras rutas de síntesis que otros pueden idear.

- 15 Se reconocerá fácilmente que ciertos compuestos de fórmula (I) tienen átomos con enlaces a otros átomos que confieren una estereoquímica particular al compuesto (por ejemplo, centros quirales). Se reconoce que la síntesis del al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede dar como resultado la creación de mezclas de diferentes estereoisómeros (enantiómeros, diastereómeros). A menos que se especifique una estereoquímica particular, la recitación de un compuesto pretende abarcar todos los diferentes estereoisómeros posibles.

- 20 El al menos un compuesto de fórmula (I) también se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, haciendo reaccionar la forma de base libre del al menos un compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, se puede preparar una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable del al menos un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar la forma de ácido libre del al menos un compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Los ácidos y bases inorgánicos y orgánicos apropiados para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se exponen en la sección de definiciones de esta solicitud. Alternativamente, las formas de sal de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar usando sales de los materiales de partida o intermedios.

- 30 Las formas de ácido libre o base libre de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de la sal de adición de base correspondiente o la forma de sal de adición de ácido. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en una forma de sal de adición de ácido se puede convertir en la base libre correspondiente del mismo mediante tratamiento con una base apropiada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio). Un compuesto de fórmula (I) en una forma de sal de adición de base se puede convertir en el ácido libre correspondiente del mismo, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido apropiado (por ejemplo, ácido clorhídrico).

- 35 Los derivados protegidos de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante métodos conocidos para los expertos en el arte. Una descripción detallada de las técnicas aplicables para la creación de grupos protectores y su eliminación se puede encontrar en T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

- 40 El al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede preparar convenientemente, o como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos del al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden preparar convenientemente por recristalización a partir de una mezcla de disolvente acuoso/orgánico, usando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano y/o metanol.

- 45 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica de los compuestos con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando el enantiómero ópticamente puro. Si bien la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de compuestos, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad) y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros se pueden separar por cromatografía o, por ejemplo, por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. Luego el enantiómero ópticamente puro se recupera, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no resulte en racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Como se usa en este documento, los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, the Journal of the American Chemical Society o the Journal of Biological Chemistry. Las abreviaturas estándar de una letra o tres letras se usan generalmente para designar residuos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Por ejemplo, se pueden usar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y en toda la especificación: g (gramos); mg (miligramos); L (litros); mL (mililitros); μL (microlitros); psi (libras por pulgada cuadrada); M (molar); mM (milimolar); i.v. (intravenoso); Hz (hercios); MHz (megahercios); mol (moles); mmol (milimoles); RT (temperatura ambiente); min (minutos); h (horas); pf (punto de fusión); TLC (cromatografía en capa fina); Rt (tiempo de retención); RP (fase inversa); MeOH (metanol); i-PrOH (isopropanol); TEA (trietilamina); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhídrido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); DMSO (dimetilsulfóxido); EtOAc (acetato de etilo); DME (1,2-dimetoxietano); DCM (diclorometano); DCE (dicloroetano); DMF (N, N-dimetilformamida); DMPU (N, N'-dimetilpropilenurea); CDI (1,1-carbonildiimidazol); IBCF (cloroforniato de isobutilo); HOAc (ácido acético); HOSu (N-hidroxisuccinimida); HOBT (1-hidroxibenzotriazol); Et₂O (éter dietílico); EDCI (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida); BOC (tert-butiloxicarbonilo); Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo); DCC (diciclohexilcarbodiimida); CBZ (benciloxicarbonilo); Ac (acetilo); atm (atmósfera); TMSE (2-(trimetilsilil) etilo); TMS (trimetilsililo); TIPS (triisopropilsililo); TBS (t-butildimetilsililo); DMAP (4-dimetilaminopiridina); Me (metilo); OMe (metoxi); Et (etilo); tBu (tert-butilo); HPLC (cromatografía líquida de alta presión); BOP (cloruro de bis (2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico); TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio); m-CPBA (ácido meta-cloroperbenzoico).

Las referencias a éter o Et₂O son a éter dietílico; salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario.

Los espectros de ¹H RMN se registraron en un Varian Mercury Plus 400. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertz (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete) y br (ancho).

Los espectros de masas de baja resolución (MS) y los datos de pureza del compuesto se adquirieron en un sistema de cuadrupolo único Shimadzu LC/MS equipado con fuente de ionización por electroaspersión (ESI), detector UV (220 y 254 nm) y detector de dispersión de luz por evaporación (ELSD). La cromatografía de capa fina se realizó en placas de gel de sílice E. Merck de 0.25 mm (60F-254), se visualizó con luz UV, ácido fosfomolibódico etanólico al 5%, ninhidrina o solución de p-anisaldehído. La cromatografía de columna instantánea se realizó sobre gel de sílice (malla 230-400, Merck).

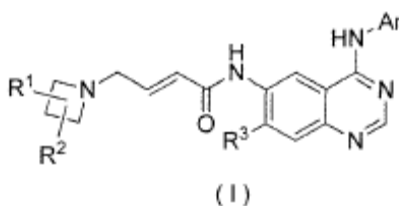
Esquemas de síntesis

El al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede sintetizar de acuerdo con una variedad de esquemas de reacción. Algunos esquemas ilustrativos se proporcionan a continuación y en los ejemplos. Los expertos en el arte podrían idear fácilmente otros esquemas de reacción a la vista de la presente divulgación.

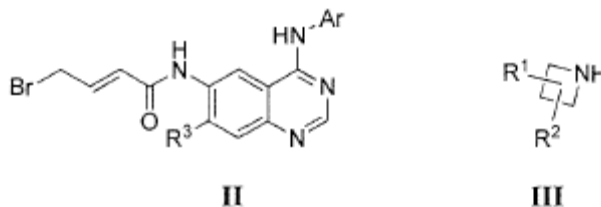
En las reacciones descritas a continuación, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, donde se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales se pueden usar de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

Los métodos de síntesis de preparación de los compuestos en la presente divulgación se ilustran en los siguientes esquemas y ejemplos. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se pueden hacer según los procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en este documento.

Preparación del compuesto de fórmula (I)



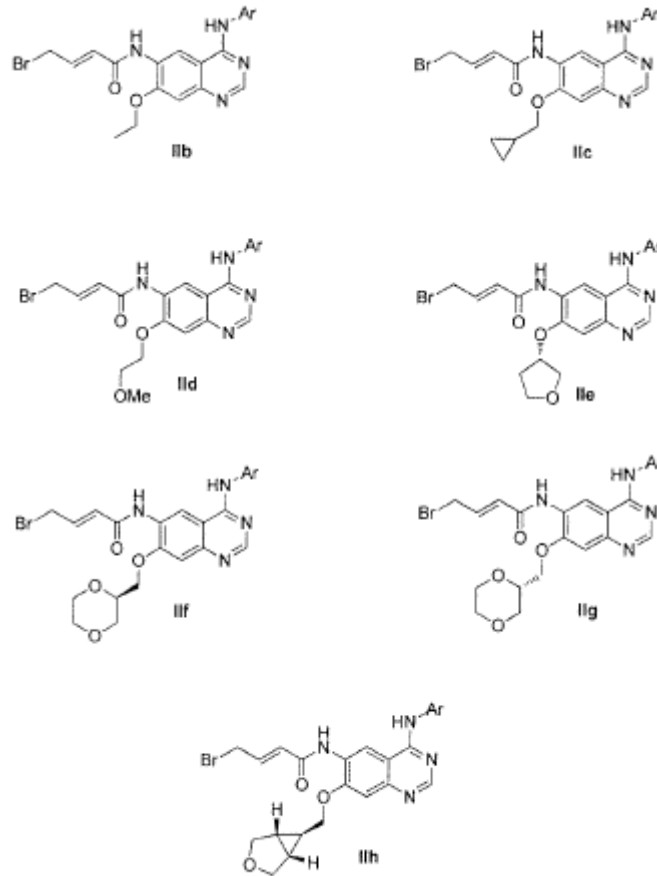
El compuesto de fórmula (I) se podría ensamblar mediante la combinación de 4-bromo-enamida (II) con amina (III) adecuadamente sustituida, mediante reacción de sustitución nucleofílica en un disolvente polar tal como DMF en presencia de una base tal como K_2CO_3 .



5 Síntesis del intermedio IIa

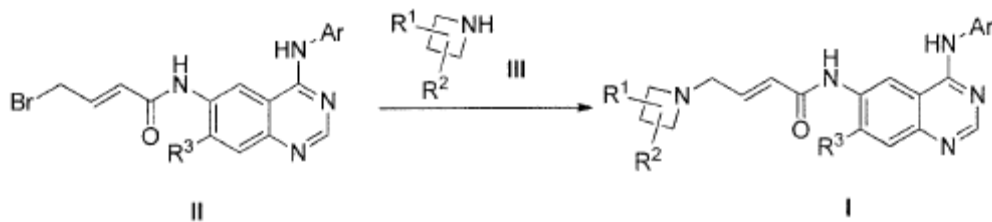
El intermedio IIa se puede preparar como se ilustra en la siguiente figura. 1. La 4-cloro-7-fluoro-6-nitroquinazolina (iii) se puede preparar por métodos similares a los descritos en J. Med. Chem. 1996, 39, 918-928. La nitración de fluoroquinazolina (i) proporciona 7-fluoro-6-nitro-3H-quinazolin-4-ona (ii), que se puede tratar con cloruro de tionilo para dar 4-cloro-quinazolina (iii). La combinación de 4-cloro-quinazolina (iii) con anilina apropiadamente sustituida en un disolvente tal como isopropanol conduce a 4-anilino-quinazolina (iv). El tratamiento de 7-fluoroquinazolina (iv) con metóxido de sodio proporciona 7-metoxiquinazolina (v). La hidrogenación del compuesto 6-nitro (v) en presencia de un catalizador tal como Nickel Raney proporciona el análogo 6-amino (vi). La 6-amino-quinazolina (vi) se puede hacer reaccionar con un cloruro de haloEGFRenoilo, tal como el cloruro de 4-bromobut-2-enoilo (vii), para proporcionar 4-bromo-eneamida IIa. Se puede acceder fácilmente al cloruro de haloEGFRenoilo a través de procedimientos conocidos, tales como el tratamiento del ácido alquenoico con un agente de halogenación tal como NBS que produce el ácido haloEGFRenoico correspondiente, que a su vez se puede tratar con cloruro de oxalilo para proporcionar el cloruro de haloEGFRenoilo deseado.

Los intermedios mostrados en el siguiente esquema 1 se pueden sintetizar usando el mismo procedimiento que el descrito para el intermedio IIa reemplazando el metanol con los alcoholes apropiados que están disponibles comercialmente o son fácilmente accesibles a través de procedimientos conocidos.



Esquema 1

Finalmente, el tratamiento del intermedio II con una amina secundaria III, que están disponibles comercialmente o son fácilmente accesibles a través de procedimientos conocidos, proporciona el compuesto I.

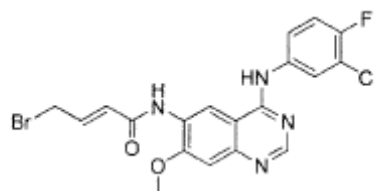


5

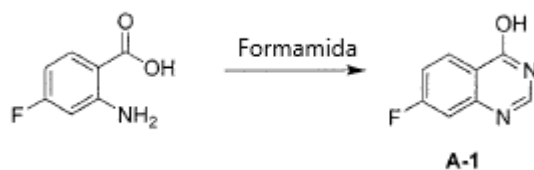
En algunos casos, el orden de llevar a cabo los esquemas de reacción anteriores se puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la divulgación pueda entenderse más completamente. Estos ejemplos son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

10 Preparación de intermedios

Intermedio A

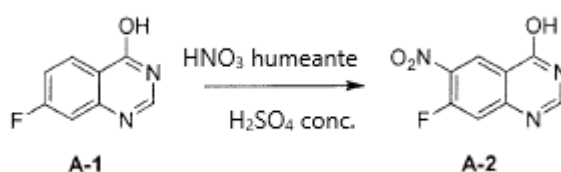


7-fluoroquinazolin-4-ol (A-1)



5 Una mezcla del ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (3.00 g, 19.3 mmol) en formamida (30 mL) se calentó a 150 °C, durante 6 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo (1/1) (250 mL). El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto base (A-1) como un sólido de color blanco. MS-ESI (m/z): 165 [M + H]⁺.

7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-ol (A-2)



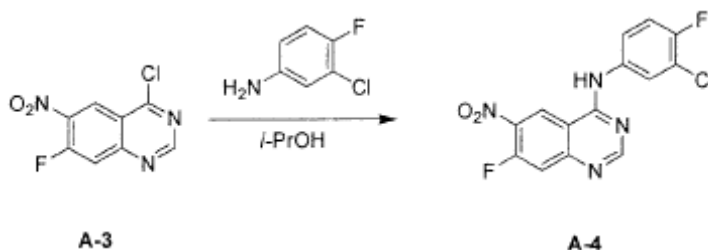
10 Una solución de 7-fluoroquinazolin-4-ol (A-1) en H₂SO₄ concentrado (100 mL) y HNO₃ humeante (100 mL) se calentó a 100 °C, durante 1 h. Después de enfriar, la solución se vertió en agua con hielo (1.5 L) para dar una mezcla de 6- y 8- nitroquinazolin-4-ol. La recristalización de la mezcla a partir de AcOH dio el compuesto base (A-2) como un sólido de color amarillo. MS-ESI (m/z): 210 [M + H]⁺.

4-Cloro-7-fluoro-6-nitroquinazolina (A-3)



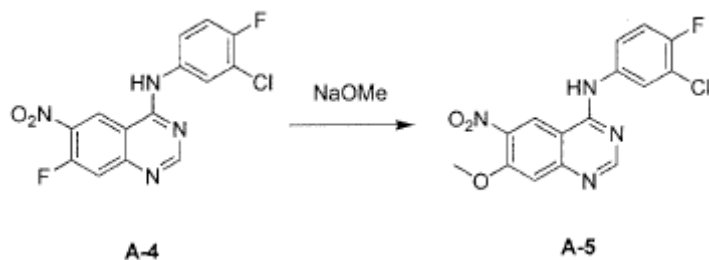
15 Una suspensión de 7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-ol (A-2) (10.45 g, 50.00 mmol) en SOCl₂ (200 mL) que contiene una cantidad catalítica de DMF se calentó a reflujo durante 3 h para dar una solución clara. El SOCl₂ se eliminó al vacío para dar el compuesto base en bruto (A-3) que se usó directamente en la siguiente etapa.

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-amina (A-4)



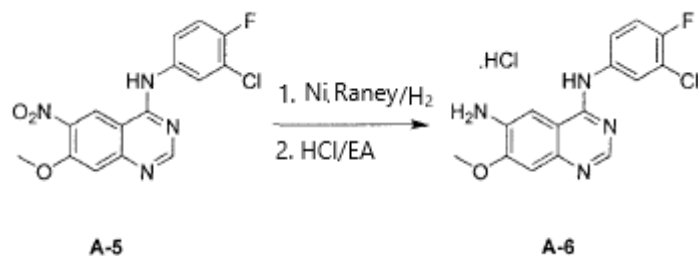
20 A una solución de 4-cloro-7-fluoro-6-nitroquinazolina (A-3) en bruto en DCM (100 mL) se le agregó una solución de 3-cloro-4-fluorobenzanilina (7.97 g, 54.8 mmol) en i-PrOH (250 mL). La mezcla resultante se agitó a r.t., durante 15 min. Se agregó éter de petróleo (800 mL) para asegurar la precipitación completa. El sólido se recogió por filtración para dar el compuesto base (A-4). MS-ESI (m/z): 337 [M + H]⁺.

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-amina (A-5)



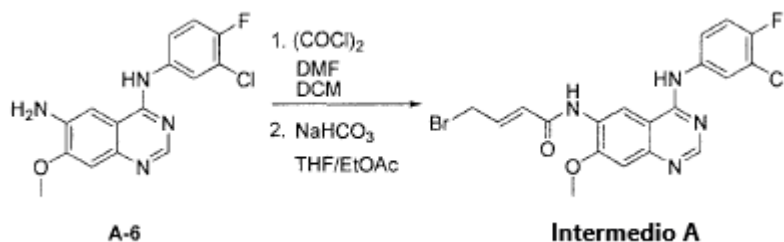
5 A una solución de NaOMe (28.0 g, 518 mmol) en MeOH seco (1.5 L) bajo N₂ en un baño de enfriamiento se le agregó N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-amina (A-4) (72.76 g, 219 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió a r.t. y se apagó con agua hasta que el producto precipitó. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua y Et₂O, y se secó para dar el compuesto base (A-5) como un sólido de color amarillo. MS-ESI (m/z): 349 [M + H]⁺.

N⁴-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxiquinazolina-4,6-diamina (A-6)



10 A una solución de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-amina (A-5) (31.81 g, 91.22 mmol) en THF se le agregó Raney Ni (4 g). La mezcla se agitó a r.t. durante 12 h bajo globo de H₂. El catalizador se eliminó por filtración. Los filtrados se concentraron a aproximadamente 50 mL. Luego se agregó lentamente HCl/EA seguido de MTBE. El precipitado se recogió por filtración, se secó para dar el compuesto base (A-6) como clorhidrato. MS-ESI (m/z): 319 [M + H]⁺.

(E)-4-bromo-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)but-2-enamida (intermedio A)



15 A una solución de ácido crotonico (10.0 g, 116 mmol) en CCl₄ (100 mL) se le agregó N-bromosuccinimida (21.4 g, 120 mmol) seguido de peróxido de benzoilo (0.20 g, 0.83 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4.5 h, y luego se enfrió a r.t. La mezcla se almacenó en el refrigerador durante la noche. Los cristales se filtraron y el filtrado se evaporó. El residuo se recristalizó en hexano para dar ácido (E)-4-bromobut-2-enoico como un sólido de color blanco.

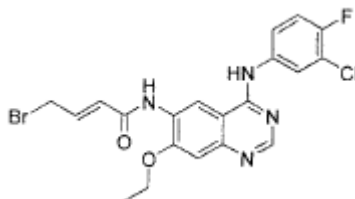
20

A una solución de ácido (E)-4-bromobut-2-enoico (0.825 g, 5.00 mmol) en DCM (10 mL) se agregó (COCl)₂ (1.27 g, 10.0 mmol) seguido de DMF (aproximadamente 50 μL). La mezcla se agitó a r.t., durante 4.5 h. Los disolventes se evaporaron, el residuo se redisolvió en 5 mL de THF (solución A).

25 A una mezcla agitada de A-6 (800 mg, 2.25 mmol) en una mezcla de THF (10 mL), EtOAc (10 mL) y NaHCO₃ saturado (40 mL) se le agregó solución A gota a gota a 0 °C. Luego la mezcla se agitó a r.t., durante 30 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos: EtOAc = 2:1) para dar el compuesto base como un sólido de color amarillo. MS-ESI (m/z): 465 [M + 1]⁺.

Intermedio B

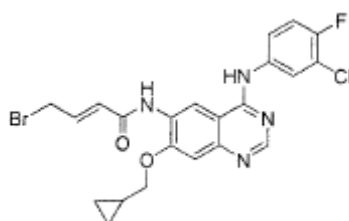
(E)-4-bromo-N-(4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-etoxiquinazolin-6-il)but-2-enamida (intermedio B)



El intermedio B se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el intermedio A reemplazando el metanol con etanol.

5 Intermedio C

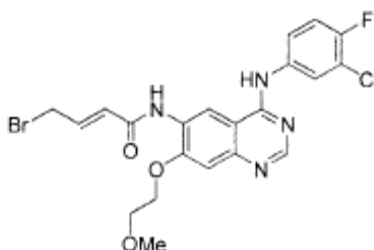
(E)-4-bromo-N-(4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-(ciclopropilmetoxi) quinazolin-6-il)but-2-enamida (intermedio C)



El intermedio C se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el intermedio A reemplazando el metanol con ciclopropilmetanol.

10 Intermedio D

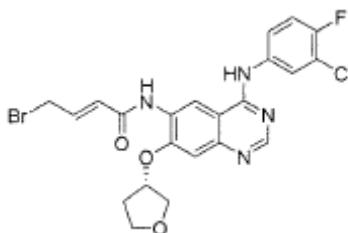
(E)-4-bromo-N-(4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)but-2-enamida (intermedio D)



15 El intermedio D se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el intermedio A reemplazando el metanol con 2-metoxietanol.

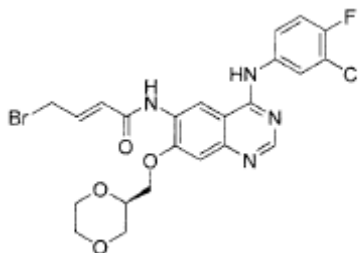
Intermedio E

(S,E)-4-bromo-N-(4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-6-il)but-2-enamida (intermedio E)

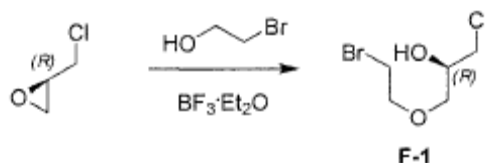


20 El intermedio E se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el intermedio A reemplazando el metanol con (S)-tetrahidrofuran-3-ol.

Intermedio F



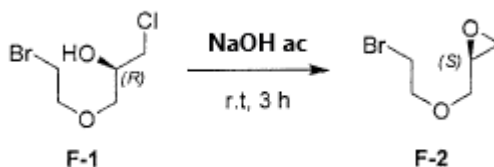
(R)-1-(2-bromoetoxi)-3-cloropropan-2-ol (F-1)



5

A una solución de 2-bromoetanol (12.86 mL, 191.8 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.45 mL, 3.2 mmol) se le agregó (R)-2-(clorometil)oxirano gota a gota a 45 °C. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C, durante 2 h. Después de enfriar a r.t., se agregó éter dietílico (100 mL) a la mezcla. La solución se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto base (F-1) como un líquido de color marrón claro.

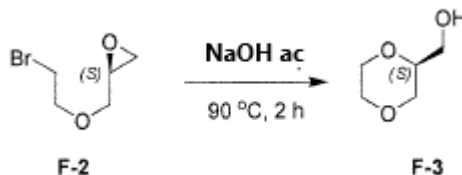
10 (R)-2-((2-bromoetoxi)metil)oxirano (F-2)



Se agregó gota a gota (R)-1-(2-bromoetoxi)-3-cloropropan-2-ol (F-1) (11 g, 64 mmol) a una solución agitada de NaOH (6.36 g, 159 mmol) en agua (7.6 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25°C, durante 2 h. Luego se agregaron éter dietílico y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto base (F-2) como un líquido de color marrón claro.

15

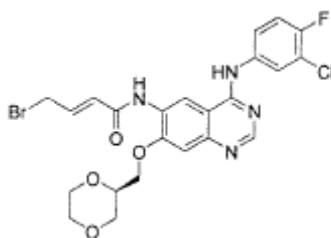
(S)-(1,4-dioxan-2-il)metanol (F-3)



Se agregó (R)-2-((2-bromoetoxi)metil) oxirano (F-2) (5.5 g, 41 mmol) a una solución acuosa de NaOH (4.09 g, 102 mmol, 40 mL) a r.t. La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla resultante se saturó mediante la adición de K_2CO_3 sólido, y se extrajo con DCM (6 X 40 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con EtOAc/éter de petróleo (2: 1~3: 1) para dar el compuesto base (F-3) como un líquido transparente.

20

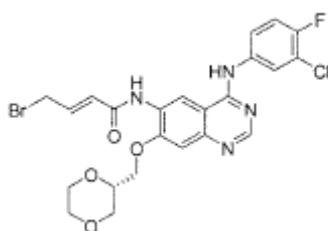
(R,E)-N-(7-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-bromobut-2-enamida (intermedio F)



El intermedio F se preparó usando el mismo procedimiento que el intermedio A reemplazando el metanol con F- 3. MS-ESI (m/z): 551 (M + 1)⁺.

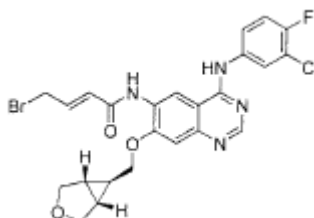
Intermedio G

- 5 (S,E)-N-(7-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)quinazolin-6-il)-4-bromobut-2-enamida (intermedio G)

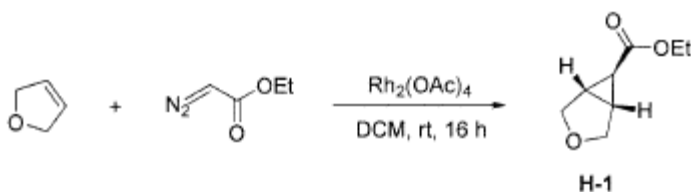


El intermedio G se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el intermedio F reemplazando el (R)- 2-(clorometil)oxirano con (S)-2-(clorometil)oxirano.

- 10 Intermedio H

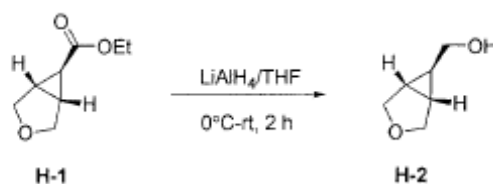


(1R,5S,6R)-etil 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato (H-1)



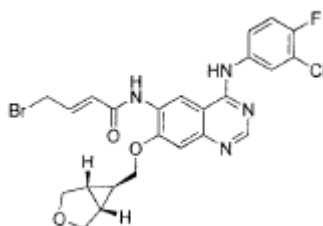
- 15 A una solución de 2,5-dihidrofurano (7.00 g, 100 mmol) en DCM (100 mL) se le agregó $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (0.22 g, 0.50 mmol) en una porción. A la solución anterior se le agregó una solución de 2-diazoacetato de etilo (12.0 mL, 0.1 mol) en DCM (50 mL) gota a gota durante 2.5 h. La mezcla de reacción se agitó a r.t., durante 15 h. Luego se agregó gel de sílice (20 g) a la mezcla, después de agitar vigorosamente durante 5 minutos, la mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía instantánea en columna, se eluyó con hexanos/EtOAc (10:0~10:1) para dar el compuesto base H-1 (6.0 g).

- 20 (1R, 5S, 6s)-3-oxabicyclo [3.1.0] hexan-6-ilmetanol (H-2)



5 A una solución de H-1 (3.10 g, 20.0 mmol) en THF (40 mL) a 0 °C se le agregó una solución de LiAlH₄ en THF (15.0 mL, 2.0 M, 30.0 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a r.t. y se agitó durante 1 h. Después de volver a enfriar a 0 °C, se agregó NaSO₄·10H₂O (10 g) a la mezcla anterior en 3 porciones con precaución, la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora y se secó sobre MgSO₄. La filtración y concentración al vacío dieron el compuesto base H-2 (2.1 g).

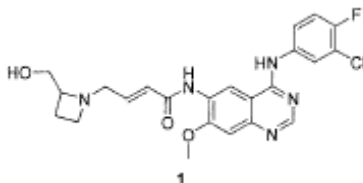
(E)-N-(7-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilmetoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-bromobut-2-enamida (intermedio H)



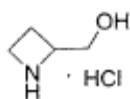
10 El intermedio H se preparó usando el mismo procedimiento que el intermedio A reemplazando el metanol con H-2.

Ejemplo 1

(E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-4-(2-(hidroximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida (1)

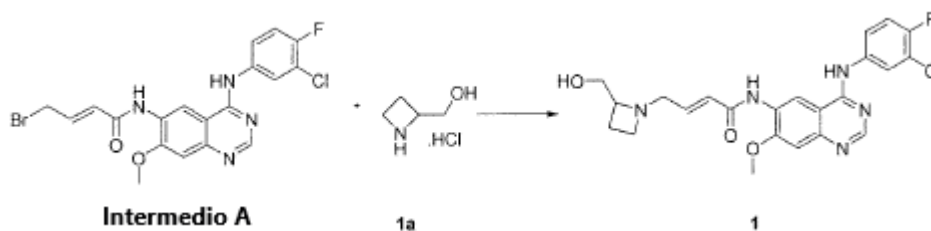


15 Clorhidrato de azetidín-2-ilmetanol (1a)



El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento que se describe en J. Med. Chem. 2008, 51, 948-956.

(E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-4-(2-(hidroximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida (1)

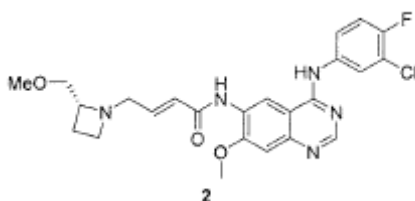


20 Una mezcla de clorhidrato de azetidín-3-ilmetanol (1a) (50 mg, 0.4 mmol), Na₂CO₃ (100 mg, 0.8 mmol) en 3 mL de DMF se agitó a r.t., durante 0.5 h, y se agregó el intermedio A (80 mg, 0.2 mmol). La mezcla se agitó a r.t. durante 1

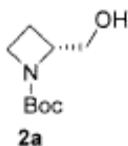
hora. La reacción se inactivó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Los extractos se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con DCM/MeOH (15: 1) para dar el compuesto base (1) 40 mg como un sólido de color amarillo. MS-ESI (m/z): 472 [M + 1]⁺.

5 Ejemplo 2

(R,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidina-1-il)but-2-enamida (2)

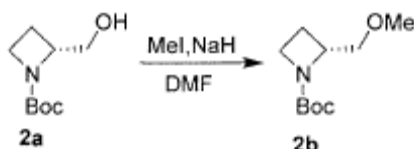


(R)-tert-butil 2-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato (2a)



- 10 El compuesto base se preparó a partir del éster de dibencilo comercial disponible del ácido D-aspártico usando el mismo procedimiento que se describe en Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 2791-2794.

(R)-tert-butil 2-(metoximetil)azetidina-1-carboxilato (2b)



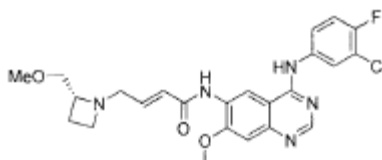
- 15 Una solución de (R)-tert-butil 2-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato (2a) (510 mg, 2.73 mmol) en 10 mL de DMF se agregó NaH (60% 218 mg, 5.46 mmol) en porciones a 0 °C, y se agitó durante 0.5 horas. Se agregó MeI (581 mg, 4.09 mmol) a la mezcla y se calentó a r.t. en 2 h. La reacción se inactivó con hielo (50 mL) y se extrajo con EtOAc (35 mL X 3). Los extractos se lavaron con salmuera (35 mL X 2), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna, se eluyó con hexanos/EtOAc (6:1) para dar 2b (260 mg) como un aceite incoloro. MS-ESI (m/z): 202 [M + 1]⁺.

- 20 Sal del ácido (R)-2-(metoximetil)azetidina trifluoroacético (2c)



A una solución de 2-(metoximetil) azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (260 mg, 1.29 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (1.5 mL). La mezcla se agitó a r.t., durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un producto bruto de 2c y se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS-ESI (m/z): 102 [M + 1]⁺.

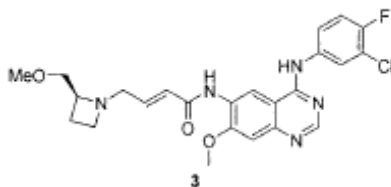
- 25 (R,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidina-1-il)but-2-enamida (2)



El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 1 reemplazando 1a con 2c. MS-ESI (m/z): 486 [M + 1]⁺.

Ejemplo 3

(S,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida (3)

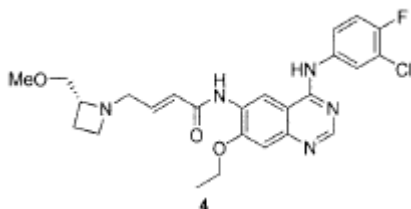


5

El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 2 reemplazando el éster dibencílico del ácido D-aspartico con el éster dibencílico del ácido L-aspartico. MS-ESI (m/z): 486 [M + 1]⁺.

Ejemplo 4

(R,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida (4)

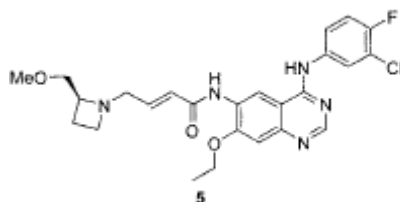


10

El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 2, reemplazando el intermedio A con el intermedio B. MS-ESI (m/z): 500 [M + H]⁺.

Ejemplo 5

(S,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida (5)



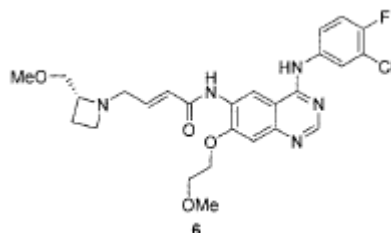
15

El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 3 reemplazando el intermedio A por el intermedio B. MS-ESI (m/z): 500 [M + H]⁺.

Ejemplo 6

(R,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida (6)

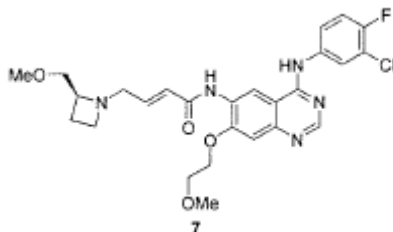
20



El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 2 reemplazando el intermedio A con el intermedio D. MS-ESI (m/z): 530 [M + H]⁺.

Ejemplo 7

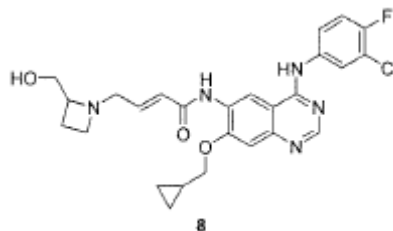
(S,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida (7)



- 5 El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 3 reemplazando el intermedio A con el intermedio D. MS-ESI (m/z): 530 [M + H]⁺.

Ejemplo 8

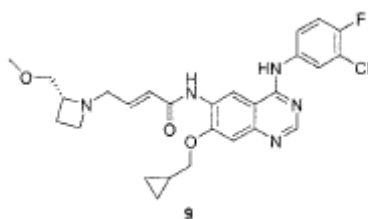
(E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(ciclopropilmetoxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(hidroximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida (8)



- 10 El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 1 reemplazando el intermedio A con el intermedio C. MS-ESI (m/z): 512 [M + H]⁺.

Ejemplo 9

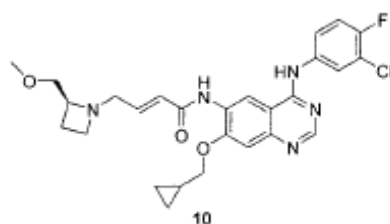
- 15 (R,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(ciclopropilmetoxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida (9)



El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 2 reemplazando el intermedio A con el intermedio C. MS-ESI (m/z): 526 [M + H]⁺.

Ejemplo 10

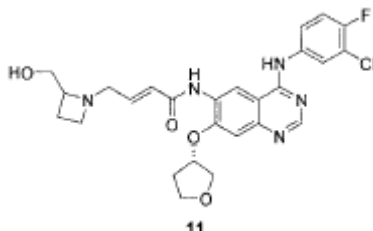
- 20 (S,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(ciclopropilmetoxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida (10)



El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 3 reemplazando el intermedio A con el intermedio C. MS-ESI (m/z): 526 [M + H]⁺.

Ejemplo 11

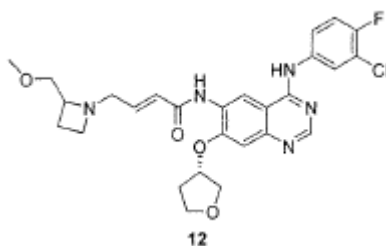
- 5 (E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(hidroximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida (11)



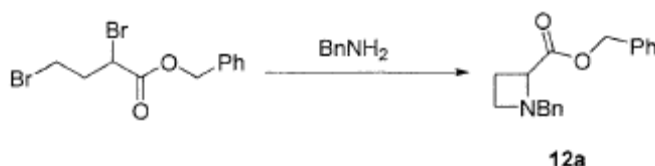
El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 1 reemplazando el intermedio A con el intermedio E. MS-ESI (m/z): 528 [M + H]⁺.

Ejemplo 12

- 10 (E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida (12)



1-bencilazetidina-2-carboxilato de bencilo (12a)



- 15 Una mezcla de 2,4-dibromobutanoato de bencilo (8.50 g, 25.2 mmol), bencilamina (4.05 g, 37.8 mmol) y K₂CO₃ (8.70 g, 63.1 mmol) en acetonitrilo (70 mL) se calentó a 85 °C, durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta se lavó con EtOAc (30 mL). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc (20: 1~10: 1) para dar el compuesto base 12a (4.0 g) como un aceite de color amarillo. MS-ESI (m/z): 282.0 [M + 1]⁺.

- 20 Ácido 1- (tert-butoxicarbonil) azetidina-2-carboxílico (12b)



- 25 Se agitó una mezcla de 12a (3.70 g, 13.2 mmol), dicarbonato de di-tert-butilo (5.70 g, 26.3 mmol) y Pd(OH)₂ (0.90 g, 6.43 mmol) en MeOH (100 mL) en atmósfera de H₂ a 50 °C, durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se trató con NaOH 2 N (40 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a baja presión. El residuo se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase líquida se acidificó con HCl 1 N, se ajustó el pH = 2 y se extrajo con DCM: i-PrOH = 4: 1 (150 mL X 3). Las

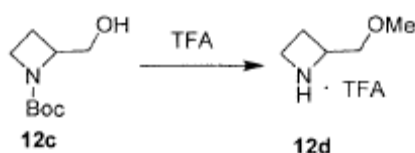
capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto base 12b (2.50 g) como un aceite incoloro. MS-ESI (m/z): 146.0 [M + 1-56]⁺.

2-(hidroximetil) azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (12c)



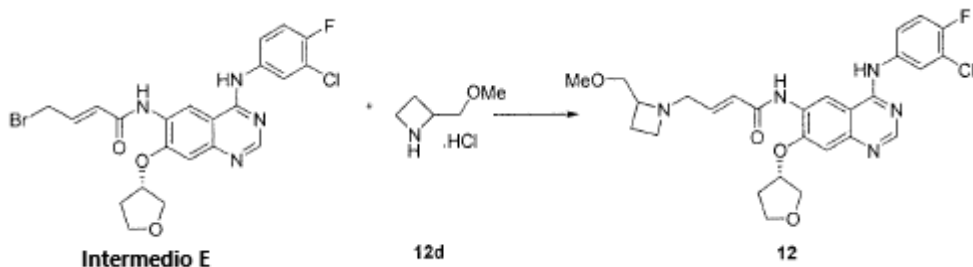
- 5 Se agregó gota a gota a una solución de 12b (1.45 g, 7.21 mmol) en THF anhidro (12 mL) complejo de borano-sulfuro de metilo (10 M, 3 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se inactivó con MeOH (10 mL), se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con agua (40 mL X 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el compuesto base 12c (1.25 g) como un aceite incoloro. MS-ESI (m/z): 132.0 [M + 1-56]⁺.

- 10 Sal de ácido trifluoroacético de 2-(metoximetil) azetidina (12d)



El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento que se describe para 2c reemplazando 2b con 12c. MS-ESI (m/z): 102 [M + H]⁺.

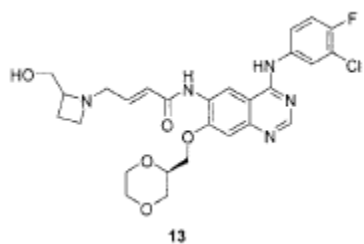
- 15 (E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidina-1-il)but-2-enamida (12)



El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 1 preparado a partir del intermedio E y 12d. MS-ESI (m/z): 542 [M + H]⁺.

Ejemplo 13

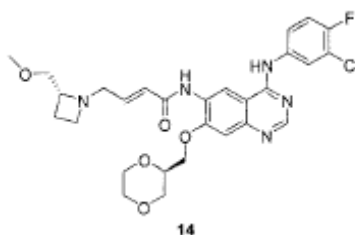
- 20 (E)-N-(7-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-(2-(hidroximetil)azetidina-1-il)but-2-enamida (13)



El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 1 reemplazando el intermedio A con el intermedio F. MS-ESI (m/z): 558 [M + H]⁺.

- 25 **Ejemplo 14**

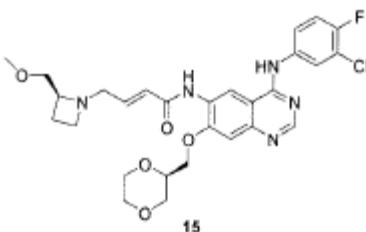
(E)-N-(7-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-((R)-2-(metoximetil) azetidín-1-il)but-2-enamida (14)



5 El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 2 reemplazando el intermedio A con el intermedio F. MS-ESI (m/z): 572 [M + H]⁺.

Ejemplo 15

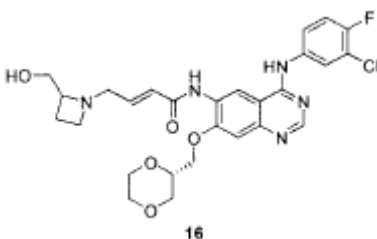
(E)-N-(7-(((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-((S)-2-(metoximetil) azetidín-1-il)but-2-enamida (15)



10 El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 3 reemplazando el intermedio A con el intermedio F. MS-ESI (m/z): 572 [M + H]⁺.

Ejemplo 16

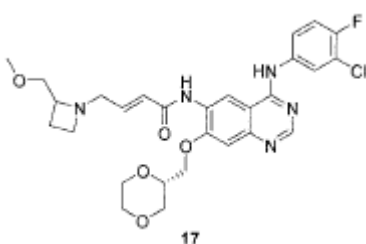
(E)-N-(7-(((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-(2-(hidroximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida (16)



15 El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 1 reemplazando el intermedio A con el intermedio G. MS-ESI (m/z): 558 [M + H]⁺.

Ejemplo 17

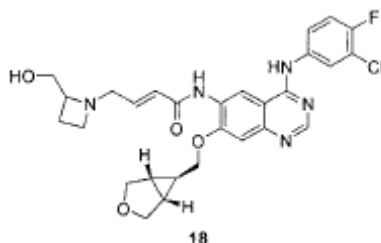
20 (E)-N-(7-(((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida (17)



El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 12 reemplazando el intermedio E con el intermedio G. MS-ESI (m/z): 572 [M + H]⁺.

Ejemplo 18

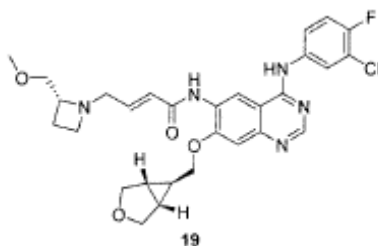
- 5 (E)-N-(7-(((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilmetoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-(hidroximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida (18)



El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 1 reemplazando el intermedio A con el intermedio H. MS-ESI (m/z): 554 [M + H]⁺.

Ejemplo 19

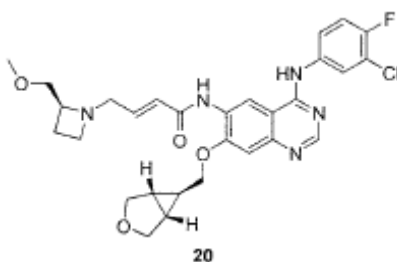
- 10 (E)-N-(7-(((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilmetoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-((R)-2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida (19)



El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 2 reemplazando el intermedio A con el intermedio H. MS-ESI (m/z): 568 [M + H]⁺.

15 Ejemplo 20

- (E)-N-(7-(((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilmetoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-((S)-2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida (20)



- 20 El compuesto base se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 3 reemplazando el intermedio A con el intermedio H. MS-ESI (m/z): 568 [M + H]⁺.

Ensayo de proliferación celular

Materiales y preparación de reactivos

El kit de prueba MTS se adquirió de Promega. El RPMI-1640, DMEM, suero bovino fetal y penicilina-estreptomycinina se compraron de Gibco. Se adquirió dimetilsulfóxido (DMSO) de Sigma.

- 25 Actividad de inhibición de la proliferación celular

- 5 Para investigar si un compuesto es capaz de inhibir la actividad de EGFR y ErbB2 en las células, se desarrolló un ensayo mecánico basado en BT474 (sobrexpresión de EGFR) y células N87 (sobrexpresión de EGFR y ErbB2). En este ensayo, la inhibición de EGFR y ErbB2 se detectó mediante la inhibición de la proliferación de células BT474 y N87. Las células BT474 se cultivaron en matraces de cultivo hasta una confluencia del 40-80% en DMEM más suero bovino fetal al 10%. Las células N87 se cultivaron en matraces de cultivo hasta una confluencia del 40-80% en RPMI-1640 más un 10% de suero fetal bovino. Las células se recogieron y se sembraron en placas sobre placas de 96 pocillos a la densidad celular deseada (BT474: 1000 células/pocillo; N87: 1000 células/pocillo). Las placas BT474 se incubaron 48 h a 37 °C, con 5% de CO₂ para adherirse. Las placas N87 se incubaron durante la noche a 37 °C, con 5% de CO₂ para adherirse. Se agregaron compuestos a las placas, las concentraciones finales de compuesto fueron 1000, 333.3, 111.1, 27.04, 12.35, 4.12, 1.37, 0.46 y 0.15 nM. Coloque las placas BT474 a 37 °C, con 5% de CO₂ durante 7 d. Coloque las placas N87 a 37 °C, con 5% de CO₂, durante 72 h. Después de eliminar el medio, se añadieron 20 µl de solución de mezcla de MTS/100 µl de medio a cada pocillo e incubaron las placas durante exactamente 2 horas. Mida la absorbancia a 490 nm y 650 nm (longitud de onda de referencia). La IC₅₀ se calculó usando GraphPad Prism 5.0.
- 10
- 15 Los compuestos seleccionados preparados como se describe anteriormente se analizaron de acuerdo con los procedimientos biológicos descritos en este documento. Los resultados se dan en la tabla 1.

Tabla 1

EJEMPLO	NOMBRE	BT474 IC ₅₀ (nM)	N87 IC ₅₀ (nM)
1	(E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)- 4-(2-(hidroximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	2.3	5.0
2	(R,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)- 4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	1.6	1.6
3	(S,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)- 4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	21.5	14.2
4	(R,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinazolin-6-il)- 4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	2.0	1.6
5	(S,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinazolin-6-il)- 4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	7.8	8.1
6	(R,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	1.4	1.9
7	(S,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	5.8	4.6
8	(E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(ciclopropilmetoxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(hidroximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	9.5	11.8
9	(R,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(ciclopropilmetoxi)quinazolin- 6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	6.6	15.5
10	(S,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(ciclopropilmetoxi)quinazolin- 6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	21.7	32.8
11	(E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(hidroximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	3.9	9.6
12	(E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	2.9	1.5
13	(E)-N-(7-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-(2-(hidroximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	2.7	13.5
14	(E)-N-(7-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-((R)-2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	2.9	1.2

15	(E)-N-(7-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-((S)-2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	25.0	11.2
16	(E)-N-(7-(((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-(2-(hidroximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	17.5	39.5
17	(E)-N-(7-(((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	4.8	5.0
18	(E)-N-(7-((1R,5S,6R)-3-oxabíciclo[3.1.0]hexan-6-ilmetoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-(2-(hidroximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	10.8	11.2
19	(E)-N-(7-((1R,5S,6R)-3-oxabíciclo[3.1.0]hexan-6-ilmetoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-((R)-2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	2.9	2.8
20	(E)-N-(7-((1R,5S,6R)-3-oxabíciclo[3.1.0]hexan-6-ilmetoxi)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-4-((S)-2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida	22.2	15.6

Estudio de tumor in vivo N87

5 Se implantaron ratones desnudos BALB/cA hembra con células tumorales NCI-N87. Las mediciones tumorales se registraron dos veces por semana. Aleatorizar a los animales a grupos (Día 0) cuando los tumores alcanzaron un tamaño promedio de 60-150 mm³. El tamaño del grupo fue de 6 ratones. El compuesto de prueba se administró p.o. una vez al día durante 21 días. Los valores de inhibición tumoral se determinaron el día 21.

10 La inhibición tumoral para los compuestos proporcionados se mostró en la figura 1 y la tabla 2. El volumen tumoral (V) se calculó de la siguiente manera: $V = 1/2 \times a \times b$, donde a y b son la longitud y el ancho del tumor, respectivamente. La tasa relativa de proliferación tumoral se calculó de la siguiente manera: $T/C (\%) = (T - T_0) / (C - C_0) \times 100$, donde T y C son el volumen tumoral del grupo compuesto de prueba y el grupo control el día 21, T₀ y C₀ son el volumen tumoral del grupo compuesto de prueba y el grupo control en el día 0.

Tabla 2 Inhibición tumoral de compuestos de prueba

Ejemplo	Dosis de (mg/kg)	Volumen tumoral promedio (mm ³)				T/C (%)	Tasa de inhibición (%)
Control vehículo	--	115.0	±3.6	1324.8	± 122.5	--	--
2	2	113.3	±44	584.4	± 71.3	39	61
2	5	117.6	±7.2	54.3	± 3.8	-54	154
4	2	105.6	±99	436.6	± 60.5	27	73
4	5	109.1	±10.1	49.7	± 5.4	-54	154
6	5	116.9	±78	176.3	± 24.2	5	95
6	10	114.8	±7.8	49.0	± 3.9	-57	157
9	5	124.1	±8.5	349.3	± 43.8	19	81
9	10	120.2	±13.0	60.3	± 6.9	-50	150
Afatinib	20	117.2	±8.3	72.9	± 7.9	-38	138
Lapatinib	320	124.4	±7.3	277.3	± 74.1	13	87

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que el compuesto es
(*R,E*)-*N*-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinazolin-6-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)but-2-enamida.
- 5 2. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
3. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 2, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico para su uso en el tratamiento, mejora o prevención de una afección que responde a la inhibición de la familia ErbB de los receptores quinasa
- 10 en la que la condición se selecciona de cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de riñón, cáncer de piel, cáncer de páncreas, leucemias, linfomas, cáncer de esófago, cáncer de útero o cáncer de próstata.
4. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno de proliferación celular.

15

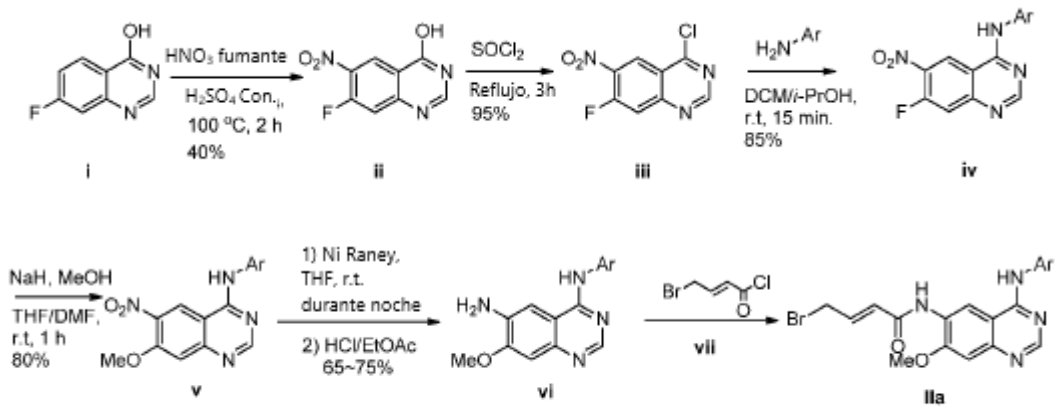


FIG. 1

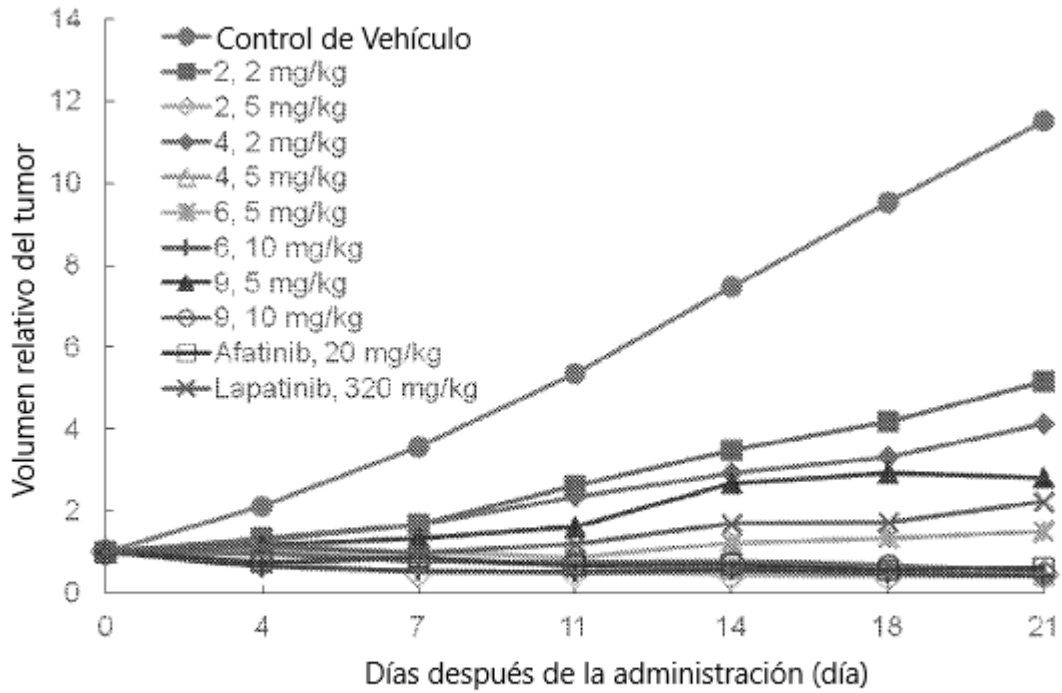


FIG. 2