

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 930**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06709888 .9**
96 Fecha de presentación: **24.02.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1856095**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2007**

54 Título: **DERIVADOS DE QUINAZOLINA COMO INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA.**

30 Prioridad:
26.02.2005 GB 0504018
31.03.2005 GB 0506657
25.11.2005 GB 0524001

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.12.2011

73 Titular/es:
AstraZeneca AB
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:
HALSALL, Christopher Thomas;
HENNEQUIN, Laurent Francois Andre;
PLOWRIGHT, Alleyn Thomas;
STOREY, Richard y
LENNON, Kieran

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 369 930 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 como inhibidores de tirosina quinasa

La invención se refiere a ciertos nuevos derivados de quinazolina, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen actividad antitumoral y, de acuerdo con esto, son útiles en métodos de tratamiento del cuerpo de un ser humano o un animal. La invención también trata de procedimientos para la fabricación de dichos derivados de quinazolina, de composiciones farmacéuticas que los contienen y de su uso en métodos terapéuticos, por ejemplo en la fabricación de medicamentos para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades de tumores sólidos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Las células eucariotas están continuamente respondiendo a muchas señales extracelulares diversas que permiten la comunicación entre células dentro de un organismo. Estas señales regulan una amplia variedad de respuestas físicas en la célula, que incluyen la proliferación, la diferenciación, la apoptosis y la motilidad. Las señales extracelulares toman la forma de una variedad diversa de factores solubles, que incluyen factores de crecimiento, así como factores paracrinos y endocrinos. Mediante la unión a receptores transmembrana específicos, estos ligandos integran la señal extracelular con las vías de señalización intracelular, transduciendo por tanto la señal a través de la membrana plasmática y permitiendo a la célula individual responder a sus señales extracelulares. Muchos de estos procesos de transducción de señales utilizan el proceso reversible de la fosforilación de proteínas que están implicadas en la estimulación de estas diversas respuestas celulares. El estado de fosforilación de las proteínas diana es regulado por quinasas y fosfatasa específicas que son responsables de la regulación de aproximadamente un tercio de todas las proteínas codificadas por el genoma de los mamíferos. Como la fosforilación es un mecanismo regulador tan importante en el proceso de transducción de señales, no es sorprendente por tanto que las aberraciones en estas vías intracelulares den como resultado un crecimiento y diferenciación celular anormales, y por tanto estimulen la transformación celular (revisado en Cohen et al., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 1999, 3, 459-465).

Se ha demostrado ampliamente que varias de estas tirosina quinasas mutan a formas constitutivamente activas y/o cuando son sobreexpresadas dan como resultado la transformación de diversas células humanas. Estas formas mutadas y sobreexpresadas de la quinasa están presentes en una gran proporción de tumores humanos (revisado en Kolibaba et al., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 133, F217-F248). Como las tirosina quinasas desempeñan papeles fundamentales en la proliferación y la diferenciación de diversos tejidos, se ha centrado mucho la atención sobre estas enzimas en el desarrollo de nuevas terapias anticancerosas. Esta familia de enzimas se divide en dos grupos - tirosina quinasas receptoras y no receptoras, por ejemplo los receptores de EGF y la familia SRC, respectivamente. A partir de los resultados de un gran número de estudios, que incluyen el Proyecto Genoma Humano, se han identificado aproximadamente 90 tirosina quinasas en el genoma humano, de las cuales 58 son del tipo receptor y 32 son del tipo no receptor. Éstas pueden dividirse en 20 subfamilias de tirosina quinasas receptoras y 10 no receptoras (Robinson et al., *Oncogene*, 2000, 19, 5548-5557).

Las tirosina quinasas receptoras son de particular importancia en la transmisión de señales mitógenas que inician la replicación celular. Estas grandes glicoproteínas, que atraviesan la membrana plasmática de la célula, poseen un dominio de unión extracelular para sus ligandos específicos (tales como el factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) para el Receptor de EGF). La unión del ligando da como resultado la activación de la actividad enzimática de las quinasas receptoras que se codifica por la porción intracelular del receptor. Esta actividad fosforila aminoácidos de tirosina claves en proteínas diana, dando como resultado la transducción de señales proliferativas a través de la membrana plasmática de la célula.

Se sabe que la familia erbB de tirosina quinasas receptoras, que incluye EGFR, erbB2, erbB3 y erbB4, están implicadas frecuentemente en la conducción de la proliferación y supervivencia de células tumorales (revisado en Ola-iloye et al., *EMBO J.*, 2000, 19, 3159). Un mecanismo mediante el cual esto puede lograrse es mediante la sobreexpresión del receptor a nivel de la proteína, generalmente como resultado de la amplificación de genes. Esto se ha observado en muchos cánceres humanos comunes (revisado en Klapper et al., *Adv. Cancer Res.*, 2000, 77, 25) tal como el cáncer de mama (Sainsbury et al., *Brit. J. Cancer*, 1988, 58, 458; Guerin et al., *Oncogene Res.*, 1988, 3, 21; Slamon et al., *Science*, 1989, 244, 707; Klijn et al., *Breast Cancer Res. Treat.*, 1994, 29, 73, y revisado en Salomon et al., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 1995, 19, 183), cánceres de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) incluyendo adenocarcinomas (Cerny et al., *Brit. J. Cancer*, 1986, 54, 265; Reubi et al., *Int. J. Cancer*, 1990, 45, 269; Rusch et al., *Cancer Research*, 1993, 53, 2379; Brabender et al., *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1850), así como otros cánceres de pulmón (Hendler et al., *Cancer Cells*, 1989, 7, 347; Ohsaki et al., *Oncol. Rep.*, 2000, 7, 603), cáncer de vejiga (Neal et al. *Lancet*, 1985, 366; Chow et al., *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1957, Zhau et al., *Mol. Carcinog.*, 3, 254), cáncer esofágico (Mukaida et al., *Cancer*, 1991, 68, 142), cáncer gastrointestinal, tal como cáncer de colon, rectal o de estómago (Bolen et al., *Oncogene Res.*, 1987, 1, 149; Kapitanovic et al., *Gastroenterology*, 2000, 112, 1103; Ross et al., *Cancer Invest.*, 2001, 19, 554), cáncer de próstata (Visakorpi et al., *Histochem. J.*, 1992, 24, 481; Kumar et al., 2000, 32, 73; Scher et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, 92, 1866), leucemia (Konaka et al., *Cell*, 1984, 37, 1035, Martin-Subero et al., *Cancer Genet Cytogenet.*, 2001, 127, 174), cáncer de ovario (Hellstrom et al., *Cancer Res.*, 2001, 61, 2420), cabeza y cuello (Shiga et al., *Head Neck*, 2000, 22, 599) o pancreático (Ovotny et al., *Neoplasia*, 2001, 48, 188). A medida que más tejidos tumorales humanos se vayan ensayando en cuanto a la

expresión de la familia erbB de tirosina quinasas receptoras, se espera que su extendida prevalencia e importancia aumente en el futuro.

Como consecuencia de la desregulación de uno o más de estos receptores, está ampliamente extendida la creencia de que muchos tumores se hacen clínicamente más agresivos y por tanto se correlacionan con una prognosis más pesimista para el paciente (Brabender et al., *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1850; Ross et al., *Cancer Investigation*, 2001, 19, 554, Yu et al., *Bioessays*, 2000, 22,7, 673).

Además de estos hallazgos clínicos, una abundante información preclínica sugiere que la familia erbB de tirosina quinasas receptoras está implicada en la transformación celular. Esto incluye las observaciones de que muchas líneas celulares tumorales sobreexpresan uno o más de los receptores erbB, y que el EGFR o erbB2, cuando se transfectan en células no tumorales, tienen la capacidad de transformar estas células. Este potencial tumorigénico se ha verificado además, ya que ratones transgénicos que sobreexpresan erbB2 desarrollan espontáneamente tumores en la glándula mamaria. Además de esto, varios estudios preclínicos han demostrado que se pueden inducir efectos antiproliferativos eliminando una o más actividades de la erbB mediante inhibidores de moléculas pequeñas, negativos dominantes o anticuerpos inhibidores (revisado en Mendelsohn et al., *Oncogene*, 2000, 19, 6550). Por lo tanto, se ha reconocido que los inhibidores de estas tirosina quinasas receptoras deberían tener valor como un inhibidor selectivo de la proliferación de células cancerosas de mamíferos (Yaish et al. *Science*, 1988, 242, 933, Kolibaba et al, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi et al., 2000, *Oncogene*, 19, 5690-5701; Mendelsohn et al., 2000, *Oncogene*, 19, 6550-6565).

Los inhibidores de tirosina quinasa EGFR de molécula pequeña, Iressa (también conocido como gefitinib, y ZD1834) y Tarceva (también conocido como erlotinib) han sido aprobados para el uso en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas. Además, los hallazgos que usan anticuerpos inhibitorios hacia EGFR y erbB2 (c-225 y trastuzumab respectivamente) han demostrado ser beneficiosos en la clínica para el tratamiento de tumores sólidos seleccionados (revisado en Mendelsohn et al, 2000, *Oncogene*, 19, 6550-6565).

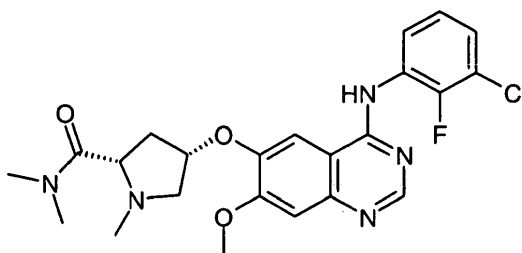
Recientemente, se han descubierto mutaciones en el bolsillo de unión a ATP del dominio catalítico intracelular del receptor de EGF en ciertos subgrupos de cánceres pulmonares de células no pequeñas (NSCLC). La presencia de mutaciones en el receptor parece correlacionarse con la respuesta a inhibidores de tirosina quinasa EGFR tales como gefitinib (Lynch et al., *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-2139; Paez et al., *Science* 2004; 304: 1497-1500), aunque se está haciendo evidente que no es probable que los beneficios clínicos de compuestos tales como gefitinib y erlotinib estén mediados solo por mutaciones de EGFR. Se ha demostrado que la estimulación del ligando da como resultado un patrón de fosforilación diferente en receptores mutados en comparación con el observado en receptores silvestres y se cree que los receptores de EGF mutantes transducen selectivamente señales de supervivencia de las que se hacen dependientes los NSCLC. La inhibición de esas señales por compuestos tales como gefitinib puede contribuir a la eficacia de tales fármacos (Sordella et al., *Science* 2004; 305: 1163-1167). De acuerdo con esto, la inhibición de la tirosina quinasa de EGF en receptores tanto silvestres como mutados es un objetivo importante que se esperaría que proporcionara un efecto anticanceroso.

Se ha detectado una amplificación y/o actividad de miembros de las tirosina quinasas receptoras erbB, y por tanto se ha sugerido que juegan un papel en varios trastornos proliferativos no malignos tales como psoriasis (Ben-Bassat, *Curr. Pharm. Des.*, 2000, 6, 933; Elder et al., *Science*, 1989, 243, 811), hiperplasia prostática benigna (BPH) (Kumar et al., *Int. Urol. Nephrol.*, 2000, 32, 73), aterosclerosis y reestenosis (Bokemeyer et al., *Kidney Int.*, 2000, 58, 549). Se espera, por consiguiente, que los inhibidores de las tirosina quinasas receptoras de tipo erbB serán útiles en el tratamiento de estos y otros trastornos no malignos de proliferación celular excesiva.

Además, la inhibición de las tirosina quinasas receptoras de tipo erbB, tales como la tirosina quinasa EGFR, puede ser útil en el tratamiento de enfermedades o afecciones de las vías respiratorias, que incluyen, por ejemplo, la enfermedad inflamatoria y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (J.-H. Kim et al. *Chest* 2004, 126, 888, K. Takeyama et al. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1999, 96, 3081 y P.-R Burgel et al., *Thorax* 2004, 59).

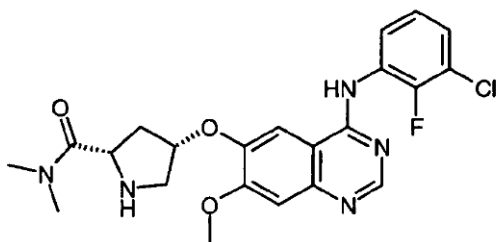
Las solicitudes de patentes con números de publicación WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034, WO 97/30035, WO 97/38994, WO 98/13354, WO 00/55141, WO 00/56720, WO 02/41882, WO 03/82290, EP 566 226 y EP 837 063 describen que ciertos derivados de quinazolina que albergan un sustituyente anilino en la posición 4 y un sustituyente en la posición 6 y/o 7 poseen actividad inhibidora de tirosina quinasas receptoras.

La solicitud de patente con número de publicación WO 03/082831 describe compuestos de 4-(2,3-dihalogenoanilino)quinazolina sustituidos en la posición 6 con un grupo heterocicliloxi o heterociclilalcoxi que son inhibidores de erbB, en particular de la tirosina quinasa EGFR. El documento WO 03/082831 describe como Ejemplo 25 el compuesto:

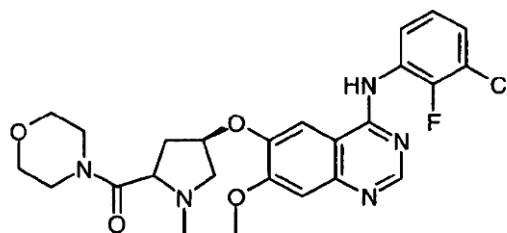


y ciertos estereoisómeros del mismo en el Ejemplo 46.

El documento WO 03/082831 también describe, como Ejemplos 24 y 47, los compuestos:



Ejemplo 24



Ejemplo 47

5 Sigue habiendo, sin embargo, la necesidad de encontrar compuestos adicionales con buena actividad in vivo junto con características farmacológicas mejoradas en comparación con los inhibidores de tirosina quinasas erbB conocidos, particularmente compuestos que sean inhibidores selectivos de la tirosina quinasa EGFR. Por ejemplo, existe la necesidad de nuevos compuestos con características ventajosas y/o mejoradas en, pero sin limitación, por ejemplo, (i) las propiedades físicas; (ii) propiedades de DMPK favorables, tales como alta biodisponibilidad y/o semivida ventajosa y/o volumen de distribución ventajoso y/o alta absorción; (iii) factores que disminuyen el riesgo de interacciones clínicas fármaco-fármaco (por ejemplo, inhibición o inducción de la enzima citocromo P450); y (iv) compuestos con un riesgo reducido de prolongación del intervalo QT en pacientes, por ejemplo compuestos que son inactivos o débilmente activos en un ensayo de HERG.

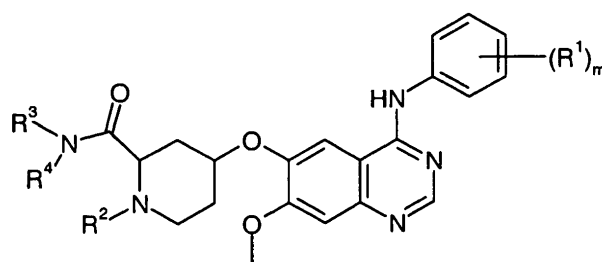
15 Se ha descubierto sorprendentemente que ciertos compuestos de 4-halogenoanilinoquinazolina que portan ciertos grupos piperidin-4-iloxi sustituidos en carbonos en C6 en el anillo de quinazolina, exhiben una combinación de propiedades favorables, tales como las descritas anteriormente en la presente memoria, por ejemplo una actividad elevada in vivo con buenas propiedades de DMPK, que incluyen una biodisponibilidad elevada y una buena absorción.

20 Sin el deseo de sugerir que los compuestos descritos en la presente invención poseen actividad farmacológica sólo en virtud de un efecto sobre un único proceso biológico, se cree que los compuestos proporcionan un efecto antitumoral por medio de la inhibición de una o más tirosina quinasas receptoras de la familia erbB que están implicadas en las etapas de transducción de señales que conducen a la proliferación de células tumorales. En particular, se cree que los compuestos de la presente invención proporcionan un efecto antitumoral por medio de la inhibición selectiva de la tirosina quinasa EGFR.

25 Las referencias a receptores erbB, particularmente EGFR, usadas en la presente memoria están destinadas a incluir receptores tanto silvestres como mutados, a no ser que se indique específicamente de otra manera. El término "mutación" incluye, pero sin limitación, deleciones o sustituciones de nucleótidos en el marco de lectura en uno o más de los exones que codifican receptores tales como EGFR.

30 En general, los compuestos de la presente invención poseen una actividad inhibidora potente hacia la familia de tirosina quinasas receptoras erbB, en particular mediante la inhibición de las tirosina quinasas EGFR, a la vez que poseen una actividad inhibidora menos potente hacia otras quinasas. Los compuestos de la presente invención poseen una potencia sustancialmente mejor hacia la tirosina quinasa EGFR que hacia la tirosina quinasa erbB2. Por lo tanto, puede ser posible administrar un compuesto según la presente invención a una dosis que sea suficiente para inhibir la tirosina quinasa EGFR, a la vez que no tenga un efecto significativo sobre erbB2 u otras tirosina quinasas. La inhibición selectiva proporcionada por los compuestos según la presente invención puede proporcionar tratamientos para afecciones mediadas por la tirosina quinasa EGFR, mientras que, por ejemplo, se reducen los efectos secundarios indeseables que pueden estar asociados a la inhibición de otras tirosina quinasas.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un derivado de quinazolina de la fórmula I:



I

en la que:

m es 1, 2 ó 3;

cada R¹, que puede ser igual o diferente, es halógeno;

5 **R²** se selecciona de hidrógeno y alquilo (1-4C);

R³ es hidrógeno; y

R⁴ se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-4);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una realización de la invención, **m** es 1, 2 ó 3; cada **R¹**, que puede ser igual o diferente, es halógeno; **R²** es alquilo (1-4C); **R³** es hidrógeno; y **R⁴** se selecciona de hidrógeno y alquilo (1-4C); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, **m** es 1, 2 ó 3 y cada **R¹**, que puede ser igual o diferente, se selecciona de fluoro, cloro y bromo.

En otra realización, **m** es 2 ó 3, un **R¹** es fluoro y el otro **R¹** se selecciona de fluoro, cloro y bromo.

15 En otra realización, el grupo anilino en la posición 4 del anillo de quinazolinona de la fórmula I se selecciona de 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-cloro-5-fluoroanilino, 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2,6-difluoroanilino y 3-cloro-2,4-difluoroanilino.

En una realización adicional, el grupo anilino en la posición 4 del anillo de quinazolinona de la fórmula I es 3-cloro-2-fluoroanilino.

20 En una realización adicional, el grupo anilino en la posición 4 del anillo de quinazolinona de la fórmula I es 3-bromo-2-fluoroanilino.

En una realización adicional, el grupo anilino en la posición 4 del anillo de quinazolinona de la fórmula I es 3-cloro-4-fluoroanilino.

En una realización adicional, **R²** es alquilo (1-4C).

En una realización adicional, **R²** es hidrógeno.

25 En una realización adicional, **R²** es alquilo (1-3C).

En una realización adicional, **R²** se selecciona de metilo, etilo e isopropilo.

En una realización adicional, **R²** se selecciona de hidrógeno y metilo.

En una realización adicional, **R²** es metilo.

30 En una realización adicional, al menos uno de **R²** y **R⁴** es alquilo (1-4C), por ejemplo **R²** es hidrógeno y **R⁴** es metilo, o **R²** es metilo y **R⁴** es hidrógeno.

En una realización adicional, **R⁴** se selecciona de hidrógeno y alquilo (1-3C), por ejemplo **R⁴** se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo, más en particular, **R⁴** es metilo o **R⁴** es hidrógeno.

En una realización adicional, **R⁴** es alquilo (1-3C), por ejemplo **R⁴** se selecciona de metilo, etilo e isopropilo.

En una realización adicional, **R³** y **R⁴** son ambos hidrógeno.

En una realización adicional, R^2 es metilo y R^4 se selecciona de hidrógeno y alquilo (1-3C), por ejemplo R^2 es metilo y R^4 se selecciona de hidrógeno, metilo y etilo. En una realización adicional, R^2 y R^4 son ambos metilo. En otra realización adicional, R^2 es metilo y R^4 es hidrógeno.

En una realización adicional, R^2 es metilo o hidrógeno y R^4 es metilo.

5 En una realización adicional, se proporciona un derivado de quinazolina de la fórmula I en la que:

m es 1 ó 2;

R^1 se selecciona de fluoro, cloro y bromo;

R^2 se selecciona de metilo, etilo e isopropilo;

R^3 es hidrógeno; y

10 R^4 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo (en particular, R^4 es hidrógeno o metilo);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización adicional, se proporciona un derivado de quinazolina de la fórmula I en la que:

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno;

15 R^4 se selecciona de hidrógeno y metilo; y

el grupo anilino en la posición 4 del anillo de quinazolina de la fórmula I se selecciona de 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-cloro-4-fluoroanilino y 3-bromo-2-fluoroanilino (en particular, el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización adicional, se proporciona un derivado de quinazolina de la fórmula I en la que:

20 R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo; y

25 en la que el grupo anilino en la posición 4 del anillo de quinazolina de la fórmula I se selecciona de 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-cloro-4-fluoroanilino y 3-bromo-2-fluoroanilino (en particular, el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización adicional, se proporciona un derivado de quinazolina de la fórmula I en la que:

R^2 es metilo;

R^3 y R^4 son ambos hidrógeno; y

30 en la que el grupo anilino en la posición 4 del anillo de quinazolina de la fórmula I se selecciona de 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-cloro-4-fluoroanilino y 3-bromo-2-fluoroanilino (en particular, el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización adicional, se proporciona un derivado de quinazolina de la fórmula I en la que:

35 R^4 es metilo y R^2 es hidrógeno, o

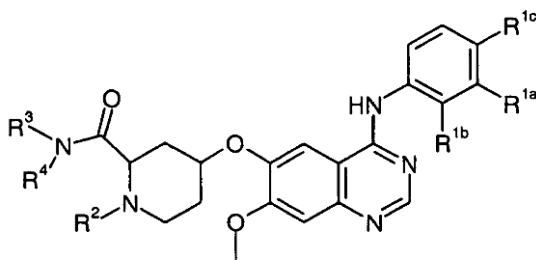
R^4 es hidrógeno y R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno; y

el grupo anilino en la posición 4 del anillo de quinazolina de la fórmula I se selecciona de 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-cloro-4-fluoroanilino y 3-bromo-2-fluoroanilino (en particular, el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino);

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un derivado de quinazolina particular de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Ia:



Ia

donde

R^{1a} es cloro o bromo;

5 R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es fluoro; o

R^{1c} es hidrógeno y R^{1b} es fluoro; y

R^2 , R^3 y R^4 tienen cualquiera de los valores mencionados anteriormente en la presente memoria en relación al compuesto de fórmula I;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Una realización adicional es un compuesto de la fórmula Ia en la que:

R^{1a} es cloro o bromo;

R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es fluoro; o

R^{1c} es hidrógeno y R^{1b} es fluoro;

15 R^2 se selecciona de hidrógeno y alquilo (1-3C) (por ejemplo, R^2 es alquilo (1-3C), en particular metilo, o R^2 es hidrógeno); y

R^3 es hidrógeno;

R^4 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo (en particular, R^4 es hidrógeno o metilo);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional es un compuesto de la fórmula Ia en la que:

20 R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo; y

en la que el grupo anilino en la posición 4 del anillo de quinazolina de la fórmula Ia se selecciona de 3-cloro-2-fluoroanilino y 3-bromo-2-fluoroanilino (en particular, el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino);

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional es un compuesto de la fórmula Ia en la que:

R^2 es metilo;

R^3 y R^4 son ambos hidrógeno; y

30 en la que el grupo anilino en la posición 4 del anillo de quinazolina de la fórmula Ia se selecciona de 3-cloro-2-fluoroanilino y 3-bromo-2-fluoroanilino (en particular, el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional es un compuesto de la fórmula **1a** en la que:

R^2 es hidrógeno;

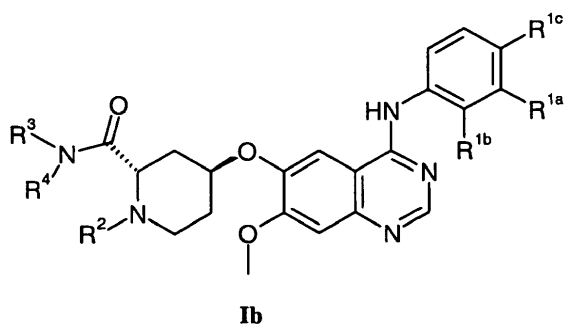
R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo; y

5 en la que el grupo anilino en la posición 4 del anillo de quinazolina de la fórmula **1a** se selecciona de 3-cloro-2-fluoroanilino y 3-bromo-2-fluoroanilino (en particular, el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro derivado de quinazolina particular de la fórmula **I** es un compuesto de la fórmula **1b**:



10 en la que:

R^{1a} es cloro o bromo;

R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es fluoro; o

R^{1c} es hidrógeno y R^{1b} es fluoro;

15 R^2 es hidrógeno o alquilo (1-3C) (por ejemplo, R^2 es alquilo (1-3C), en particular metilo, o de manera alternativa R^2 es hidrógeno);

R^3 es hidrógeno; y

R^4 es hidrógeno o metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En esta realización, de manera adecuada R^2 y R^4 no son ambos hidrógeno. Por ejemplo, R^2 es hidrógeno y R^4 es metilo, o R^2 es metilo y R^4 es hidrógeno.

Un compuesto particular de la fórmula **1b** es uno en el que:

R^{1a} es cloro o bromo (en particular, R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

25 R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 es hidrógeno o metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto particular de la fórmula **1b** es uno en el que:

30 R^{1a} es cloro o bromo (en particular, R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

R^2 es metilo; y

R^3 y R^4 son ambos hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto particular de la fórmula **1b** es uno en el que:

5 R^{18} es cloro o bromo (en particular, R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

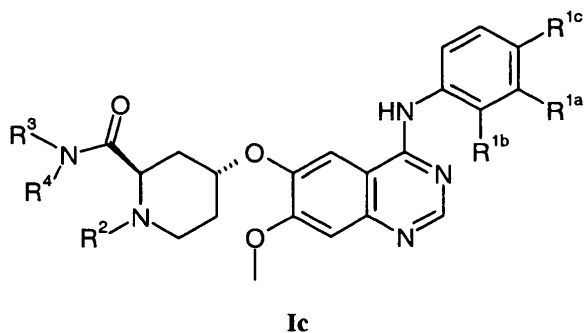
R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno; y

10 R^4 es metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro derivado de quinazolina particular de la fórmula I es un compuesto de la fórmula **1c**:



en la que:

15 R^{1c} es cloro o bromo;

R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es fluoro; o

R^{1c} es hidrógeno y R^{1b} es fluoro;

R^2 es hidrógeno o alquilo (1-3C) (por ejemplo, R^2 es alquilo (1-3C), en particular metilo, o de manera alternativa R^2 es hidrógeno);

20 R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidrógeno o metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En esta realización, de manera adecuada R^2 y R^4 no son ambos hidrógeno. Por ejemplo, R^2 es hidrógeno y R^4 es metilo, o R^2 es metilo y R^4 es hidrógeno.

25 Un compuesto particular de la fórmula **1c** es uno en el que:

R^{1a} es cloro o bromo (en particular, R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

R^2 es metilo;

30 R^3 es hidrógeno; y

R^4 es hidrógeno o metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto particular de la fórmula 1c es uno en el que:

- 5 R^{1a} es cloro o bromo (en particular, R^{1a} es cloro);
 R^{1b} es fluoro;
 R^{1c} es hidrógeno;
 R^2 es metilo;
 R^3 es hidrógeno; y
 R^4 es metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Otro compuesto particular de la fórmula 1c es uno en el que:

- R^{1a} es cloro o bromo (en particular, R^{1a} es cloro);
 R^{1b} es fluoro;
 R^{1c} es hidrógeno;
 R^2 es metilo; y

- 15 R^3 y R^4 son ambos hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

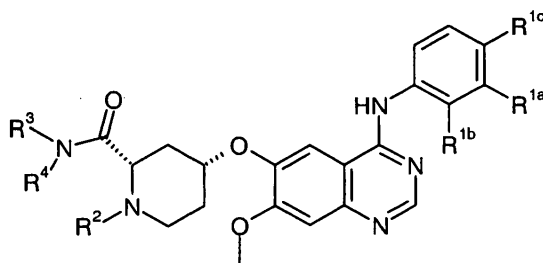
Otro compuesto particular de la fórmula 1c es uno en el que:

- 20 R^{1a} es cloro o bromo (en particular, R^{1a} es cloro);
 R^{1b} es fluoro;
 R^{1c} es hidrógeno;
 R^2 es hidrógeno;
 R^3 es hidrógeno; y
 R^4 es metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 Los compuestos de la fórmula 1c exhiben propiedades favorables, que incluyen una potencia in vivo elevada junto con buenas propiedades de DMPK, tales como una absorción elevada y/o una excreción baja.

Otro derivado de quinazolina particular de la fórmula 1 es un compuesto de la fórmula 1d:



1d

en la que:

- 30 R^{1a} es cloro o bromo;
 R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es fluoro; o

R^{1c} es hidrógeno y R^{1b} es fluoro;

R^2 es hidrógeno o alquilo (1-3C) (por ejemplo, R^2 es alquilo (1-3C), en particular metilo, o de manera alternativa R^2 es hidrógeno);

R^3 es hidrógeno;

5 R^4 es hidrógeno o metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En esta realización, de manera adecuada R^2 y R^4 no son ambos hidrógeno. Por ejemplo, R^2 es hidrógeno y R^4 es metilo, o R^2 es metilo y R^4 es hidrógeno.

Un compuesto particular de la fórmula **Id** es uno en el que:

10 R^{1a} es cloro o bromo (en particular, R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno; y

15 R^4 es hidrógeno o metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto particular de la fórmula **Id** es uno en el que:

R^{1a} es cloro o bromo (en particular, R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

20 R^{1c} es hidrógeno;

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 es metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Otro compuesto particular de la fórmula **Id** es uno en el que:

R^{1a} es cloro o bromo (en particular, R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

R^2 es metilo; y

30 R^3 y R^4 son ambos hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto particular de la fórmula **Id** es uno en el que:

R^{1a} es cloro o bromo (en particular, R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

35 R^{1c} es hidrógeno;

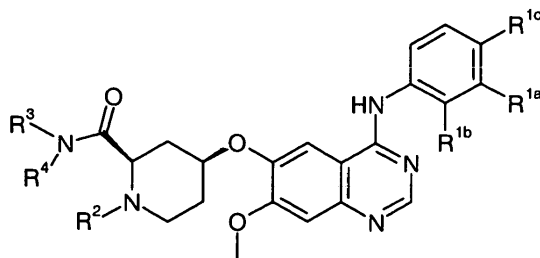
R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno; y

R⁴ es metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro derivado de quinazolina particular de la fórmula I es un compuesto de la fórmula **1e**:



1e

5 en la que:

R^{1a} es cloro o bromo;

R^{1b} es hidrógeno y **R^{1c}** es fluoro; o

R^{1c} es hidrógeno y **R^{1b}** es fluoro;

10 **R²** es hidrógeno o alquilo (1-3C) (por ejemplo, **R²** es alquilo (1-3C), en particular metilo, o de manera alternativa **R²** es hidrógeno);

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En esta realización, de manera adecuada **R²** y **R⁴** no son ambos hidrógeno. Por ejemplo, **R²** es hidrógeno y **R⁴** es metilo, o **R²** es metilo y **R⁴** es hidrógeno.

Un compuesto particular de la fórmula **1e** es uno en el que:

R^{1a} es cloro o bromo (en particular, **R^{1a}** es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

20 **R²** es metilo;

R³ es hidrógeno; y

R⁴ es hidrógeno o metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto particular de la fórmula **1e** es uno en el que:

25 **R^{1a}** es cloro o bromo (en particular, **R^{1a}** es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

R² es metilo;

R³ es hidrógeno; y

30 **R⁴** es metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto particular de la fórmula **le** es uno en el que:

R^{1a} es cloro o bromo (en particular, **R^{1a}** es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

5 **R²** es metilo; y

R³ y **R⁴** son ambos hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto particular de la fórmula **le** es uno en el que:

R^{1a} es cloro o bromo (en particular, **R^{1a}** es cloro);

10 **R^{1b}** es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno; y

R⁴ es metilo;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular de la invención es el derivado de quinazolina de la fórmula I seleccionado de:

(2S,4S)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida;

(2R,4R)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida;

(2S,4S)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxamida;

20 (2R,4R)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxamida;

(2R,4R)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N-metilpiperidin-2-carboxamida;

(2S,4R)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida; y

(2R,4S)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Se debe entender que ciertos compuestos de la fórmula I pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se debe entender que la invención incluye todas estas formas solvatadas que poseen un efecto inhibidor sobre una tirosina quinasa receptora erbB, tal como una actividad antiproliferativa.

30 También se debe entender que ciertos compuestos de la fórmula I pueden exhibir polimorfismo, y que la invención incluye todas estas formas que poseen un efecto inhibidor sobre una tirosina quinasa receptora erbB, tal como actividad antiproliferativa.

También se debe entender que la invención se refiere a todas las formas tautoméricas de los compuestos de la Fórmula I que exhiben un efecto inhibidor sobre una tirosina quinasa receptora erbB, tal como actividad antiproliferativa.

35 Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I es, por ejemplo, una sal de adición de ácidos de un compuesto de la Fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácidos con un ácido inorgánico u orgánico. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido trifluoroacético, cítrico, maleico, tartárico, fumárico, metanosulfónico o 4-toluenosulfónico. Una sal particular de un compuesto de fórmula I es una sal formada con ácido maleico (ácido cis-butenodioico). En una realización particular, se proporciona una sal de dimaleato de un compuesto de fórmula I. Más en particular, una sal de 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida (y los estereoisómeros de la misma, tales como los isómeros (2R,4R), (2S,4S), (2S,4R) y (2R,4S)) con ácido maleico (en particular, la sal de dimaleato, por ejemplo el dimaleato de (2R,4R) 4-({4-

[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida) exhibe propiedades favorables en comparación con la forma de base libre del compuesto, por ejemplo una o más de:

(i) características de disolución mejoradas, tal como una velocidad de disolución intrínseca elevada;

(ii) biodisponibilidad elevada; y/o

5 (iii) variabilidad reducida en la exposición tras la administración oral.

La sal puede ser amorfa, semi-cristalina o cristalina. En una realización particular, la sal es cristalina. El término "cristalino" usado en la presente memoria se refiere a un derivado de quinazolina de la fórmula I que es muy cristalino, tal como más de alrededor del 60%, de manera adecuada más de alrededor del 80%, por ejemplo más de alrededor del 90%, más en particular más de alrededor del 95% cristalino, y aún más en particular más de alrededor del 98% cristalino. El grado de cristalinidad se puede determinar mediante el uso de métodos habituales, por ejemplo métodos de difracción de rayos X.

Las referencias en la presente memoria a "semi-cristalino" se refieren a derivados de quinazolina de la invención que contienen compuesto tanto cristalino como no cristalino (tal como amorfo). Por ejemplo, compuestos que son menos de alrededor del 60% cristalinos, tal como menos de alrededor del 50%, 30%, 20%, 10% o 5% cristalinos.

15 Cuando la sal es una sal de dimaleato de un derivado de quinazolina de fórmula I, la proporción molar del derivado de quinazolina de fórmula I respecto del contraión maleato es de alrededor de 1:2, por ejemplo de 1:1,5 a 1:2,5. En particular, la sal de dimaleato tiene una proporción molar de la quinazolina de fórmula I:contraión maleato de 1:2.

La identidad de una sal particular de la presente invención, tal como una sal de dimaleato, se puede confirmar mediante métodos convencionales, por ejemplo mediante análisis de resonancia magnética nuclear de protones (RMN).

Una sal particular es dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida. Tal como se mencionó anteriormente en la presente memoria, el dimaleato puede ser amorfo, semi-cristalino o cristalino. En una realización particular, se proporciona dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida cristalino.

25 En una realización adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina de dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida con un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos un pico a un valor de 2θ de alrededor de 5,2.

En una realización adicional de la invención, se proporciona dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida cristalino con un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos específicos a valores de 2θ de alrededor de 5,2 y 8,2.

En una realización adicional de la invención, se proporciona dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida cristalino con un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos específicos a valores de 2θ de alrededor de 5,2, 8,2 y 10,3.

35 En una realización adicional de la invención, se proporciona dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida cristalino con un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos específicos a valores de 2θ de alrededor de 5,2, 8,2, 10,3 y 10,6.

En una realización adicional de la invención, se proporciona dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida cristalino con un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos específicos a valores de 2θ de alrededor de los mostrados en la Tabla 1:

40

Tabla 1

| Ángulo 2-Zeta (2θ) | % de Intensidad relativa |
|-----------------------------|--------------------------|
| 5,2 | 48,2 |
| 8,2 | 30,9 |
| 10,3 | 12,9 |
| 10,6 | 39,8 |
| 12,5 | 11,7 |
| 12,8 | 16 |

| | |
|------|------|
| 13,1 | 90,7 |
| 15,6 | 25,7 |
| 15,9 | 48,4 |
| 17,4 | 30,2 |
| 17,9 | 15 |
| 19,8 | 26 |
| 20,0 | 19,2 |
| 20,2 | 11,1 |
| 20,8 | 17,2 |
| 21,0 | 23,4 |
| 21,5 | 60,7 |
| 22,6 | 21 |
| 23,1 | 60,2 |
| 23,4 | 46,3 |
| 24,0 | 14,4 |
| 24,2 | 13,8 |
| 24,8 | 23,2 |
| 26,7 | 14,4 |
| 27,7 | 15,4 |
| 28,2 | 16 |
| 29,2 | 23,3 |
| 29,7 | 13,1 |

En una realización adicional de la invención, se proporciona dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida cristalino con un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Figura 1.

- 5 En los párrafos anteriores que definen los picos de difracción de rayos X de polvo para la forma cristalina del derivado de quinazolina de Fórmula I descrito en la presente memoria, la expresión "a alrededor de" se usa en la expresión "...a alrededor de 2-zeta =..." para indicar que las posiciones exactas de los picos (es decir, los valores del ángulo 2-zeta indicados) no se deberían considerar valores absolutos porque, como apreciarán los expertos en la técnica, la posición exacta de los picos puede variar ligeramente entre un aparato y otro, de una muestra a otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medida utilizadas. También se indica en los párrafos anteriores que la forma cristalina de dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida proporciona el patrón de difracción de rayos X de polvo 'substantialmente' igual al patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Figura 1, y tiene sustancialmente los mismos picos prominentes (valores del ángulo 2-zeta) mostrados en la Tabla 1. Se debe apreciar que el uso del término 'substantialmente' en este contexto también pretende indicar que los valores del ángulo 2-zeta de los patrones de difracción de rayos X de polvo pueden variar ligeramente de un aparato a otro, de una muestra a otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medida utilizadas, de manera que las posiciones de los picos mostrados en la Figura 1 o indicados en la Tabla 1 o en otra parte en la presente memoria no se deben considerar valores absolutos.
- 10
- 15
- 20 A este respecto, se sabe en la técnica que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X de polvo que tenga uno o más errores de medida, dependiendo de las condiciones de medición (tales como el equipo o el aparato utilizado). En particular, se sabe en general que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X de polvo

pueden variar dependiendo de las condiciones de medición y de la preparación de la muestra. Por ejemplo, las personas con experiencia en la técnica de difracción de rayos X de polvo se darán cuenta de que la intensidad relativa de los picos puede verse afectada, por ejemplo, por granos con un tamaño superior a 30 micrómetros y relaciones de aspecto no unitario, que pueden afectar el análisis de las muestras. El experto en la técnica también se dará cuenta de que la posición de las reflexiones puede verse afectada por la altura precisa en la que yace la muestra en el difractómetro y la calibración cero del difractómetro. La planaridad de la superficie de la muestra puede también tener un pequeño efecto. Por lo tanto un experto en la materia apreciará que los datos de los patrones de difracción presentados en la presente memoria no se tienen que interpretar como absolutos (para más información véase Jenkins, R & Snyder, R. L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1.996). Por lo tanto, se entenderá que la forma cristalina del dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida descrito en la presente memoria no se limita a cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X de polvo idénticos a los patrones de difracción de rayos X de polvo mostrados en la Figura 1, y cualquier cristal de dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida que proporcione patrones de difracción de rayos X de polvo sustancialmente iguales a los mostrados en las Figuras 1 está dentro del alcance de la presente invención. El experto en la técnica de difracción de rayos X de polvo puede juzgar la identidad sustancial de los patrones de difracción de rayos X de polvo.

En general, un error de medida de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos X de polvo es de alrededor de $2\text{-}\zeta = 0,5^\circ$ o menos, y tal grado de error de medida debería ser tenido en cuenta cuando se consideran los patrones de difracción de rayos X de polvo de la Figura 1, y cuando se interpretan las posiciones de los picos a las que se hace referencia en el texto anterior y en la Tabla 1.

El maleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida tiene una endoterma de fusión con una temperatura de inicio en el intervalo de alrededor de 175 a 182°C, tal como se determina mediante análisis de calorimetría de barrido diferencial (DSC). El pico de la endoterma de fusión está en general en el intervalo de alrededor de 180 a 187°C, tal como se determina mediante análisis de DSC.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida cristalino con una endoterma de fusión con una temperatura de inicio en el intervalo de alrededor de 175°C a 182°C, tal como se determina mediante análisis de DSC.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida cristalino con una endoterma de fusión con una temperatura máxima en el intervalo de alrededor de 180°C a 187°C, tal como se determina mediante análisis de DSC.

Se entenderá que los valores de temperatura de inicio y/o máxima determinados mediante análisis de DSC pueden variar ligeramente de un aparato a otro, de un método a otro o de una muestra a otra, y así los valores indicados no se deben considerar absolutos. En general, el error de medición de las temperaturas características en el análisis de DSC depende de la velocidad de calentamiento utilizada. Sin embargo, a una velocidad de calentamiento de alrededor de 10°C/minuto, es típico un error de medición de alrededor de $\pm 5^\circ\text{C}$ o menos.

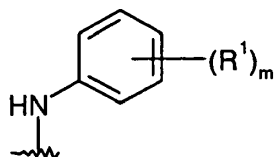
Se debe entender que algunos de los derivados de quinazolina de fórmula I definidos anteriormente pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas debido a uno o más átomos de carbono asimétricos. La invención incluye en su definición cualquier forma ópticamente activa o racémica que posea la actividad anteriormente mencionada de los compuestos de la invención. En particular, el derivado de quinazolina de fórmula I tiene 2 centros quirales en el anillo piperidinilo (el puente de oxígeno en la posición 4 y el grupo $\text{R}^3\text{R}^4\text{NC(O)-}$ en la posición 2). La presente invención abarca tales estereoisómeros que tienen actividad como se ha descrito en la presente memoria, por ejemplo los isómeros (2R,4R), (2S,4S), (2S,4R) y (2R,4S). Se debe entender que, en los nombres de los compuestos quirales, (R,S) denota cualquier mezcla escalémica o racémica, mientras que (R) y (S) denotan los enantiómeros específicos. En ausencia de (R,S), (R) ó (S) en el nombre, se debe entender que el nombre se refiere a cualquier mezcla escalémica o racémica, en la que una mezcla escalémica contiene los enantiómeros R y S en cualquier proporción relativa y una mezcla racémica contiene los enantiómeros R y S en la relación 50:50. La síntesis de formas ópticamente activas puede realizarse mediante técnicas convencionales de química orgánica muy conocidas en la técnica, por ejemplo mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica.

En esta memoria el término genérico "alquilo" incluye tanto grupos alquilo de cadena lineal como de cadena ramificada tales como propilo, isopropilo y terc-butilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas solamente para la versión de cadena lineal. Las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tales como "isopropilo" son específicas solamente para la versión de cadena ramificada.

Los valores adecuados para cualquiera de los diversos grupos definidos anteriormente en la presente memoria o más adelante en esta memoria descriptiva incluyen:

- para halógeno: flúor, cloro, bromo, yodo;
- para alquilo (C1-4): metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo e iso-butilo.

Como se entenderá, las referencias en la presente memoria al grupo anilino en la quinazolina de la fórmula I se refieren al grupo situado en la posición 4 del anillo de quinazolina de la fórmula:



5

Síntesis de derivados de quinazolina de fórmula I

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un derivado de quinazolina de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se apreciará que durante parte de los procedimientos siguientes determinados sustituyentes pueden requerir protección para impedir su reacción no deseada. El químico experto apreciará cuando se requiere dicha protección y cómo pueden ponerse dichos grupos protectores y eliminarse posteriormente.

10

15

Para ejemplos de grupos protectores véase uno de los muchos textos generales sobre el tema, por ejemplo, 'Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora Green (publicado por: John Wiley & Sons). Los grupos protectores se pueden retirar por cualquier método conveniente como se describe en la bibliografía o como es conocido por el químico experto, según sea apropiado para la retirada del grupo protector en cuestión, eligiéndose dichos métodos de manera que se efectúe la retirada del grupo protector con la mínima alteración de otros grupos en cualquier lugar de la molécula.

20

25

Así, si los reaccionantes incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, hidroxilo o carboxilo, puede ser deseable proteger el grupo en alguna de las reacciones mencionadas en la presente memoria. A continuación se dan ejemplos específicos de grupos protectores en aras de la conveniencia, en los que "inferior", como por ejemplo, en alquilo inferior, significa que el grupo al que se aplica preferiblemente tiene 1-4 átomos de carbono. Se entenderá que estos ejemplos no son exhaustivos. De manera similar, cuando se proporcionen a continuación ejemplos específicos de métodos para la retirada de grupos protectores, éstos no son exhaustivos. El uso de grupos protectores y de métodos de desprotección no mencionados específicamente está, por supuesto, dentro del alcance de la invención.

30

35

Un grupo protector de carboxilo puede ser el resto de un alcohol alifático o arilalifático que forma un éster o de un silanol que forma un éster (conteniendo dicho alcohol o silanol preferiblemente 1-20 átomos de carbono). Los ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen grupos alquilo (C1-12) de cadena lineal o ramificada (por ejemplo isopropilo y terc-butilo); grupos alcoxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo metoximetilo, etoximetilo e isobutoximetilo); grupos aciloxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo, acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo y pivaloiloximetilo); grupos alcoxi(inferior)-carboniloxi-alquilo(inferior) (por ejemplo, 1-metoxicarboniloxietilo y 1-etoxicarboniloxietilo); grupos arilo-alquilo(inferior) (por ejemplo, bencilo, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, benzhidrido y ftalidilo); grupos tri(alquil inferior)sililo (por ejemplo, trimetilsililo y terc-butildimetilsililo); grupos tri(alquil inferior)silil-alquilo(inferior) (por ejemplo, trimetilsililetilo) y grupos alqueno (C2-6) (por ejemplo, alilo).

40

Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen grupos alquilo inferior (por ejemplo, terc-butilo), grupos alqueno inferior (por ejemplo, alilo); grupos alcanilo inferior (por ejemplo, acetilo); grupos [alcoxi inferior]carbonilo (por ejemplo terc-butoxicarbonilo); grupos alquenoiloxi inferior-carbonilo (por ejemplo, aliloxicarbonilo); grupos aril-alcoxi(inferior)-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo); grupos tri(alquil inferior)sililo (por ejemplo, trimetilsililo y terc-butildimetilsililo) y grupos aril-alquilo(inferior) (por ejemplo, bencilo).

45

Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen formilo, grupos aril-alquilo inferior (por ejemplo, bencilo y bencilo sustituido (por ejemplo α -metilbencilo), 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo, y trifenilmetilo); grupos di-4-anisilmetilo y furilmetilo; [alcoxi inferior]carbonilo (por ejemplo terc-butoxicarbonilo); alquenoiloxi(inferior)-carbonilo (por ejemplo, aliloxicarbonilo); grupos aril-alcoxi(inferior)-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo); grupos [alcanoil inferior]oxialquilo (por ejemplo, pivaloiloximetilo); trialquilsililo (por ejemplo, trimetilsililo y terc-butildimetilsililo); grupos alquideno (por ejemplo, metilideno) y grupos bencilideno y bencilideno sustituido.

Los grupos protectores se pueden separar en cualquier etapa conveniente de la síntesis utilizando técnicas convencionales muy conocidas en la técnica química. Los métodos apropiados para la eliminación de grupos protectores de hidroxilo y amino incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácido, base, metal o de manera enzimática para grupos tales como 2-nitrobenzilo, hidrogenación para grupos tales como benzilo y fotolíticamente para grupos tales como 2-nitrobenzilo. Por ejemplo, un grupo protector de acilo tal como un grupo alcanoilo o alcocarbonilo o un grupo aroilo, se pueden eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o de sodio. De manera alternativa, se puede eliminar un grupo protector de acilo tal como un grupo *terc*-butoxicarbonilo, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético, y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benziloxicarbonilo se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador tal como paladio sobre carbono o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, tris(trifluoroacetato) de boro. Métodos particularmente apropiados para la retirada de grupos protectores de carboxilo incluyen, por ejemplo, ruptura catalizada por ácidos, bases, metales o enzimas.

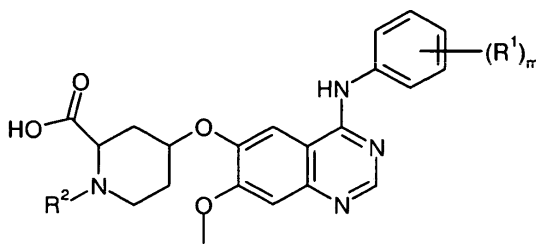
Se remite al lector a *Advanced Organic Chemistry*, 4ª Edición, por J. March, publicado por John Wiley & Sons 1992, para una orientación general sobre las condiciones de reacción y reactivos y a *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Edición, por T. Green et al., también publicado por John Wiley & Son, para una orientación general sobre grupos protectores.

Un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede preparar mediante cualquier procedimiento que se sabe que es aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados, por ejemplo mediante el uso de procedimientos análogos a los descritos en el documento WO 03/082831. Dichos procedimientos, cuando se usan para preparar un derivado de quinazolina de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporcionan como una característica adicional de la invención y se ilustran mediante las siguientes variantes de procedimientos representativos. Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse por procedimientos estándar de química orgánica (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry* (Wiley-Interscience), Jerry March). La preparación de dichos materiales de partida se describe en los Ejemplos adjuntos no limitantes. Alternativamente, los materiales de partida necesarios pueden obtenerse por procedimientos análogos a los ilustrados que están dentro de la experiencia corriente de un químico orgánico.

En los siguientes procedimientos para la preparación de derivados de quinazolina de la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, las variables son como se definieron anteriormente, a menos que se indique de otra manera.

Procedimiento (a):

la reacción de un compuesto de la fórmula II o de un derivado reactivo del mismo:



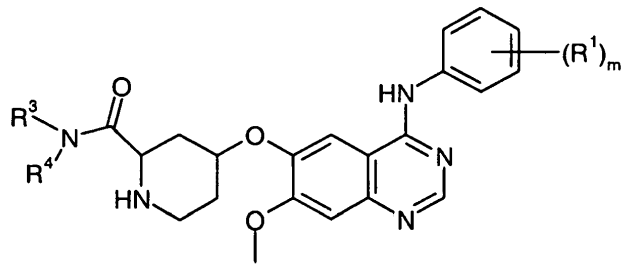
II

en la que R¹, R² y m tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente memoria, y en la que cualquier grupo funcional del compuesto de fórmula II está protegido, si es necesario,

con un compuesto de la fórmula NH₂R⁴, o una sal adecuada del mismo, en la que R⁴ es como se definió anteriormente en la presente memoria; o

Procedimiento (b)

la alquilación de un compuesto de la fórmula I':

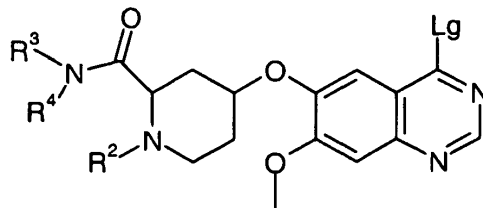


I'

en la que R^1 , R^3 , R^4 y m tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente memoria, y en la que cualquier grupo funcional del compuesto de fórmula I' está protegido si es necesario; o

Procedimiento (c)

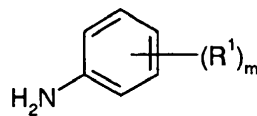
- 5 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III:



III

en la que Lg es un grupo desplazable adecuado; y R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente en la presente memoria, y en la que cualquier grupo funcional del compuesto de fórmula III está protegido si es necesario,

con un compuesto de fórmula IV:



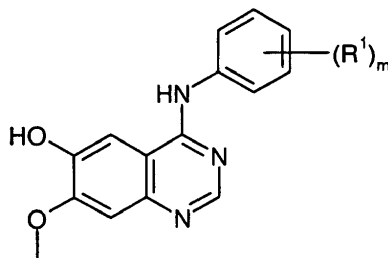
IV

10

en la que R^1 y m son como se definieron anteriormente en la presente memoria; o

Procedimiento (d)

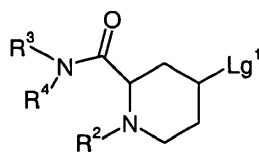
haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V:



V

- 15 en la que R^1 y m son como se definieron anteriormente en la presente memoria, y en la que cualquier grupo funcional del compuesto de fórmula V está protegido si es necesario,

con un compuesto de fórmula VI:



VI

en la que Lg¹ es un grupo desplazable y R², R³ y R⁴ son como se definieron anteriormente en la presente memoria, y en la que cualquier grupo funcional del compuesto de fórmula VI está protegido si es necesario; y después de esto, si es necesario (en cualquier orden):

- 5 (i) eliminar cualquier grupo protector; y
- (ii) formar una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de quinazolina de la fórmula I.

Las condiciones específicas para las reacciones anteriores son las siguientes.

Condiciones de Reacción para el Procedimiento (a)

10 La reacción se lleva a cabo de manera conveniente en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como una carbodiimida, o un agente de acoplamiento peptídico adecuado, por ejemplo hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina.

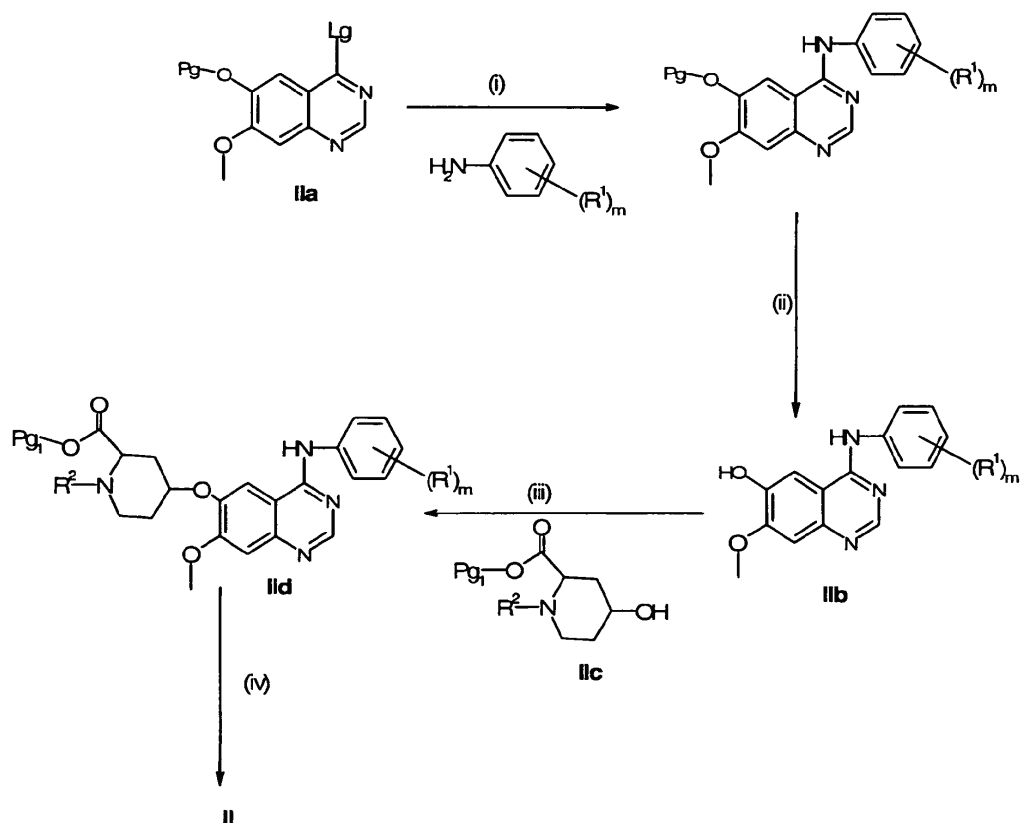
15 La reacción de acoplamiento se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base adecuada. Una base adecuada es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, collidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de calcio.

20 La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo un éster tal como acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 0 a 120°C, convenientemente a temperatura ambiente o aproximadamente a temperatura ambiente.

25 Un "derivado reactivo" del ácido de la fórmula II es un derivado de ácido carboxílico que reaccionará con la amina de la fórmula NH₂R⁴ para proporcionar la amida correspondiente. Un derivado reactivo adecuado de un ácido carboxílico de la fórmula II es, por ejemplo, un haluro de acilo, por ejemplo un cloruro de acilo formado por la reacción del ácido y un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo cloruro de tionilo; un anhídrido mixto, por ejemplo un anhídrido formado por la reacción del ácido y un cloroformiato, tal como cloroformiato de isobutilo; un éster activo, por ejemplo un éster formado por la reacción del ácido y un fenol tal como pentafluorofenol, un éster tal como trifluoroacetato de pentafluorofenilo o un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, butanol o N-hidroxibenzotriazol; una azida de acilo, por ejemplo, una azida formada por la reacción del ácido y una azida tal como difenilfosforilazida; un cianuro de acilo, por ejemplo un cianuro formado por la reacción de un ácido y un cianuro tal como cianuro de dietilfosforilo. La reacción de tales derivados reactivos de ácido carboxílico con aminas es muy conocida en la técnica, por ejemplo, se pueden hacer reaccionar en presencia de una base, tal como las descritas anteriormente, y en un disolvente adecuado, tal como los descritos anteriormente. La reacción se puede realizar convenientemente a una temperatura como las descritas anteriormente.

Preparación de los Materiales de Partida para el Procedimiento (a)

40 Los compuestos de fórmula II se pueden preparar mediante el uso de técnicas convencionales o procedimientos análogos a los descritos en la técnica anterior para la preparación de compuestos similares, por ejemplo los métodos descritos en el documento WO 03/082831. Por ejemplo, los compuestos de fórmula II se pueden preparar de acuerdo con el *Esquema de Reacción 1*:



Esquema de reacción 1

en el que R¹, R² y m son como se definieron anteriormente en la presente memoria; Lg es un grupo desplazable adecuado, tal como halógeno (por ejemplo cloro); Pg es un grupo protector adecuado de hidroxilo, tal como un grupo alcanilo; y Pg¹ es un grupo protector adecuado de carboxilo, tal como alquilo (1-4C), y en el que cualquier grupo funcional de los compuestos mostrados en el *Esquema de Reacción 1* está protegido si es necesario.

Notas para el Esquema de Reacción 1

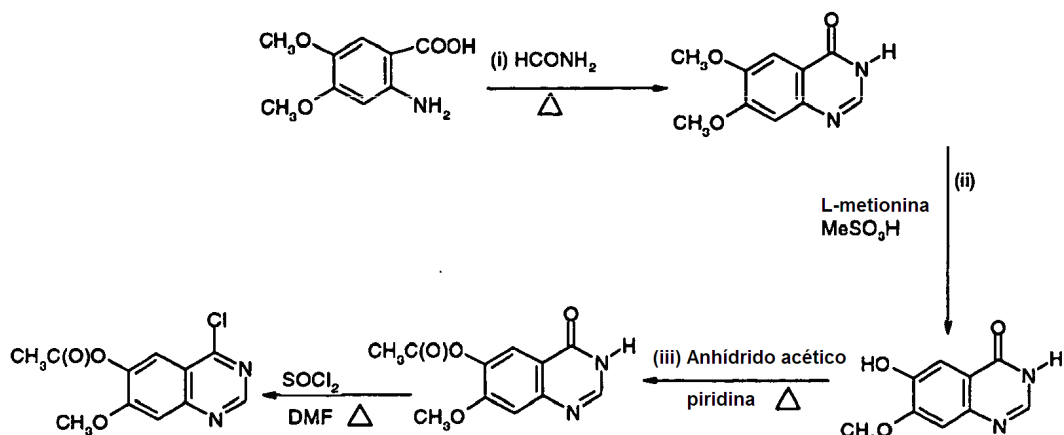
Etapa (i): La reacción se llevó a cabo de manera adecuada en condiciones análogas a las descritas en la presente memoria con relación al Procedimiento (c).

Etapa (ii): La escisión de Pg se puede llevar a cabo en condiciones estándar para tales reacciones. Por ejemplo, cuando Pg es un grupo alcanilo tal como acetilo, se puede escindir por calentamiento en presencia de una disolución metanólica de amoniaco.

Etapa (iii): Acoplamiento mediante el uso de la reacción de Mitsunobu. Las condiciones de Mitsunobu adecuadas incluyen, por ejemplo, la reacción en presencia de una fosfina terciaria adecuada y un azodicarboxilato de dialquilo en un disolvente orgánico tal como THF, o adecuadamente diclorometano, y en el intervalo de temperaturas de -15°C a 60°C, pero convenientemente a temperatura ambiente o aproximadamente a temperatura ambiente. Una fosfina terciaria adecuada incluye, por ejemplo, tri-n-butilfosfina o particularmente trifenilfosfina. Un azodicarboxilato de dialquilo adecuado incluye, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o adecuadamente azodicarboxilato de di-terc-butilo (DTAD). Los detalles de las reacciones de Mitsunobu están contenidos en *Tet. Letts.*, 31, 699, (1990); *The Mitsunobu Reaction*, D.L. Hughes, *Organic Reactions*, 1992, Vol.42, 335-656 y *Progress in the Mitsunobu Reaction*, D.L. Hughes, *Organic Preparations and Procedures International*, 1996, Vol.28, 127-164. Si se desea, se pueden emplear estereoisómeros particulares de los compuestos de fórmula Iic, para producir estereoisómeros particulares de los compuestos de fórmula I.

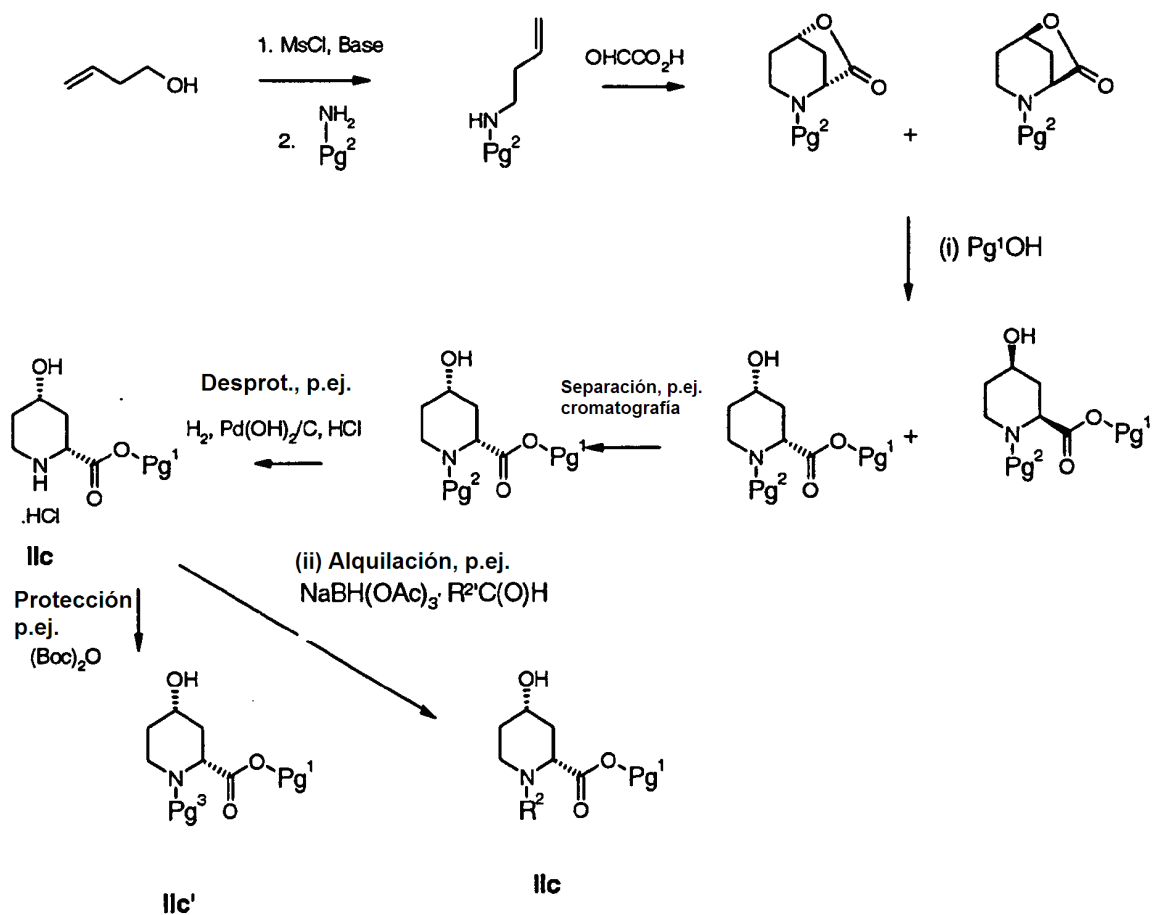
Etapa (iv) Eliminación del grupo protector de carboxilo Pg¹ mediante el uso de métodos convencionales. Por ejemplo, cuando Pg¹ es alquilo (1-4C), mediante hidrólisis del éster de fórmula Iid mediante el uso de técnicas muy conocidas, por ejemplo hidrólisis alcalina en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de litio.

Los compuestos de las fórmulas IIa y Iic se conocen o se pueden preparar mediante el uso de procedimientos conocidos para la preparación de compuestos análogos. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula IIa en la que Lg es cloro y Pg es acetilo se pueden preparar mediante el uso del procedimiento ilustrado en el *Esquema de Reacción 2*:



Esquema de reacción 2

Los isómeros ópticos de la fórmula **IIc** se pueden preparar, por ejemplo, mediante el uso de métodos convencionales tales como los mostrados en el *Esquema de Reacción 2a*:



Esquema de Reacción 2a

- 5 en el que Pg^1 es alquilo, tal como metilo; $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ es triacetoxiborohidruro sódico; MsCl es cloruro de mesilo; Pg^2 es un grupo protector de amino adecuado tal como bencilo o α -metilbencilo, por ejemplo (S)- α -metilbencilo o (R)- α -metilbencilo; Pg^3 es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como terc-butoxicarbonilo (BOC); R^2 es como se definió anteriormente en la presente memoria y R^2 representa hidrógeno o alquilo (1-3C), y en el que

cualquier grupo funcional de los compuestos mostrados en el *Esquema de Reacción 2a* está protegido si es necesario.

Notas para el Esquema de Reacción 2a

5 (i) La lactona se puede hacer reaccionar con un alcohol adecuado de fórmula Pg^1OH tal como un alcohol de alquilo (por ejemplo metanol) en presencia de un ácido, por ejemplo HCl en un disolvente adecuado tal como dioxano. De manera adecuada, la reacción se lleva a cabo a temperatura elevada, por ejemplo a reflujo.

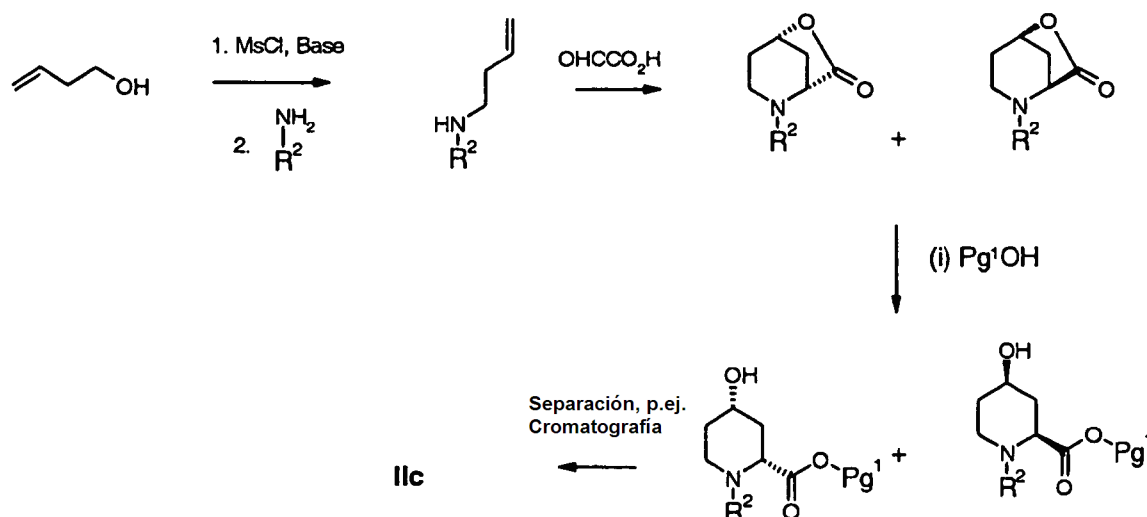
10 (ii) Como se entenderá, en el *Esquema de Reacción 2a*, cuando la alquilación de la piperidina es por medio de una aminación reductora, la reacción de la piperidina mediante el uso del aldehído adecuado de fórmula $\text{R}^2\text{C}(\text{O})\text{H}$ proporciona un compuesto de fórmula **IIc** en la que R^2 es alquilo (1-4C). Las condiciones adecuadas para la aminación reductora son como se describen con relación al Procedimiento (b).

Como se entenderá, el método del *Esquema de Reacción 2a* que muestra la preparación del isómero (2R,4S) de piperidina se puede usar también para preparar el isómero (2S,4R) aislando el isómero alternativo tras la apertura del anillo de la lactona mostrada en el *Esquema de Reacción 2a*.

15 La eliminación del grupo protector de amino Pg^2 se puede llevar a cabo mediante el uso de métodos convencionales. Por ejemplo, cuando Pg^2 es bencilo o α -metilbencilo, el grupo protector se puede eliminar mediante hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como se ilustra en el

Esquema de Reacción 2a.

De manera conveniente, los compuestos de la fórmula **IIc** en la que R^2 es alquilo (1-4C) también se pueden preparar mediante el uso del *Esquema de Reacción 2b*:



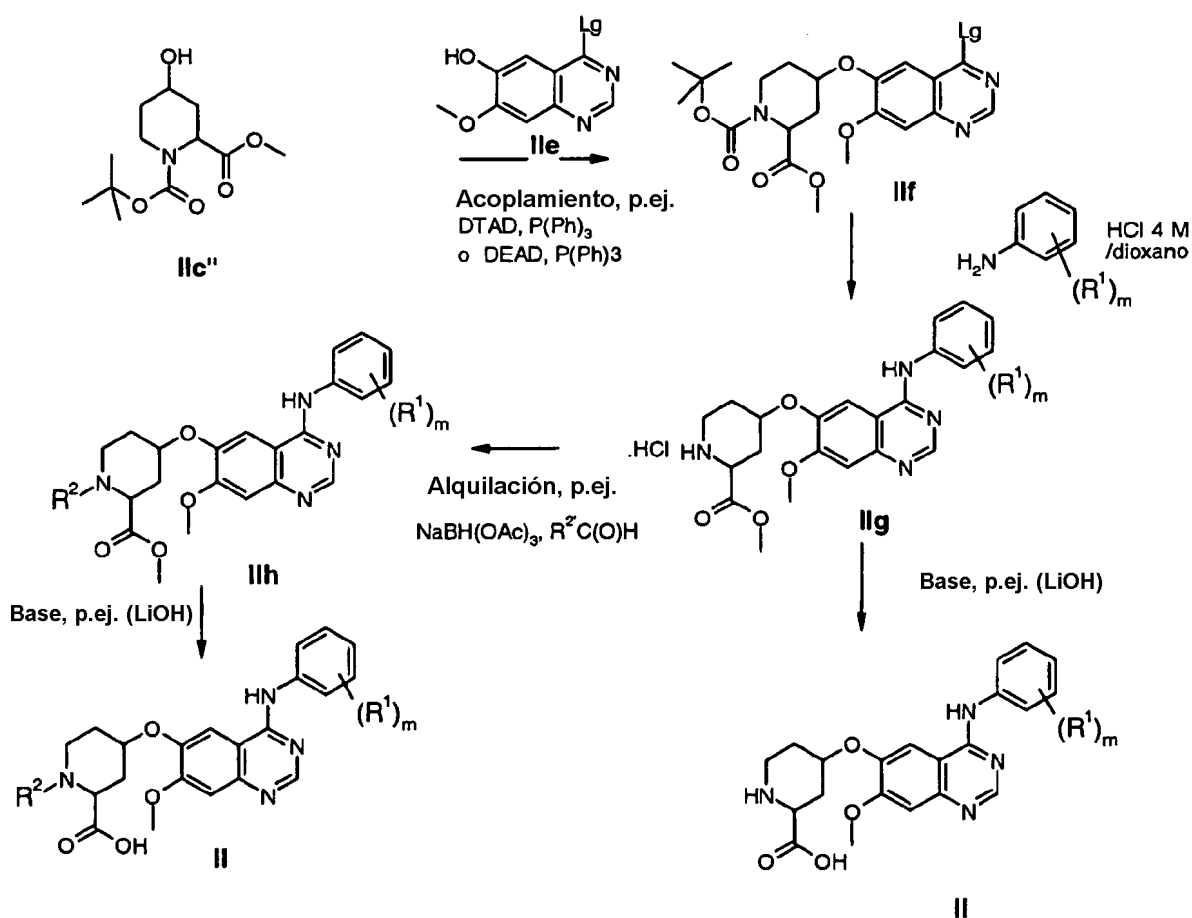
Esquema de Reacción 2b

20 en el que Pg^1 es un grupo protector de carboxilo tal como alquilo (por ejemplo metilo); MsCl es cloruro de mesilo; y R^2 representa alquilo (1-4C), y en el que cualquier grupo funcional de los compuestos mostrados en el *Esquema de Reacción 2a* está protegido si es necesario.

25 Las lactonas preparadas en los *Esquemas de Reacción 2a* y *2b* se pueden sintetizar mediante el uso de métodos conocidos, por ejemplo como se describió en Skiles et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (1996), 6(8), 963-966; y Gillard et al. *Journal of Organic Chemistry* (1996), 61(6), 2226-31.

Los compuestos de la fórmula **IIc** en la que Pg^1 es alquilo también se pueden preparar mediante esterificación del ácido 4-hidroxipiperidin-2-carboxílico correspondiente disponible comercialmente.

De manera alternativa, los compuestos de la fórmula **II** se pueden preparar según el *Esquema de Reacción 1a*:



Esquema de Reacción Ia:

en el que Lg es un grupo desplazable como se definió anteriormente en la presente memoria en relación al *Esquema de Reacción 1* (por ejemplo, halógeno tal como cloro); R² es hidrógeno o alquilo (1-3C); y R¹, R² y R⁴ son como se definieron anteriormente en la presente memoria, y en el que cualquier grupo funcional de los compuestos mostrados en el *Esquema de Reacción 1a* está protegido si es necesario.

5

El compuesto de fórmula **IIc''** mostrado en el *Esquema de Reacción 1a* es un compuesto de la fórmula **IIc'** descrita en el *Esquema de Reacción 2a* en la que Pg¹ es metilo y Pg³ es un grupo terc-butiloxicarbonilo (BOC). Si es necesario, se pueden usar otros grupos protectores adecuados en lugar de los grupos metilo y BOC mostrados de el *Esquema de Reacción 1a*.

10 Como se entenderá, el *Esquema de Reacción 1a* se puede usar para preparar estereoisómeros particulares de los compuestos de la fórmula **II** mediante el uso del material de partida quiral adecuado del compuesto de fórmula **IIc''**. Por ejemplo, el uso de la (2R,4S) piperidina de la fórmula **IIc''** mostrada en el *Esquema de Reacción 2a* proporcionaría el isómero de (2R,4R) piperidina del compuesto de fórmula **II** mostrado en el *Esquema de Reacción 1a*.

15 El compuesto de fórmula **IIe** mostrado en el *Esquema de Reacción 1a* se puede preparar mediante el uso de métodos conocidos, por ejemplo mediante la eliminación del grupo protector Pg del compuesto de fórmula **IIa** mostrado en el *Esquema de Reacción 1* mediante el uso de métodos convencionales.

Condiciones de Reacción para el Procedimiento (b)

20 Un agente alquilante adecuado es, por ejemplo, cualquier agente conocido en la técnica para la alquilación de amino a alquilamino, tal como un haluro de alquilo, por ejemplo un cloruro, bromuro o yoduro de alquilo (1-6C), de manera conveniente en presencia de una base adecuada como se definió anteriormente en la presente memoria, en un disolvente o diluyente inerte adecuado y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 10 a 140°C, de manera conveniente a temperatura ambiente o aproximadamente a temperatura ambiente.

25 De manera alternativa, los compuestos de la fórmula **I'** se pueden alquilar por medio de una reacción de aminación reductora mediante el uso de un aldehído adecuado, por ejemplo formaldehído (o paraformaldehído), o un alcanol

(2-3C)-aldehído (por ejemplo acetaldehído o propionaldehído) en presencia de un agente reductor adecuado. Por ejemplo, para la producción de los compuestos de la fórmula I en la que R² es metilo, el compuesto correspondiente para la fórmula I' se puede hacer reaccionar con formaldehído en presencia de un reactivo reductor adecuado. Un agente reductor adecuado para el uso en la reacción de aminación reductora es, por ejemplo, un agente reductor de hidruro, por ejemplo ácido fórmico, un hidruro de metal alcalino y aluminio tal como hidruro de litio y aluminio, o de manera adecuada, un borohidruro de metal alcalino tal como borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, trietilborohidruro sódico, trimetoxiborohidruro sódico y triacetoxiborohidruro sódico. La reacción se realiza convenientemente en un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano y éter dietílico para los agentes reductores más potentes tales como hidruro de litio y aluminio, y, por ejemplo, cloruro de metileno o un disolvente prótico tal como metanol y etanol para los agentes reductores menos potentes tales como triacetoxiborohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio. La reacción se realiza adecuadamente en condiciones ácidas en presencia de un ácido adecuado tal como cloruro de hidrógeno o ácido acético, también se puede usar un amortiguador para mantener el pH en el nivel deseado durante la reacción. La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 10 a 100°C, tal como 70 a 90°C o, convenientemente, a temperatura ambiente o aproximadamente a temperatura ambiente. De manera alternativa, tras la reacción con el aldehído, la reducción del compuesto resultante se puede llevar a cabo mediante hidrogenación, por ejemplo hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio sobre carbono.

Preparación de los Materiales de Partida para el Procedimiento (b)

Los compuestos de la fórmula I' se pueden preparar mediante el uso de un procedimiento análogo al descrito en el *Esquema de Reacción 1*, excepto por que R² en el compuesto de fórmula IIc se sustituye por un grupo protector de amina adecuado, por ejemplo un grupo *tert*-butoxicarbonilo (BOC). El ácido carboxílico resultante se puede convertir después en la amida necesaria mediante el uso del Procedimiento (a) descrito anteriormente. El grupo protector de amina se puede eliminar tras la conversión del ácido en la amida mediante medios convencionales. Por ejemplo, cuando el grupo protector de amina es un grupo BOC, mediante el tratamiento del compuesto con un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético.

Condiciones de Reacción para el Procedimiento (c)

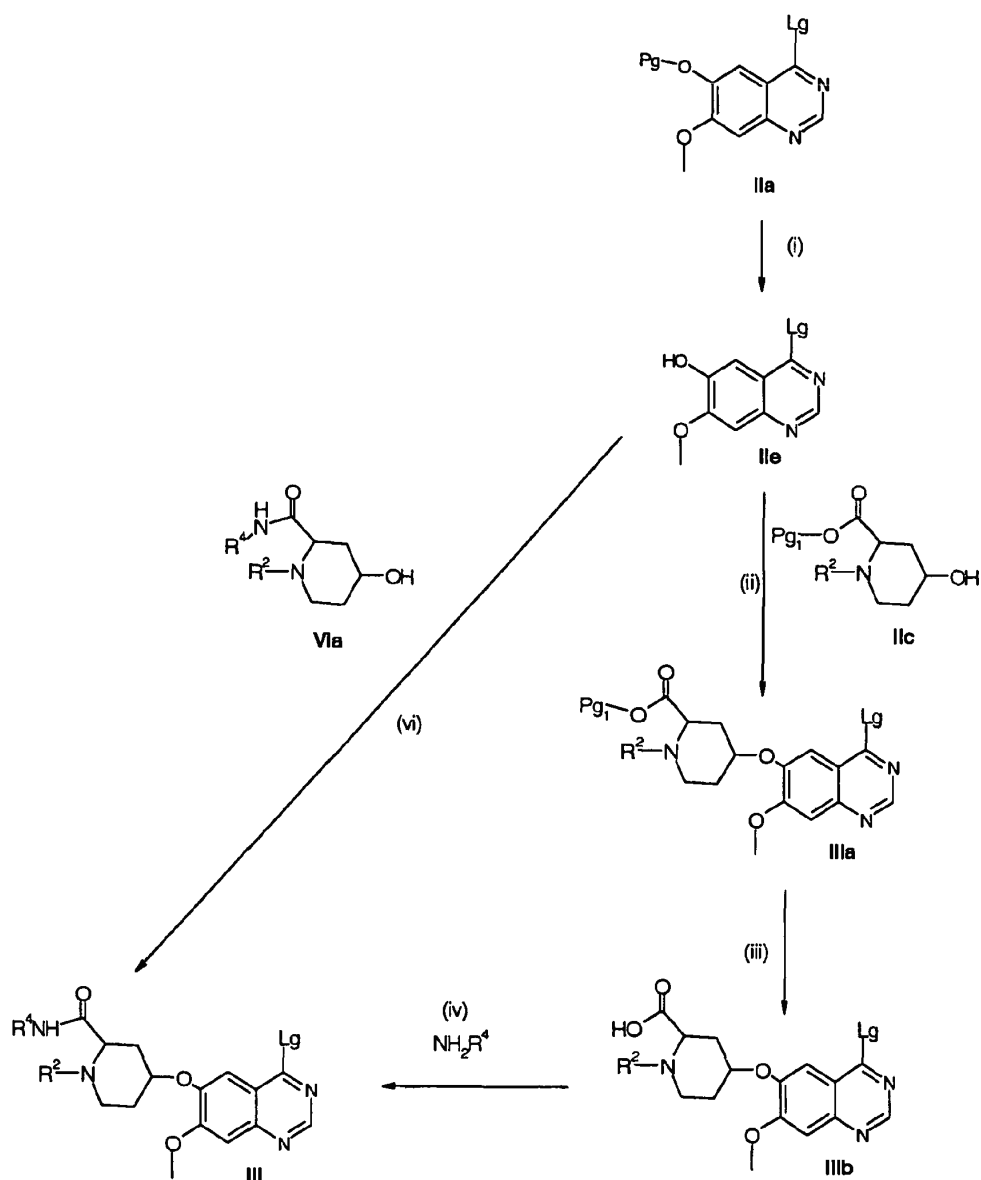
Lg es un grupo desplazable adecuado, por ejemplo halógeno, tal como cloro.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo, un alcohol o éster tal como isopropanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona, acetonitrilo o dimetilsulfóxido; se prefiere acetonitrilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 10 a 250°C, convenientemente en el intervalo de 40 a 120°C o cuando se usa un disolvente o diluyente, a la temperatura de reflujo. Convenientemente, el compuesto de fórmula III se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula IV en presencia de un disolvente prótico tal como isopropanol, convenientemente en presencia de un ácido, por ejemplo cloruro de hidrógeno gaseoso en éter dietílico o dioxano, o ácido clorhídrico, por ejemplo una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano, en las condiciones descritas antes. Alternativamente, esta reacción se puede llevar a cabo convenientemente en un disolvente aprótico, tal como dioxano o un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilacetamida o acetonitrilo en presencia de un ácido, por ejemplo, cloruro de hidrógeno gaseoso en éter dietílico o dioxano, o ácido clorhídrico. El compuesto de fórmula III, en la que Lg es halógeno, se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula IV en ausencia de ácido. En esta reacción, el desplazamiento del grupo saliente halógeno Lg da como resultado la formación del ácido HLg in situ y la autocatálisis de la reacción. Convenientemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte adecuado, por ejemplo isopropanol, dioxano o *N,N*-dimetilacetamida. Las condiciones adecuadas para esta reacción son como se han descrito anteriormente.

Alternativamente, el compuesto de fórmula III se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula IV en presencia de una base adecuada. Las bases adecuadas para esta reacción son como se definieron anteriormente en el Procedimiento (a). Esta reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo los mencionados antes en relación con este procedimiento (a).

Preparación de los Materiales de Partida para el Procedimiento (c)

Los compuestos de fórmula III se pueden preparar mediante el uso de técnicas convencionales o procedimientos análogos a los descritos en la técnica anterior para la preparación de compuestos similares. Por ejemplo, los compuestos de fórmula III se pueden preparar de acuerdo con el *Esquema de Reacción 3*:



Esquema de Reacción 3

en el que R² y R⁴ son como se definieron anteriormente en la presente memoria; Lg es un grupo desplazable adecuado, tal como halógeno, por ejemplo cloro; Pg es un grupo protector de hidroxilo adecuado, tal como acetilo; y Pg¹ es un grupo protector de carboxilo adecuado, tal como alquilo (1-4C).

5 **Notas para el Esquema de Reacción 3**

Etapa (i): Eliminación de Pg en condiciones análogas a las descritas para la Etapa (ii) del *Esquema de Reacción 1*.

Etapa (ii): Acoplamiento de Mitsunobu en condiciones análogas a la Etapa (iii) del *Esquema de Reacción 1*.

10 Etapa (iii): Eliminación del grupo protector de carboxilo en condiciones análogas a la Etapa (iv) del *Esquema de Reacción 1*.

Etapa (iv): Formación de amida mediante el uso de condiciones análogas a las descritas anteriormente para el Procedimiento (a).

15 Etapa (vi): Acoplamiento, por ejemplo mediante el uso de condiciones de Mitsunobu como se describió en relación a la Etapa (iii) del *Esquema de Reacción 1*. De manera alternativa, el compuesto de piperidina de fórmula **VIa** se puede convertir primero en un compuesto de fórmula **VI** como se describe más adelante en el *Esquema de Reacción 4* para proporcionar un grupo desplazable en el anillo de piperidina que después se hace

reaccionar con el compuesto de fórmula **Ile** mediante el uso de condiciones análogas a las descritas para el Procedimiento (d).

Los compuestos de la fórmula **Vla** se pueden preparar mediante el uso, por ejemplo, del método descrito en el *Esquema de Reacción 4* siguiente.

5 Condiciones de Reacción para el Procedimiento (d)

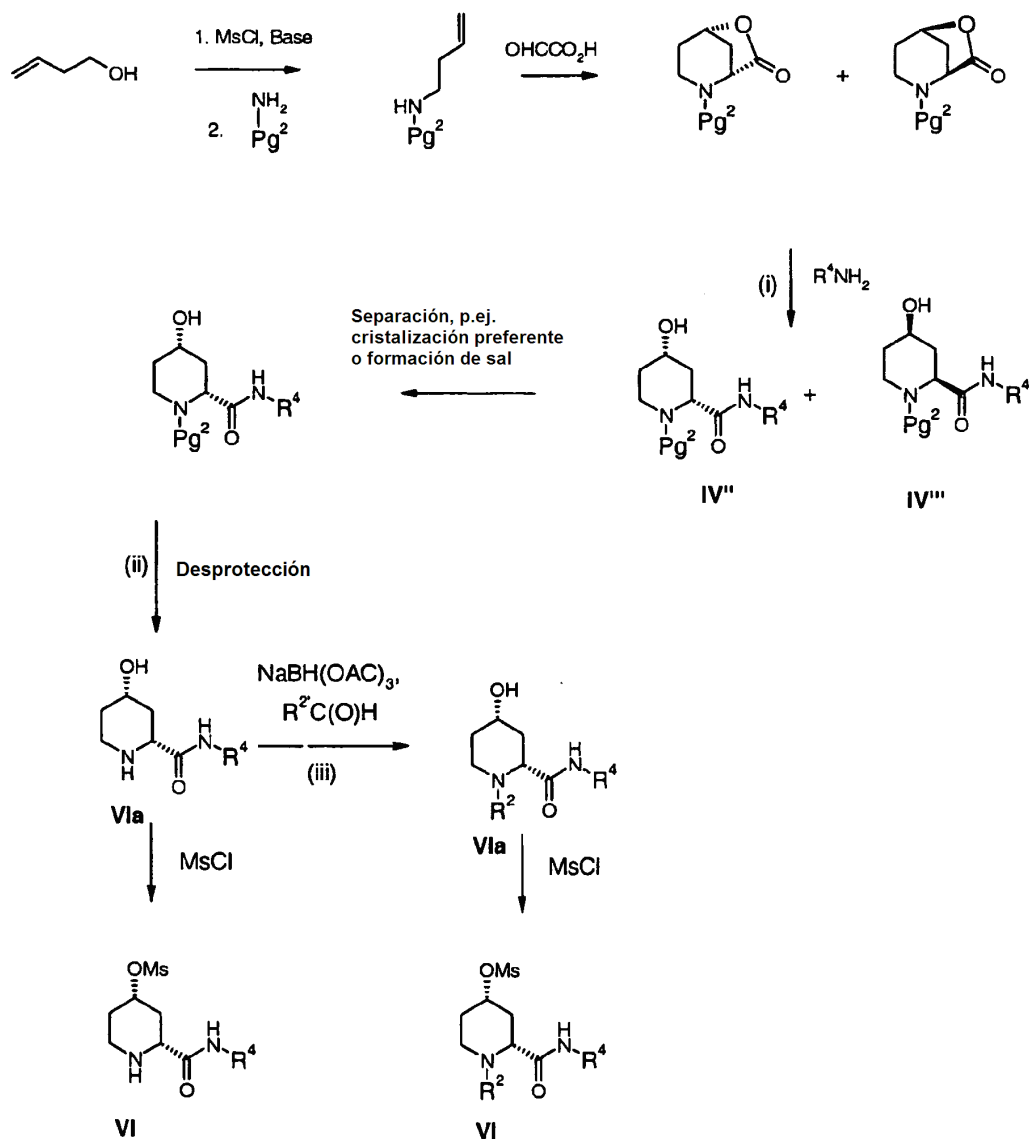
Un grupo desplazable Lg conveniente es, por ejemplo, un halógeno, grupo alcanosulfoniloxi o arilsulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metanosulfoniloxi, 4-nitrobenzenosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi, en particular un grupo metanosulfoniloxi, 4-nitrobenzenosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi).

10 La reacción se lleva a cabo ventajosamente en presencia de una base. Una base adecuada es, por ejemplo, una base amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ena, o por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Alternativamente, dicha base es, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro sódico, un amiduro de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo amiduro de sodio o bis(trimetilsilil)amiduro de sodio, o un haluro de metal alcalino suficientemente básico, por ejemplo, fluoruro de cesio o yoduro de sodio. La reacción se lleva a cabo adecuadamente en presencia de un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo un alcohol o éster tal como metanol, etanol, 2-propanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, triclorometano o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente hidrocarburo aromático tal como tolueno, o (adecuadamente) un disolvente dipolar aprótico tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 10 a 150°C (o el punto de ebullición del disolvente), adecuadamente en el intervalo de 20 a 90°C.

Preparación de los Materiales de Partida para el Procedimiento (d)

25 Los compuestos de la fórmula **V** se pueden preparar mediante el uso de procedimientos análogos a los descritos en el documento WO 03/082831, por ejemplo como se describe en el Ejemplo de Referencia 2.

Los compuestos de la fórmula **VI** se pueden preparar mediante métodos convencionales, por ejemplo, un compuesto de la fórmula **VI** en la que R⁴ es hidrógeno y Lg¹ es un grupo mesilato, se puede preparar mediante el uso del procedimiento ilustrado en el *Esquema de Reacción 4*:



Esquema de Reacción 4

en el que Pg^2 es un grupo protector de amino adecuado como se definió anteriormente en la presente memoria en relación al *Esquema de Reacción 2a*; R^2 es hidrógeno o alquilo (1-3C); MsCl es mesilo; y R^1 , R^2 y R^4 son como se definieron anteriormente en la presente memoria, y en el que cualquier grupo funcional de los compuestos mostrados en el *Esquema de Reacción 4* está protegido si es necesario.

5

Notas para el Esquema de Reacción 4

(i) reacción con la amina de la fórmula R^4NH_2 en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter tal como tetrahidrofurano. De manera alternativa, la amina se puede hacer reaccionar con un reactivo de Grignard tal como cloruro de isopropilmagnesio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, y después se hace reaccionar con las lactonas como se describió en *J. Org. Chem.*, 1997, vol. 62, pág. 3440.

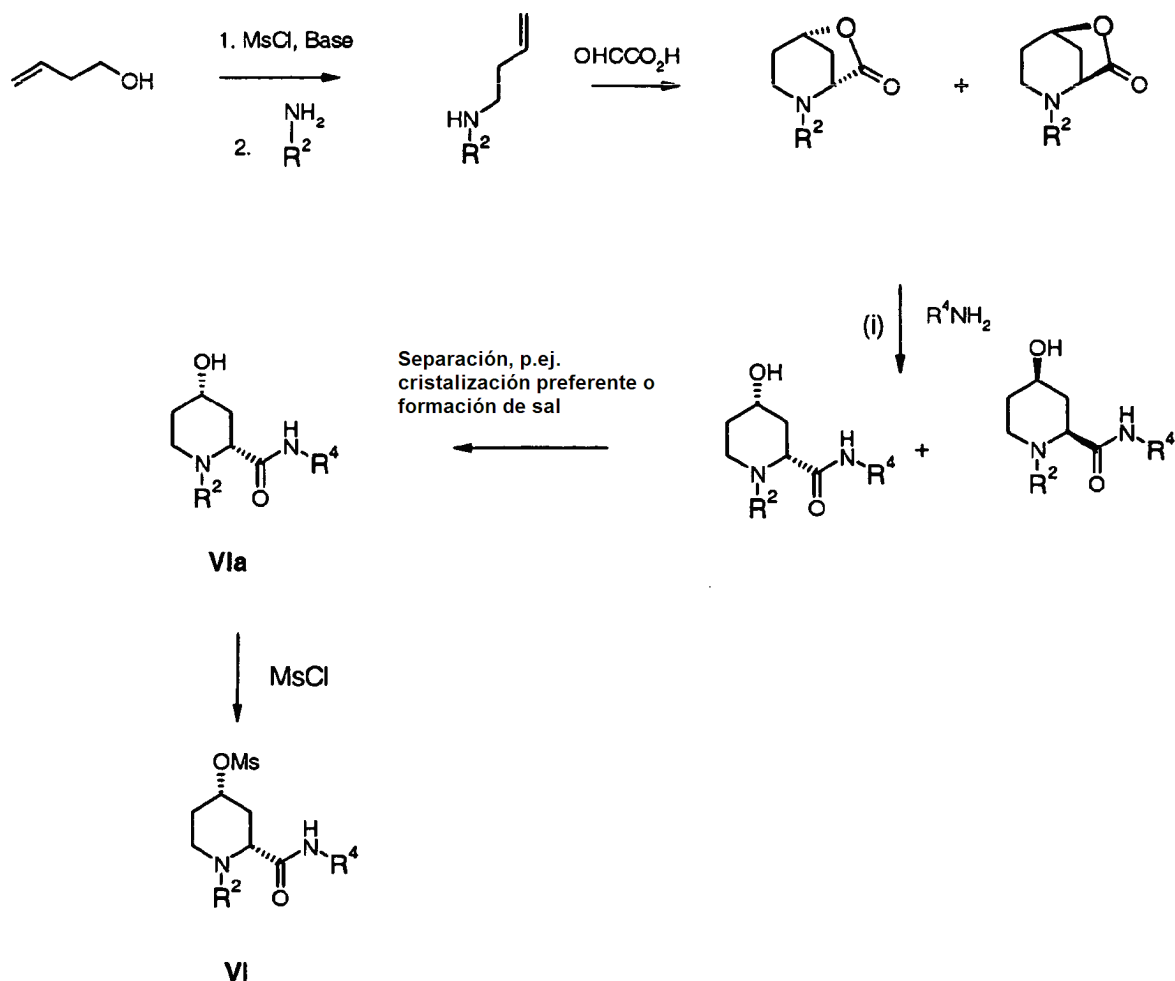
10

(ii) Desprotección en condiciones estándar. Por ejemplo, cuando Pg^2 es bencilo o α -metilbencilo mediante hidrogenación catalítica.

(iii) Alquilación, tal como aminación reductora en condiciones estándar, por ejemplo como se describió en relación al Procedimiento (b).

15

De manera alternativa, los compuestos de la fórmula **VIa** en la que R^2 es alquilo (1-4C) se pueden preparar mediante el uso del *Esquema de Reacción 4a*:



Esquema de Reacción 4a

en el que R^2 es alquilo (1-4C); MsCl es cloruro de mesilo; y R^4 es como se definió anteriormente en la presente memoria, y en el que cualquier grupo funcional de los compuestos mostrados en el *Esquema de Reacción 4a* está protegido si es necesario.

5 Notas para el Esquema de Reacción 4a

(i) Como para la nota (i) en el *Esquema de Reacción 4*.

Las lactonas mostradas en los *Esquemas de Reacción 4* y *4a* se pueden preparar como se describió en la presente memoria en relación al *Esquema de Reacción 2a*.

10 Como se entenderá, los métodos de los *Esquemas de Reacción 4* y *4a* muestran la preparación de un estereoisómero específico. También se puede usar el mismo método para un isómero de piperidina alternativo mediante el aislamiento del isómero alternativo tras la apertura del anillo de la lactona.

15 De manera conveniente, el compuesto de fórmula **VI** usado como material de partida en el Procedimiento (d) se puede generar in situ en el Procedimiento (d) partiendo de un compuesto de la fórmula **Via** haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula **Via** con, por ejemplo, un haluro de sulfonilo adecuado tal como cloruro de mesilo o cloruro de tosilo. El compuesto resultante de fórmula **VI** se hace reaccionar después con un compuesto de fórmula **V** como se describió anteriormente para el Procedimiento (d).

20 Cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácido, se puede obtener, por ejemplo, por reacción de dicho derivado de quinazolina con un ácido adecuado usando un procedimiento convencional. Los métodos para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica y se ilustran en los ejemplos de la presente solicitud. Por ejemplo, tras la reacción de un derivado de quinazolina de la fórmula I con un ácido, la sal de adición de ácido necesaria se puede precipitar de la disolución sobresaturando la disolución que contiene el derivado de quinazolina

de la fórmula I. La sobresaturación se puede llevar a cabo mediante el uso de técnicas muy conocidas, por ejemplo enfriando la disolución, eliminando el disolvente mediante evaporación o mediante la adición de un anti-disolvente adecuado para precipitar la sal.

5 Para facilitar el aislamiento de un derivado de quinazolina de la fórmula I durante su preparación, el compuesto se puede preparar en forma de una sal que no es una sal farmacéuticamente aceptable. Después, la sal resultante se puede modificar por técnicas convencionales para dar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. Tales técnicas de modificación de sales se conocen bien e incluyen, por ejemplo, las técnicas de intercambio iónico o la re-precipitación del compuesto de la disolución en presencia de un contraión farmacéuticamente aceptable como se describió anteriormente, por ejemplo mediante la re-precipitación en presencia de un ácido farmacéuticamente
10 aceptable adecuado para proporcionar la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable necesaria de un derivado de quinazolina de la fórmula I.

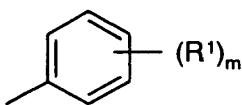
En una realización particular, se puede preparar una sal de maleato de un derivado de quinazolina de la fórmula I (por ejemplo, dimaleato de (2*R*,4*R*)-4-(14-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida) poniendo en contacto la forma de base libre del derivado de quinazolina con ácido maleico. De manera conveniente, la base libre se disuelve primero en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo y se pone en contacto con la cantidad necesaria de ácido maleico para proporcionar la sal deseada (por ejemplo, una proporción molar de ácido maleico:derivado de quinazolina de fórmula I de alrededor de 2:1, o un exceso molar ligeramente superior de ácido maleico, proporcionaría la sal de dimaleato). La sal se puede precipitar de la disolución sobresaturando la disolución como se describe en la presente memoria, por ejemplo, evaporando el disolvente y/o enfriando la disolución. Cuando se necesita una sal cristalina, por ejemplo dimaleato de (2*R*,4*R*)-4-({4-
15 [(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida cristalino, puede ser necesaria la recristalización de la sal de dimaleato a partir de un disolvente orgánico adecuado. Por ejemplo, la sal de dimaleato se puede resuspender en un disolvente orgánico para favorecer la cristalización. Un disolvente orgánico adecuado para la resuspensión es, por ejemplo, un disolvente de éster orgánico, tal como acetato de etilo. La resuspensión se lleva a cabo de manera conveniente a temperatura elevada, por ejemplo de 40 a 60°C, tal como alrededor de 50°C. De manera adecuada, la resuspensión se lleva a cabo a lo largo de un periodo de 1 hora a 3 días. Si es necesario, la recristalización se puede favorecer sobresaturando el disolvente orgánico. La sobresaturación se puede llevar a cabo como se describió anteriormente en la presente memoria, por ejemplo concentrando la mezcla eliminando una porción del disolvente (por ejemplo mediante evaporación) y/o enfriando la
20 mezcla. Tras la cristalización, se puede aislar la sal de dimaleato cristalina mediante el uso de métodos convencionales tales como filtración y secado.

Los estereoisómeros de los derivados de quinazolina de fórmula I se pueden separar mediante el uso de técnicas convencionales, p.ej. cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden aislarse por separación de un racemato, por ejemplo por cristalización fraccionada, resolución o HPLC. Los diastereoisómeros pueden
25 aislarse por separación debido a las diferentes propiedades físicas de los diastereoisómeros, por ejemplo, por cristalización fraccionada, HPLC o cromatografía ultrarrápida. Como alternativa, se pueden preparar estereoisómeros particulares por síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales en condiciones que no causarán racemización o epimerización, o por derivación, con un reactivo quiral. Cuando se aísla un estereoisómero específico, se aísla de forma adecuada sustancialmente exento de otros estereoisómeros, por ejemplo, conteniendo menos del 20%, en particular menos del 10% y más en particular menos del 5% en peso de otros estereoisómeros.

En la sección de procedimientos anterior y más adelante, la expresión "disolvente inerte" se refiere a un disolvente que no reacciona con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos de una manera que afecte adversamente al rendimiento del producto deseado.

Los expertos en la materia apreciarán que, para obtener compuestos de la invención de una manera alternativa y en algunas ocasiones más conveniente, las etapas individuales del procedimiento, mencionadas anteriormente, se pueden realizar en un orden diferente y/o las reacciones individuales se pueden realizar en una fase diferente en la ruta global (es decir, se pueden realizar transformaciones químicas sobre compuestos intermedios diferentes a los asociados anteriormente en la presente memoria con una reacción particular).

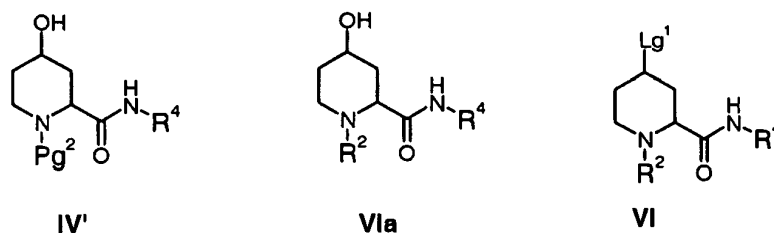
Algunos productos intermedios nuevos usados en los procedimientos anteriores se proporcionan como una característica adicional de la presente invención junto con el procedimiento para su preparación. Así, la invención proporciona además un compuesto de fórmulas I', II, IId, IIe, IIg, IIh, III, IIIa y IIIb como se definieron anteriormente. Los intermedios particulares de las fórmulas I', II, IId, IIg e IIh son aquellos en los que el grupo de sub-fórmula (i)



(i)

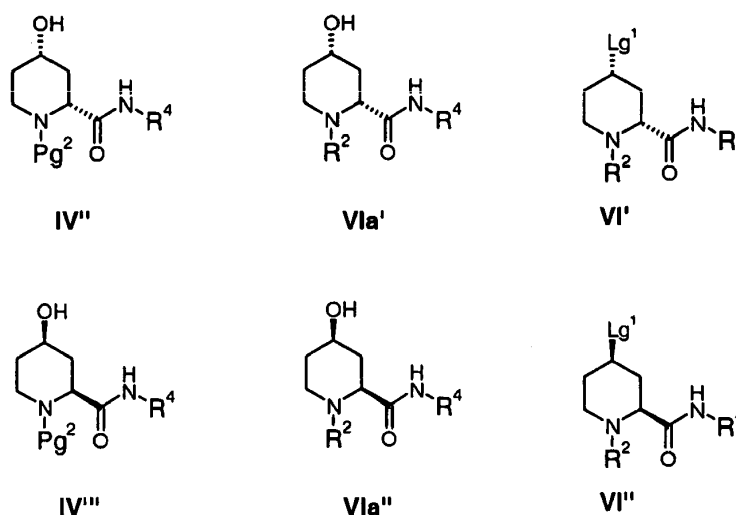
es 3-cloro-2-fluorofenilo o 3-bromo-2-fluorofenilo, más en particular 2-fluoro-3-clorofenilo.

Los intermedios nuevos adicionales usados en los procedimientos descritos en la presente memoria incluyen un compuesto seleccionado de un compuesto de la fórmula (IV'), (VIa) y (VI) y los estereoisómeros de los mismos:



- 5 en las que R^2 y R^4 son como se definieron anteriormente en la presente memoria; Pg^2 es un grupo protector de amina adecuado, por ejemplo bencilo o bencilo sustituido, en particular α -metilbencilo, por ejemplo (S)- α -metilbencilo o (R)- α -metilbencilo; y Lg^1 es un grupo desplazable como se definió anteriormente en la presente memoria, tal como un grupo halógeno, alcanosulfoniloxi o arilsulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metanosulfoniloxi, 4-nitrobenzenosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi, en particular un grupo metanosulfoniloxi, 4-nitrobenzenosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi. Más en particular, Lg^1 es un grupo metanosulfoniloxi. De manera adecuada, R^4 es metilo. De manera adecuada, R^2 es metilo o hidrógeno, en particular R^2 es metilo. En una realización adicional, R^2 y R^4 son ambos metilo.

Los estereoisómeros particulares de los compuestos de las fórmulas IV', VIa, y VI incluyen:



- 15 en las que R^2 , R^4 , Pg^2 y Lg^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria en relación a los compuestos anteriores de las fórmulas IV', VIa, y VI.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

- 20 Los siguientes ensayos se pueden usar para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de las tirosina quinasas erb, como inhibidores *in vitro* de la proliferación de células KB (línea celular tumoral humana) y como inhibidores *in vivo* en el crecimiento en ratones atímicos de xenoinjertos de células tumorales LoVo (adenocarcinoma colorrectal).

a) Ensayos de fosforilación de la proteína tirosina quinasa

Este ensayo mide la capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir la fosforilación por una enzima tirosina quinasa erbB de un sustrato polipeptídico que contiene tirosina.

- 25 Se clonaron fragmentos intracelulares recombinantes de EGFR, y erbB2 (números de acceso X00588 y X03363, respectivamente) y se expresaron en el sistema baculovirus/Sf21. ErbB4, activa (proteína recombinante expresada en células de insecto Sf21) estaba disponible comercialmente de Upstate, número de catálogo 14-569, número de lote PP023, referencia JT09030402Dnd. Se prepararon lisados de estas células por tratamiento con tampón de lisis enfriado en hielo (ácido N-2-hidroxiethylpiperizina-N'-2-etanosulfónico (HEPES) 20 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, glicerol

al 10%, Triton X-100 al 1%, MgCl₂ 1,5 mM, ácido etilenglicol-bis(β-aminoetileter) N',N',N',N'-tetraacético (EGTA) 1 mM, más inhibidores de proteasa, y después se aclararon por centrifugación.

5 La actividad de la quinasa constitutiva de la proteína recombinante se determinó por su capacidad de fosforilar un péptido sintético (constituido por un copolímero aleatorio de ácido glutámico, alanina y tirosina en la relación de 6:3:1). Específicamente, se recubrieron inmunoplasmas Maxisorb™ de 96 pocillos con péptido sintético (0,2 µg de péptido en 100 µl de una solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se incubaron a 4°C durante la noche). Las placas se lavaron en PBS-T (solución salina tamponada con fosfato con Polisorbato 20 al 0,05%), después en HEPES 50 mM de pH 7,4 a temperatura ambiente para eliminar cualquier exceso de péptido sintético sin unir. La actividad de tirosina quinasa de EGFR, ErbB2 o ErbB4 se determinó mediante incubación en placas recubiertas de péptido durante 20 minutos a 22°C en HEPES 100 mM, pH 7,4, trifosfato de adenosina (ATP) a la concentración de Km para la enzima respectiva, MnCl₂ 2,5 mM, Na₃VO₄ 0,05 mM, DL-ditiotreitol (DTT) 0,1 mM, Triton X-100 al 0,1%, con el compuesto de ensayo en DMSO (concentración final del 2,5%). Las reacciones se terminaron por eliminación de los componentes líquidos del ensayo seguido de lavado de las placas en PBS-T.

15 El producto fosfopeptídico inmovilizado de la reacción se detectó por métodos inmunológicos. En primer lugar, las placas se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente con anticuerpos primarios antifosfotirosina que se crearon en ratones (4G10 de Upstate Biotechnology). Después de un lavado extenso, las placas se trataron con anticuerpos secundarios de oveja antirratón conjugados con peroxidasa de rábano picante (HRP) (NXA931 de Amersham) durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después de un lavado adicional, se midió colorimétricamente la actividad de HRP en cada pocillo de la placa usando cristales de sal de 2,2'-azino-di-[3-etilbenzotiazolina-sulfonato(6)] de diamonio (ABTS™ de Roche) como sustrato.

20 La cuantificación del desarrollo de color y por lo tanto la actividad enzimática se consiguió por la medición de la absorbancia a 405 nm en un lector de microplacas ThermoMax de Molecular Devices. La inhibición de la quinasa para un compuesto dado se expresó como un valor de Cl₅₀. Éste se determinó mediante el cálculo de la concentración de compuesto necesaria para dar 50% de inhibición de la fosforilación en este ensayo. El intervalo de fosforilación se calculó a partir de los valores de control positivos (vehículo más ATP) y negativos (vehículo menos ATP).

b) Ensayo de proliferación de células KB dirigida por EGFR

Este ensayo mide la capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir la proliferación de células KB (línea de células tumorales humanas ATCC CCL-17).

30 Se cultivaron células KB en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM y aminoácidos no esenciales al 1% a 37°C en un incubador de aire con un 7,5% de CO₂. Se recogieron las células de los matraces usando tripsina/ácido etilaminodiaminotetraacético (EDTA). La densidad de células se midió usando un hemocitómetro, y la viabilidad se calculó usando una disolución de azul tripán antes de ser sembradas a una densidad de 1,25x10³ células por pocillo de una placa de 96 pocillos en DMEM que contenía suero tratado con carbón vegetal al 2,5%, glutamina 1 mM y aminoácidos no esenciales al 1% a 37°C en un 7,5% de CO₂, y se dejó sedimentar durante 4 horas.

35 Después de la adhesión a la placa, las células se tratan con o sin EGF (concentración final de 1 ng/ml) y con o sin compuesto en un intervalo de concentraciones en dimetilsulfóxido (DMSO) (0,1% final) antes de la incubación durante 4 días. Después del periodo de incubación, el número de células se determinó por adición de 50 µl de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) (patrón de 5 mg/ml) durante 2 horas. Después se retiró la solución de MTT inclinando la placa, se golpeó suavemente la placa para secarla y se disolvieron las células tras la adición de 100 µl de DMSO.

40 La absorbancia de las células solubilizadas se leyó a 540 nm usando un lector de microplacas ThermoMax de Molecular Devices. La inhibición de la proliferación se expresó como un valor de Cl₅₀. Esto se determinó mediante el cálculo de la concentración de compuesto que fue necesaria para dar un 50% de inhibición de la proliferación controlada por EGF. El intervalo de proliferación se calculó a partir de los valores de control positivo (vehículo más EGF) y negativo (vehículo menos EGF). El valor de Cl₅₀ obtenido a partir del crecimiento celular basal proporciona una medida de la selectividad.

c) Ensayo celular de fosfo-erbB2 del Clon 24

50 Este ensayo de inmunofluorescencia de punto final mide la capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir la fosforilación de erbB2 en una línea celular derivada de MCF7 (carcinoma de mama) que se generó por transfección de células MCF7 con el gen de erbB2 de longitud completa usando métodos estándar para dar una línea celular que sobreexpresa la proteína erbB2 de tipo salvaje de longitud completa (de aquí en adelante células 'Clon 24').

55 Se cultivaron células clon 24 en Medio de Crecimiento (medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) exento de rojo fenol que contenía suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM y 1,2 mg/ml de G418) en un incubador de aire con 7,5% de CO₂ a 37°C. Se recogieron las células de matraces T75 lavando una vez en PBS (suero salino tamponado con fosfato, pH 7,4, Gibco N° 10010-015) y se recogieron usando 2 ml de una solución de Tripsina

(1,25 mg/ml)/ácido etilaminodiaminotetraacético (EDTA) (0,8 mg/ml). Se resuspendieron las células en Medio de Crecimiento. La densidad de células se midió mediante el uso de un hemocitómetro, y la viabilidad se calculó mediante el uso de una disolución de azul tripán antes de ser diluidas adicionalmente en Medio de Crecimiento y sembradas a una densidad de 1×10^5 células por pocillo (en 100 μ l) en placas de 96 pocillos de fondo transparente (Packard, N° 6005182).

3 días después, se retiró el Medio de Crecimiento de los pocillos y se reemplazó por 100 μ l de Medio de Ensayo (DMEM exento de rojo fenol, glutamina 2 mM) con o sin compuesto inhibidor de erbB. Se devolvieron las placas al incubador durante 4 h y después se añadieron 20 μ l de una disolución de formaldehído al 20% en PBS a cada pocillo, y se dejó la placa a temperatura ambiente durante 20 minutos. Esta solución de fijación se retiró con una pipeta multicanal, se añadieron 100 μ l de PBS a cada pocillo y después se retiraron con una pipeta multicanal, y después se añadieron 50 μ l de PBS a cada pocillo. Después se sellaron las placas y se almacenaron durante hasta 2 semanas a 4°C.

La inmunotinción se realizó a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron una vez con 200 μ l de PBS / Tween 20 (preparada añadiendo 1 sobrecito de polvo seco de PBS / Tween (Sigma, N° P3563) a 1 L de H₂O doblemente destilada usando un lavador de placas. Después se permeabilizó con 100 μ l de Triton X-100 al 0,5% en PBS durante 10 minutos, la placa se lavó una vez con 200 μ l de PBS / Tween 20, después se añadieron 100 μ l de Solución Bloqueante (5% de leche descremada en polvo Marvel (Nestle) en PBS / Tween 20) y se incubó durante 15 minutos. La Solución Bloqueante se eliminó con un lavador de placas. Tras la eliminación de la Solución Bloqueante, se añadieron a cada pocillo 30 μ l de anticuerpo IgG anti-fosfo ErbB2 policlonal de conejo (epítipo fosfo-Tyr 1248, SantaCruz, N° SC-12352-R), diluido 1:250 en Solución Bloqueante, y se incubó durante 2 horas. Después se retiró esta solución de anticuerpo primario de los pocillos usando un lavador de placas seguido de dos lavados con 200 μ l de PBS/Tween 20 usando un lavador de placas. Después se añadieron a cada pocillo 30 μ l de anticuerpo secundario de cabra IgG anticonejo Alexa-Fluor 488 (Molecular Probes, N° A-11008), diluido 1:750 en Solución Bloqueante. A partir de entonces, cuando fue posible, se protegieron las placas de la exposición a la luz, en esta fase sellándolas con cinta de respaldo negra. Las placas se incubaron durante 45 minutos y a continuación la solución de anticuerpo secundario se retiró de los pocillos, seguido de tres lavados con 200 μ l de PBS/Tween 20 usando un lavador de placas. Después se añadieron 50 μ l de PBS a cada pocillo y las placas se volvieron a sellar con cinta de respaldo negra y se leyeron inmediatamente en el instrumento Acumen.

La señal de fluorescencia en cada pocillo se midió usando un Acumen Explorer Instrument (Acumen Bioscience Ltd.), un lector de placas que se puede usar para cuantificar rápidamente rasgos de imágenes generadas por barrido con láser. El instrumento se ajustó para medir el número de objetos fluorescentes por encima de un valor umbral prefijado, y esto proporcionó una medida del estado de fosforilación de la proteína erbB2. Los datos de fluorescencia de respuesta a la dosis obtenidos con cada compuesto fueron exportados a un paquete de software adecuado (tal como Origin) para realizar un análisis de ajuste de curvas. La inhibición de la fosforilación de erbB2 se expresó como un valor de CI₅₀. Éste se determinó mediante el cálculo de la concentración de compuesto que se requirió para dar un 50% de inhibición de la señal de fosforilación de erbB2.

d) Ensayo de Xenoinjerto *In vivo*

Este ensayo mide la capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir el crecimiento de un tumor LoVo (adenocarcinoma colorrectal obtenido del ATCC) en ratones suizos atímicos hembra (Alderley Park, genotipo *nu/nu*).

Se criaron ratones suizos atímicos hembra (genotipo *nu/nu*) y se mantuvieron en Alderley Park en aisladores de presión negativa (PFI Systems Ltd.). Se alojaron los ratones en una instalación protectora con ciclos de luz/oscuridad de 12 h y se les proporcionaron alimentos y agua esterilizados a voluntad. Todos los procedimientos se realizaron en ratones de al menos 8 semanas de edad. Se establecieron xenoinjertos de células tumorales LoVo (adenocarcinoma colorrectal obtenido del ATCC) en el flanco trasero de ratones donadores mediante inyecciones subcutáneas de 1×10^7 células cultivadas recientemente en 100 μ l de medio sin suero por animal. En el día 5 después del implante, se distribuyeron aleatoriamente los ratones en grupos de 7 antes del tratamiento con el compuesto o vehículo control, que se administró una vez al día a 0,1 ml/10 g de peso corporal. El volumen del tumor se evaluó dos veces a la semana mediante mediciones con un calibre Vernier bilateral, usando la fórmula (longitud x anchura) x $\sqrt{(longitud \times anchura) \times (\pi/6)}$, en la que la longitud fue el diámetro más largo a través del tumor, y la anchura fue la perpendicular correspondiente. La inhibición del crecimiento desde el comienzo del estudio se calculó por comparación de los cambios medios en el volumen del tumor para los grupos de control y los tratados, y la significación estadística entre los dos grupos se evaluó usando un test t de Student unilateral.

e) Ensayo de Inhibición *In Vivo* de la Ovulación

EGF y su receptor EGFR desempeñan un papel crítico en la maduración folicular y la ovulación (Park, J-Y. et al., Science, 303: 682-684, 2004). Se cree que EGF/EGFR regula el crecimiento de las células granulosas, que tapizan el folículo, rodeando los óvulos, y que son responsables de la producción del líquido folicular. A medida que el folículo se desarrolla, la producción de líquido folicular se incrementa, aumentando la presión dentro del folículo. Al mismo tiempo, se da una remodelación tisular regulada por EGF/EGFR de la capa externa de las células de la teca

folicular. El aumento de la presión del líquido dentro del folículo, combinado con la remodelación de la envoltura externa del folículo, da como resultado finalmente la ruptura del folículo y la liberación de los óvulos.

La capacidad de los inhibidores de los receptores de EGF de alterar la ovulación se examinó en ratas. La maduración mediada por EGF de los ovocitos encerrados en los folículos se ha documentado previamente en ratas (Dekel, N. y Sherizly, I., *Endocrinology*, 116: 406-409, 1985). Se asignaron ratas Wistar de Alderley Park (AP) en el proestro (día 4 del ciclo) a grupos de 4 ratas por tratamiento. A las 4 pm del día 4 del ciclo, se administró a las ratas una única dosis oral de inhibidor del receptor de EGF o vehículo. El número de óvulos presentes en las trompas de Falopio, en las ratas tratadas con vehículo e inhibidor del receptor de EGF, se contó postmortem a la mañana siguiente. Para cada grupo, el número total de óvulos contados se dividió por el número de animales examinados, para generar el valor medio (óvulos por rata). Los datos de la media de cada grupo tratado con inhibidor del receptor de EGF se compararon con la media del grupo de control (tratado con vehículo), para determinar el porcentaje de inhibición de la ovulación.

f) Ensayo de Inhibición del Canal de Potasio Codificado por hERG

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir la corriente de cola que fluye a través del canal de potasio codificado por el gen humano relacionado con eter-a-go-go (hERG).

Se cultivaron células del riñón embrionario humano (HEK) que expresan el canal codificado por hERG en Medio Eagle Mínimo Esencial (EMEM; Sigma-Aldrich, número de catálogo M2279), suplementado con suero de cuero cabelludo fetal al 10% (Labtech International; número de producto 4-101-500), suplemento sin suero M1 al 10% (Egg Technologies; número de producto 70916) y Geneticina G418 0,4 mg/ml (Sigma-Aldrich; número de catálogo G7034). Uno o dos días antes de cada experimento, las células se despegaron de los matraces de cultivo tisular con Accutase (TCS Biologicals) usando métodos de cultivo tisular estándar. Después se pusieron sobre cubreobjetos de vidrio descansando en los pocillos de una placa de 12 pocillos y se cubrieron con 2 ml del medio de crecimiento.

Para cada célula registrada, se colocó un cubreobjetos de vidrio que contenía las células en el fondo de una cámara Perspex que contenía solución de baño (véase más adelante) a temperatura ambiente (-20 °C). Esta cámara se fijó a la plataforma de un microscopio de contraste de fases, invertido. Inmediatamente después de colocar el cubreobjetos en la cámara, se perfundió una disolución de baño a la cámara desde un depósito alimentado por gravedad durante 2 minutos a una velocidad de ~ 2 ml/mb. Tras este tiempo, se detuvo la perfusión.

Una pipeta de parche hecha de vidrio de borosilicato (GC120F, Harvard Apparatus), que usaba un émbolo de micropipeta P-97 (Sutter Instrument Co.), se llenó con solución para pipeta (véase más adelante). La pipeta se conectó a la plataforma principal del amplificador de pinzamiento zonal (Axopatch 200B, Axon Instruments) mediante un alambre de plata/cloruro de plata. La plataforma de tierra se conectó al electrodo de tierra. Éste consistía en un alambre de plata/cloruro de plata insertado en 3% de agar constituido por cloruro sódico al 0,85%.

La célula se registró en la configuración celular entera de la técnica de pinzamiento zonal. Después de la "conexión", que se hizo a un potencial de reposo de -80 mV (ajustado por el amplificador), y un ajuste apropiado de controles de resistencia y capacitancia en serie, se usó un software de electrofisiología (*Clampex*, Axon Instruments) para fijar un potencial de reposo (-80 mV) y para entregar un protocolo de voltaje. Este protocolo se aplicó cada 15 segundos y consistió en una etapa de 1 s a +40 mV seguido de una etapa de 1 s a -50 mV. La respuesta de corriente a cada protocolo de voltaje impuesto se filtró en paso bajo por el amplificador a 1 kHz. Después, la señal filtrada se adquirió, en línea, digitalizando esta señal analógica del amplificador con un convertidor analógico a digital. Después, la señal digitalizada fue capturada en un ordenador que ejecutaba el software *Clampex* (Axon Instruments). Durante el potencial basal y la etapa a + 40 mV la corriente se muestreó a 1 kHz. Después la velocidad de muestreo se fijó a 5 kHz para el resto del protocolo de voltaje.

Las composiciones, pH y osmolaridad de la disolución del baño y pipeta se tabulan a continuación.

| Sal | Pipeta (mM) | Baño (mM) |
|---------------------|-------------|-----------|
| NaCl | - | 137 |
| KCl | 130 | 4 |
| MgCl ₂ | 1 | 1 |
| CaCl ₂ | - | 1,8 |
| HEPES | 10 | 10 |
| glucosa | - | 10 |
| Na ₂ ATP | 5 | - |
| EGTA | 5 | - |

| Parámetro | Pipeta | Baño |
|--------------------|-----------|----------|
| pH | 7.18-7.22 | 7,40 |
| ajuste de pH con | KOH 1 M | NaOH 1 M |
| Osmolaridad (mOsm) | 275-285 | 285-295 |

5 La amplitud de la corriente de cola del canal de potasio codificado por hERG después de la etapa de +40 mV a -50 mV se registró en línea mediante el software *Clampex* (Axon Instruments). Después de la estabilización de la amplitud de la corriente de cola, se aplicó a la celda la disolución del baño que contenía el vehículo para la sustancia de ensayo. Suponiendo que la aplicación del vehículo no tenía efecto significativo sobre la amplitud de la corriente de cola, se construyó después una curva del efecto acumulativo de la concentración para el compuesto.

El efecto de cada concentración de compuesto de ensayo fue cuantificado expresando la amplitud de la corriente de cola en presencia de una concentración dada de compuesto de ensayo como porcentaje de este en presencia de vehículo.

10 La potencia del compuesto de ensayo (CI_{50}) se determinó ajustando los valores de porcentaje de inhibición que constituyen la concentración-efecto a una ecuación de Hill de cuatro parámetros usando un paquete de ajuste de datos estándar. Si el nivel de inhibición visto a la concentración más alta de ensayo no excedía 50%, no se produjo ningún valor de potencia y se citó un valor de porcentaje de inhibición a esa concentración.

g) Ensayo Hipotético de la Inhibición de la Producción de Mucosidad

15 La inhibición de la producción de mucosidad mediante un derivado de quinazolina según la presente invención se podría estudiar en un ensayo mediante el uso de células NCI-H292, una línea celular de carcinoma pulmonar mucoepidermoide humano, estimuladas con TGF- α . Las células se cultivarían hasta la confluencia y se estimularían con diversas concentraciones de TGF- α o control de vehículo. TGF- α estimulará a las células epiteliales para que proliferen y se diferencien hasta células productoras de mucina. Las mucinas, por ejemplo MUCSAC y MUC2, 20 forman un componente importante de las secreciones mucosas, y están aumentadas en diversos estados patológicos hipersecretorios de mucosidad, por ejemplo EPOC. Las propiedades inhibitorias de la mucosidad de un derivado de quinazolina según la invención se medirían añadiendo un derivado de quinazolina según la invención a 25 concentraciones crecientes a los cultivos de células NCI-H292 en el momento de la estimulación con TGF- α . A las 48 horas tras la estimulación, las células se recogerían y se teñiría el contenido de MUCSAC intracelular y se analizaría mediante citometría de flujo. El grado de inhibición de MUCSAC mediante el derivado de quinazolina del ensayo se mediría, por ejemplo, en forma de un valor de CE_{50} . Se cree que la inhibición de la producción de mucina por MUCSAC se traduce en una secreción mucosa disminuida.

30 Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la Fórmula I varían con el cambio estructural como se esperaba, en general la actividad poseída por los compuestos de la Fórmula I se puede demostrar a las siguientes concentraciones o dosis en uno o más de los ensayos anteriores (a), (b), (c) y (d):-

- Ensayo (a):- CI_{50} (EGFR) en el intervalo, por ejemplo, de 0,001 - 0,1 μ M;
- Ensayo (b):- CI_{50} en el intervalo, por ejemplo, de 0,001 - 0,1 μ M;
- Ensayo (c):- CI_{50} en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 - 10 μ M;
- Ensayos (d) y (e):- actividad en el intervalo, por ejemplo, de 1-200 mg/kg/día;

A modo de ejemplo, mediante el uso del ensayo (b) (ensayo de proliferación de células KB controlado por EGFR), los compuestos descritos en los Ejemplos 1 a 3 de la presente memoria proporcionaron los resultados de CI_{50} mostrados más adelante en la Tabla A:

Tabla A

| Compuesto del Ejemplo | IC_{50} (nM), Ensayo (b) (Ensayo de proliferación de células KB dirigida por EGFR) |
|-----------------------|--|
| 1 | 56 nM (n=6) |
| 2 | 61 nM (n=7) |
| 3 | 23 nM (n=10) |

En la Tabla A, n representa el número de ensayos llevados a cabo con cada compuesto y los valores de CI_{50} mostrados representan la media geométrica de los valores de CI_{50} medidos para cada compuesto.

5 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente memoria en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para un uso oral (por ejemplo, como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para un uso tópico (por ejemplo, como cremas, pomadas, geles o disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para la administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para la administración parenteral (por ejemplo, como una disolución acuosa u oleosa, estéril, para la dosificación intravenosa, subcutánea, o intramuscular, o como supositorio para dosificación rectal).

15 Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, muy conocidos en la técnica. Así, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

20 La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma farmacéutica única variará necesariamente dependiendo del hospedante tratado y de la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0,5 mg a 0,5 g de agente activo (más adecuadamente de 0,5 a 100 mg, por ejemplo de 1 a 30 mg) mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes, que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98% en peso de la composición total.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un derivado de quinazolina de la fórmula I variará naturalmente según la naturaleza y gravedad de las dolencias, la edad y sexo del animal o paciente y la vía de administración, según principios de medicina bien conocidos.

25 En el uso de un derivado de quinazolina de la fórmula I para fines terapéuticos o profilácticos, se administrará generalmente de tal modo que se reciba una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, dada si se requiere en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una vía parenteral. Así, por ejemplo, para la administración intravenosa, se usará generalmente una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. De manera similar, para la administración por inhalación, se usará una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, se prefiere la administración oral, en particular en forma de comprimidos. En general, las formas farmacéuticas unitarias contendrán alrededor de 0,5 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

35 Los autores de la invención han encontrado que los compuestos de la presente invención poseen propiedades antiproliferativas, tales como propiedades anticancerosas, que se cree que surgen de su actividad inhibidora de la tirosina quinasa receptora de la familia erbB, particularmente la inhibición de la tirosina quinasa (erbB1) receptora EGF. Además, los compuestos según la presente invención poseen sustancialmente mejor potencia hacia la tirosina quinasa receptora EGF, que hacia otras enzimas tirosina quinasa, por ejemplo erbB2. Tales compuestos poseen suficiente potencia hacia la tirosina quinasa receptora EGF para que se puedan usar en una cantidad suficiente para inhibir la tirosina quinasa receptora EGF, mientras que demuestran poca, o significativamente menor, actividad hacia otras enzimas tirosina quinasa tales como erbB2. Tales compuestos son susceptibles de ser útiles para la inhibición selectiva de la tirosina quinasa receptora EGF y son susceptibles de ser útiles para el tratamiento eficaz de, por ejemplo, tumores dirigidos por EGF.

45 Por consiguiente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o dolencias médicas mediadas, solo o en parte, por tirosina quinasa receptoras erbB (especialmente tirosina quinasa receptora EGF), es decir, los compuestos se pueden usar para producir un efecto inhibitor de la tirosina quinasa receptora erbB en un animal de sangre caliente que necesite dicho tratamiento. Por tanto, los compuestos de la presente invención proporcionan un método para el tratamiento de células malignas caracterizado por la inhibición de uno o más de la familia erbB de tirosina quinasa receptoras. En particular, los compuestos de la invención se pueden usar para producir un efecto anti-proliferativo y/o pro-apoptótico y/o anti-invasivo mediado solo o en parte por la inhibición de las tirosina quinasa receptoras erbB. Particularmente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que sean sensibles a la inhibición de una o más de las tirosina quinasa receptoras erbB, tales como tirosina quinasa receptoras EGF y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente tirosina quinasa receptoras EGF) que están implicadas en las etapas de transducción de señales que dirigen la proliferación y supervivencia de estas células tumorales. Por consiguiente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, que incluyen psoriasis, hiperplasia prostática benigna (BPH), aterosclerosis y reestenosis y/o cáncer proporcionado un efecto antiproliferativo, particularmente en el tratamiento de cánceres sensibles a las tirosina quinasa receptoras erbB. Tales tumores benignos o malignos pueden afectar a cualquier tejido, e incluyen tumores no sólidos tales como leucemia, mieloma múltiple o linfoma, y también tumores sólidos, por ejemplo cánceres de conductos biliares,

óseos, vejiga, cerebro/SNC, mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, pulmonar, neuronal, esofágico, ovárico, pancreático, de próstata, renal, de piel, testicular, tiroideo, uterino y vulvar.

Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades y afecciones de las vías respiratorias que incluyen, por ejemplo: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, que incluyen: asma, que incluye asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (que incluye el asma inducida por aspirina y por NSAID) y asma inducida por polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hipersensibilidad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, que incluye bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasis; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis de hipersensibilidad; fibrosis de pulmón, que incluye alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia anti-neoplásica, e infección crónica, que incluye tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura del pulmón, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva, que incluye el tratamiento de la tos crónica asociada con dolencias inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias, y tos yatrogénica; rinitis aguda y crónica, que incluye rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda que incluye el resfriado común, e infección debida a virus sincitiales respiratorios, gripe, coronavirus (que incluye SARS) y adenovirus. En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona un derivado de quinazolina de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como un medicamento.

Según un aspecto más de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la producción de un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Así, según este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un derivado de quinazolina de fórmula T, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el uso en la prevención o el tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina quinasas receptoras erbB, tales como EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (en especial EGFR), que están implicadas en las etapas de transducción de señales que conducen a la proliferación de células tumorales.

Según una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la prevención o el tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina quinasas receptoras erbB, tales como EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (en especial EGFR), que están implicadas en las etapas de transducción de señales que conducen a la proliferación de células tumorales.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un derivado de quinazolina de Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el uso para proporcionar un efecto inhibidor de la tirosina quinasa EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (en especial EGFR).

Según una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso para proporcionar un efecto inhibidor de la tirosina quinasa EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (en especial EGFR).

Según una característica adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el uso para proporcionar un efecto inhibidor selectivo de la tirosina quinasa EGFR.

Según una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso para proporcionar un efecto inhibidor selectivo de la tirosina quinasa EGFR.

Por un "efecto inhibitorio selectivo de la tirosina quinasa EGFR" se quiere decir que el derivado de quinazolina de la Fórmula I es más potente hacia la tirosina quinasa receptora EGF que hacia otras quinasas. En particular, algunos de los compuestos según la invención son más potentes hacia la tirosina quinasa receptora EGF que hacia otras quinasas tales como otras tirosina quinasas receptoras erbB, en particular erbB2. Por ejemplo, un inhibidor de quinasas EGFR selectivo según la invención es al menos 5 veces, preferiblemente al menos 10 veces más potente hacia la tirosina quinasa receptora EGF que hacia la tirosina quinasa erbB2, tal como se determina a partir

de los valores de CI_{50} relativos en ensayos adecuados (por ejemplo, comparando el valor del ensayo de células KB con el valor de CI_{50} del ensayo de células de fosfo-erbB2 del Clon 24 para un compuesto de ensayo dado tal como se describió anteriormente).

5 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, por ejemplo un cáncer (tal como un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer de conductos biliares, óseo, vejiga urinaria, cerebro/SNC, mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, pulmonar, neuronal, esofágico, ovárico, pancreático, prostático, renal, cutáneo, testicular, tiroideo, uterino y vulvar).

10 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un derivado de quinazolina de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, por ejemplo un cáncer (tal como un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer de conductos biliares, óseo, de vejiga, cerebro/SNC, mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, pulmonar, neuronal, esofágico, ovárico, pancreático, de próstata, renal, cutáneo, testicular, tiroideo, uterino y vulvar),

15 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente memoria en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria o afecciones tal como se describió anteriormente en la presente memoria, por ejemplo EPOC.

20 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria o afección tal como se describió anteriormente en la presente memoria, por ejemplo EPOC.

Como se ha mencionado anteriormente, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad particular variará necesariamente dependiendo, entre otras cosas, del hospedador tratado, la ruta de administración y la gravedad de la enfermedad que se esté tratando.

25 **Terapias de Combinación para el Uso en el Tratamiento de Afecciones Hiperproliferativas**

El tratamiento antiproliferativo definido anteriormente en la presente memoria se puede aplicar en forma de una única terapia o puede implicar, además de un derivado de quinazolina de la fórmula I como se definió anteriormente en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

30 (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostazas nitrogenadas, melfalán, clorambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas, por ejemplo 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiourea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirrubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxótero); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

40 (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e yodoxifeno), reguladores negativos de receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5α -reductasa, tales como finasterida;

45 (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de las metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno uroquinasa);

50 (iv) inhibidores de la función de factores de crecimiento, por ejemplo dichos inhibidores incluyen anticuerpos frente a factores de crecimiento, anticuerpos frente a receptores de factores de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesilo transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta 3$ y angiostatina);

(vi) agentes que causan daño vascular, tales como Combretastatina A4 y los compuestos descritos en las solicitudes de patente internacional WO99/02166, WO00/40529, WO00/41669, WO01/92224, WO02/04434 y WO02/08213

(vii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a las dianas indicadas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) estrategias de terapia génica, que incluyen por ejemplo estrategias para reemplazar genes anormales, tales como p53 anormal o BRCA1 o BRCA2 anormal, estrategias de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes), tales como las que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) estrategias de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo estrategias ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4, o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para disminuir la energía de células T, estrategias que emplean células inmunitarias transfectadas tales como las células dendríticas transfectadas con citoquinas, estrategias que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y estrategias que usan anticuerpos antiidiotípicos.

Dicho tratamiento conjunto se puede conseguir por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los derivados de quinazolina de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente en la presente memoria y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que comprende un derivado de quinazolina de fórmula I como se definió anteriormente en la presente memoria, y otro agente antitumoral como se definió anteriormente en la presente memoria para el tratamiento conjunto del cáncer.

Terapias de Combinación para el Uso en el Tratamiento de Enfermedades o Afecciones de las Vías Respiratorias

La invención se refiere además a terapias de combinación en las que un derivado de quinazolina de la fórmula I como se definió anteriormente en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica o formulación que comprende un derivado de quinazolina de la fórmula I como se definió anteriormente en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra de manera concurrente o secuencial o en forma de una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las enfermedades o afecciones de las vías respiratorias mencionadas en la presente memoria, tales como (pero sin limitación), asma, rinitis alérgica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y los compuestos de la invención se pueden combinar con los agentes enumerados a continuación.

La presente invención se refiere además a la combinación de un derivado de quinazolina de la fórmula I como se definió anteriormente en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un modulador de la función de receptores de quimiocinas tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se refiere además a la combinación de un derivado de quinazolina de la fórmula I como se definió anteriormente en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un inhibidor de metaloproteasas de la matriz (MMPs), es decir, las estromelinas, las colagenasas, y las gelatinasas, así como la agrecanasa; en especial colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelina-1 (MMP-3), estromelina-2 (mump-10), y estromelina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, que incluye agentes tales como doxiciclina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un derivado de quinazolina de la fórmula I como se definió anteriormente en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantantina que incluye teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de isoenzimas de la PDE, que incluye un inhibidor de la PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de PDE5.

La presente invención se refiere además a la combinación de un derivado de quinazolina de la fórmula I como se definió anteriormente en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista

del receptor de histamina de tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicada por vía oral, tópica o parenteral.

5 La presente invención se refiere además a la combinación de un derivado de quinazolina de la fórmula I como se definió anteriormente en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente anticolinérgico, que incluye un antagonista del receptor muscarínico (M1, M2 y M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

10 La presente invención se refiere además a la combinación de un derivado de quinazolina de la fórmula I como se definió anteriormente en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agonista del beta-adrenoceptor (que incluye los subtipos 1-4 del receptor beta) tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, o pirbuterol, o un enantiómero quiral de los mismos.

La presente invención se refiere además a la combinación de un derivado de quinazolina de la fórmula I como se definió anteriormente en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cromona, tal como cromoglicato sódico o nedocromil sódico.

15 La presente invención se refiere además a la combinación de un derivado de quinazolina de la fórmula I como se definió anteriormente en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

20 La presente invención se refiere además a la combinación de un derivado de quinazolina de la fórmula I como se definió anteriormente en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con:

25 (i) una serina / treonina quinasa (tal como un inhibidor de una MAP quinasa tal como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK); (ii) inhibidor de la enzima convertidora del TNF-alfa (TACE); (iii) inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS); (iv) molécula homóloga a receptor quimioatrayente expresada en células TH2, (tal como un antagonista de CRTH2); (v) inhibidor de P38; o (v) agente que modula la actividad de receptores purinérgicos tal como P2X7.

30 Aunque los derivados de quinazolina de la Fórmula I son principalmente valiosos como agentes terapéuticos para el uso en animales de sangre caliente (incluyendo el hombre), también son útiles siempre que se requiera inhibir los efectos de las tirosina proteína quinasa receptoras erbB (en particular EGF). Así, son útiles como patrones farmacológicos para el uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes, en los que, a menos que se exprese de otro modo:

35 (i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, esto es, a una temperatura en el intervalo de 18-25 °C;

(ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del disolvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida (600-4000 Pascales; 4,5-30 mm de Hg) con una temperatura del baño de hasta 60 °C;

(iii) cromatografía significa cromatografía de resolución rápida en gel de sílice; la cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas de gel de sílice;

40 (iv) en general, el curso de las reacciones se siguió por TLC y/o LCMS (espectroscopía de masas acoplada a cromatografía de líquidos) analítica, y los tiempos de reacción se dan solamente para ilustrar;

(v) los productos finales presentaron espectros satisfactorios de resonancia magnética nuclear de protón (RMN) y/o datos espectrales de masas;

45 (vi) los rendimientos se dan sólo como ilustración y no son necesariamente los que se pueden obtener mediante un desarrollo diligente de los procedimientos; las preparaciones se repitieron si se requirió más material;

(vii) cuando se dan, los datos de RMN están en forma de valores delta para los protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) relativas a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinadas a 300 MHz usando perdeuteriodimetilsulfóxido (DMSO-d₆) como disolvente a menos que se indique otra cosa; se utilizaron las abreviaturas siguientes: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho;

50 (viii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se usan unidades y símbolos del SI;

(ix) las relaciones de disolventes se dan en términos de volumen:volumen (v/v); y

(x) los espectros de masas (MS) se realizaron con una energía de los electrones de 70 electronvoltios en el modo de ionización química (CI) usando una sonda de exposición directa y la ionización se llevó a cabo por electropulverización; se dan los valores para m/z ; de manera general, sólo se muestran los iones que indican la masa principal y, a menos que se exprese de otro modo, el ion de masa citado es $(MH)^+$;

5 (xi) donde se describe una síntesis como análoga a la descrita en un ejemplo previo, las cantidades usadas son la relación milimolar equivalente a las usadas en el ejemplo previo;

(xii) donde se describe que un compuesto se purifica mediante el uso de LCMS preparativa controlada por masas (análisis de cromatografía líquida-espectrometría de masas) en condiciones básicas estándar, se usaron las siguientes condiciones:

10 Columna: ThermoHypersil Keystone B-Basic 5 μ 21 mm x 100 mm;
Eluyente: Gradiente de 7,5 minutos del 20% al 95% de acetonitrilo en agua (tampón 2 g/l de $(NH_4)_2CO_3$, pH 8,9);
Caudal: 25 ml/mm;

y

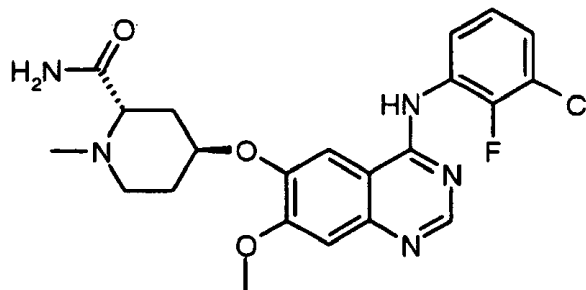
(xii) se han utilizado las abreviaturas siguientes:

| | |
|-------------------|--|
| AcOH | Ácido Acético |
| DCM | Diclorometano |
| DEAD | Diazocarboxilato de dietilo |
| DIPEA | Diisopropiletilamina |
| DMA | <u>N,N</u> -dimetilacetamida |
| DMF | <u>N,N</u> -dimetilformamida |
| DTAD | Azodicarboxilato de di-terc-butilo; |
| EtOAc | Acetato de etilo; |
| Et ₃ N | Trietilamina |
| HATU | Hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio |
| IBCF | Cloroformiato de Isobutilo |
| MeOH | Metanol |
| MeNH ₂ | Metilamina |
| NMM | <u>N</u> -Metil morfolina |
| NMP | <u>N</u> -Metilpirrolidin-2-ona |
| SCX | Columna de intercambio catiónico fuerte |
| TFA | Acido trifluoroacético |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TLC | Cromatografía de capa fina |
| RP-HPLC | Cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa |

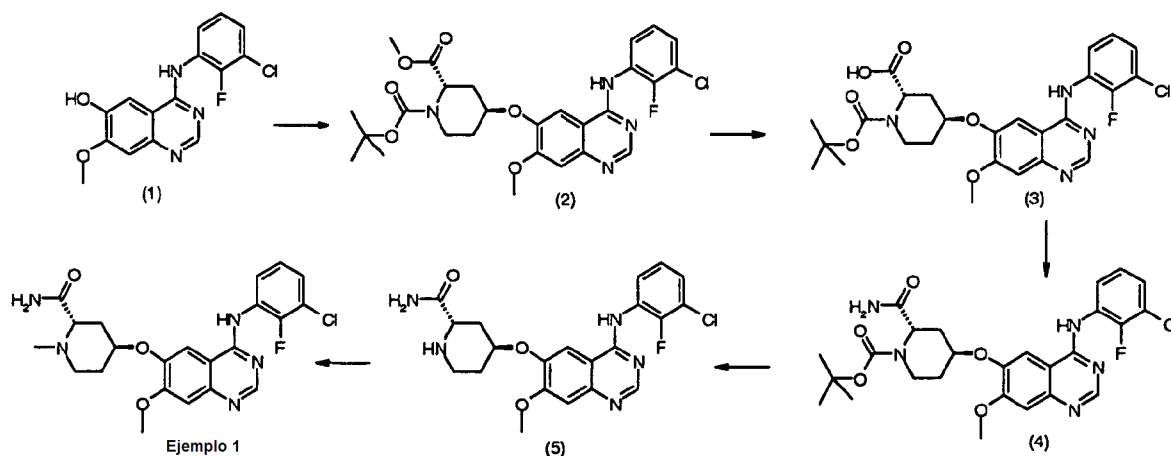
15 **Breve Descripción de las Figuras**

Figura 1: El patrón de difracción de rayos X de polvo de la sal de dimaleato de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida descrito en el Ejemplo 6 con los valores de 2θ representados en el eje x y la intensidad lineal relativa (cuentas) representada en el eje y.

20 Figura 2: La señal de calorimetría de barrido diferencial (DSC) obtenida de la sal de dimaleato de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida descrito en el Ejemplo 6, en la que el eje x muestra la temperatura y el eje y muestra la potencia (mW).

Ejemplo 1**(2S,4S)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxamida**

El compuesto del título se preparó como se muestra en el esquema A:



Esquema A

5

Se añadieron tamices moleculares (5 g) seguido de formaldehído acuoso (10 ml) a una disolución agitada de (2S,4S)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxamida (**5**) (3,1 g, 6,97 mmol) en DCM-AcOH (100:10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1-2 minutos antes de añadir por partes triacetoxiborohidruro sódico sólido (2,93 g, 13,9 mmol) a lo largo de 5 minutos. La reacción se completó básicamente después de haber añadido todo el agente reductor de triacetoxiborohidruro sódico. Se añadió DCM (100 ml) y la reacción se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ acuoso (ac) saturado. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró hasta una espuma amarilla. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, DCM-NH₃/MeOH al 2%) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido blanco (1,8 g, 56%): Espectro de ¹H RMN: (DMSO d₆) 1,86-1,91 (m, 3H), 2,07-2,09 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,47-2,49 (m, 1H), 2,71-2,81 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,82 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,60 (s, 1H); Espectro de masas: (M+H)⁺ 460,1.

El material de partida (2S,4S)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxamida (**5**) se preparó como sigue:

DTAD (13,3 g, 57,9 mmol) disuelto en 50 ml de DCM se añadió a lo largo de un período de 10 minutos a una suspensión agitada de 4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-ol (**1**) (4,94 g, 15,5 mmol, preparado como se describió en el documento WO 03/082831, Ejemplo de Referencia 2 en ese documento), trifetilfosfina (18,3 g, 69,5 mmol) y éster metílico de ácido (2S,4R)-N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-carboxílico (ex ACROS, 6 g, 23,2 mmol) en DCM (150 ml) a -15°C (acetona/hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, se concentró hasta aproximadamente 50 ml y se purificó directamente mediante cromatografía rápida (gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 100% de DCM a DCM/EtOAc (80/20) a DCM/EtOAc (50/50) para proporcionar el (2S,4S)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 2-metilo (**2**) (6 g, 69%) en forma de una espuma blanca; Espectro de ¹H RMN: (DMSO d₆) 1,47-1,53 (m, 11H), 1,86-1,91 (m, 1H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,95-3,13 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,86-4,94 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,51-7,64 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,54 (s, 1H); Espectro de masas: (M+H)⁺ 561,1.

30

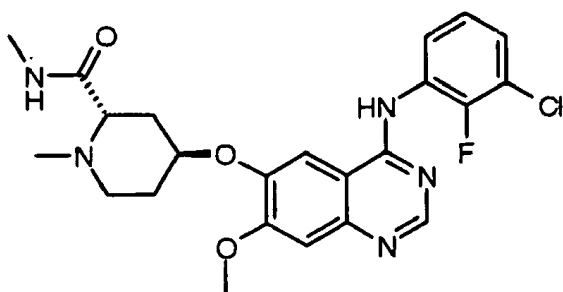
Se preparó una disolución agitada de (2S,4S)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (**2**) (6 g, 10,7 mmol) en THF (30 ml) y agua (30 ml) a temperatura ambiente y después se enfrió a 0°C y se añadió LiOH.H₂O sólido (0,54 g, 12,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se acidificó con ácido acético y se extrajo con DCM. El residuo resultante se evaporó hasta sequedad, se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (3 x 50 ml) y se secó hasta un peso constante para proporcionar el ácido (2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxílico (**3**) (5,27 g, 90%), que se usó sin purificación adicional; Espectro de masas: (M+H)⁺ 547,1.

Una disolución agitada de ácido (2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxílico (**3**) (5 g, 9,16 mmol) en THF (50 ml) se enfrió a -15°C (acetona/hielo). Se añadió NMM (1,5 ml, 13,7 mmol) a la disolución seguido de IBCF (1,54 ml, 11,9 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -15°C (se monitorizó la formación del anhídrido mixto mediante TLC (THF)). Después de 5-10 minutos, la mezcla de reacción se trató con amoníaco acuoso concentrado (3 ml) a -15°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (250 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml) y se concentró para proporcionar el (2S,4S)-2-(aminocarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**4**) (5 g, 100%) en forma de una espuma amarilla pálida que se usó sin purificación adicional; Espectro de masas: (M+H)⁺ 546,1.

Se añadió TFA (15 ml) a lo largo de un periodo de 5 minutos a una disolución agitada de (2S,4S)-2-(aminocarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**4**) (5 g, 9,16 mmol) en DCM (15 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, tras cuyo tiempo, la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, DCM-NH₃/MeOH al 5%) para proporcionar la (2S,4S)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxamida (**5**) (3,1 g, 76%) en forma de un sólido blanco: Espectro de ¹H RMN: (DMSO d₆) 1,72-1,89 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,84 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,56 (s, 1H); Espectro de masas: (M+H)⁺ +446,1.

Ejemplo 2

(2S,4S)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida



Se añadieron tamices moleculares (5 g) seguido de formaldehído acuoso (10 ml) a una disolución agitada de (2S,4S)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N-metilpiperidin-2-carboxamida (3,0 g, 6,52 mmol) en DCM-AcOH (100:10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1-2 minutos antes de añadir por partes triacetoxiborohidruro sódico sólido (2,77 g, 13,1 mmol) a lo largo de 5 minutos. La reacción se completó básicamente después de haber añadido todo el agente reductor de triacetoxiborohidruro sódico. Se añadió DCM (100 ml) y la reacción se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ acuoso (ac) saturado. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró hasta una espuma amarilla. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, DCM-NH₃/MeOH al 2%) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido blanco (2 g, 65%): Espectro de ¹H RMN: (DMSO d₆) 1,85-1,96 (m, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,45-2,50 (m, 1H), 2,59 (d, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,81 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,81 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 9,59 (s, 1H); Espectro de masas: (M+H)⁺ 474,1.

El material de partida (2S,4S)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N-metilpiperidin-2-carboxamida se preparó como sigue:

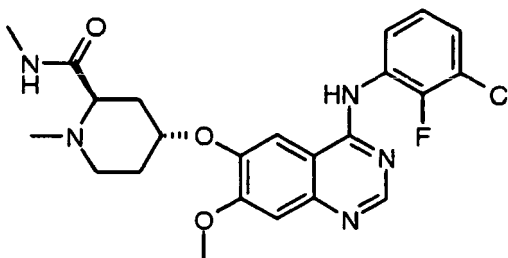
Una disolución agitada de ácido (2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxílico (4 g, 7,31 mmol, preparado como se describió en el Ejemplo 1) en THF (50 ml) se enfrió a -15°C (acetona/hielo). Se añadió NMM (1,21 ml, 11,0 mmol) a la disolución seguido de IBCF (1,24 ml, 9,51 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -15°C (se monitorizó la formación del anhídrido mixto mediante TLC (THF)). Después de 5-10 minutos, la mezcla de reacción se trató con una

disolución 2,0 M de metilamina en THF (10 ml) a -15°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (250 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml) y se concentró para proporcionar el (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-2-[(metilamino)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,1 g, 100%) en forma de una espuma amarilla pálida que se usó sin purificación adicional; Espectro de masas: (M+H)⁺ 560,1.

Se añadió TFA (15 ml) a lo largo de un periodo de 5 minutos a una disolución agitada de (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-2-[(metilamino)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,1 g, 7,31 mmol) en DCM (15 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, tras cuyo tiempo, la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno para proporcionar la (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*-metilpiperidin-2-carboxamida (3,0 g, 89%) y el residuo bruto se usó sin purificación adicional; Espectro de masas: (M+H)⁺ 460,1.

Ejemplo 3

(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida



Se añadieron tamices moleculares (5 g) seguido de formaldehído acuoso (10 ml) a una disolución agitada de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*-metilpiperidin-2-carboxamida (3,6 g, 7,84 mmol) en DCM-AcOH (100:10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1-2 minutos antes de añadir por partes triacetoxiborohidruro sódico sólido (3,31 g, 15,7 mmol) a lo largo de 5 minutos. La reacción se completó básicamente después de haber añadido todo el agente reductor de triacetoxiborohidruro sódico. Se añadió DCM (100 ml) y la reacción se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ acuoso (ac) saturado. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró hasta una espuma amarilla. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, DCM-NH₃/MeOH al 2%) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido blanco (1,8 g, 49 %): Espectro de ¹H RMN: (DMSO d₆) 1,85-1,96 (m, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,45-2,50 (m, 1H), 2,59 (d, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,81 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,81 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 9,59 (s, 1H); Espectro de masas: (M+H)⁺ 474,1.

El material de partida (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*-metilpiperidin-2-carboxamida se preparó como sigue:

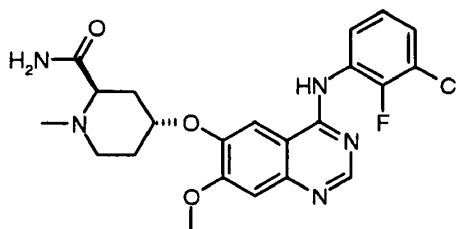
DTAD (7,26 g, 31,5 mmol) disuelto en 50 ml de DCM se añadió a lo largo de un periodo de 10 minutos a una suspensión agitada de 4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-ol (5,00 g, 15,7 mmol), trifetilfosfina (8,57 g, 62,6 mmol) y éster metílico de ácido (2*R*,4*S*)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-carboxílico (ex ACROS, 5,42 g, 20,9 mmol) en DCM (150 ml) a -15°C (acetona/hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, se concentró hasta aproximadamente 50 ml y se purificó directamente mediante cromatografía rápida (gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 100% de DCM a DCM/EtOAc (80/20) a DCM/EtOAc (50/50) para proporcionar el (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil-2-metilo (5,5 g, 81%) en forma de una espuma blanca; Espectro de ¹H RMN: (DMSO d₆) 1,47-1,53 (m, 11H), 1,86-1,91 (m, 1H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,95-3,13 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,86-4,94 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,51-7,64 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,54 (s, 1H); Espectro de masas: (M+H)⁺ 561,1.

Una disolución agitada de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil-2-metilo (6,5 g, 11,6 mmol) en THF (35 ml) y agua (35 ml) se preparó a temperatura ambiente y después se enfrió a 0°C, y se añadió LiOH.H₂O sólido (0,53 g, 12,7 mmol). La reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, se acidificó con ácido acético y se extrajo con DCM. El residuo resultante se evaporó hasta sequedad, se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (3 x 50 ml) y se secó hasta un peso constante para proporcionar el ácido (2*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxílico (5,35 g, 84%), que se usó sin purificación adicional; Espectro de masas: (M+H)⁺ 547,1.

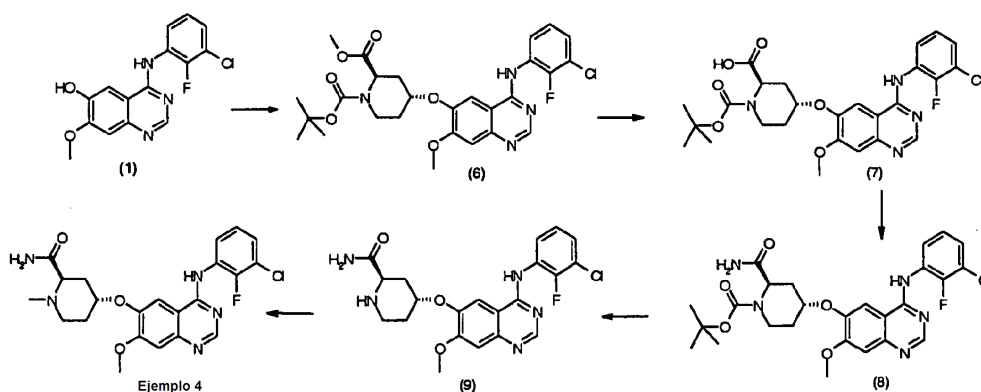
- Una disolución agitada de ácido (2*R*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxílico (5,35 g, 9,80 mmol) en THF (50 ml) se enfrió a -15°C (acetona/hielo). Se añadió NMM (1,49 ml, 14,9 mmol) a la disolución seguido de IBCF (2,0 ml, 12,75 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -15°C (se monitorizó la formación del anhídrido mixto mediante TLC (THF)). Después de 5-10 minutos, la mezcla de reacción se trató con una disolución 2,0 M de metilamina en THF (10 ml) a -15°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (250 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml) y se concentró para proporcionar el (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-2-[(metilamino)carbonil] piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,94 g, 100%) en forma de una espuma amarilla pálida que se usó sin purificación adicional; Espectro de masas: (M+H)⁺ 560,1.
- Se añadió TFA (25 ml) a lo largo de un periodo de 5 minutos a una disolución agitada de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-2-[(metilamino)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,94 g, 10,63 mmol) en DCM (25 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, tras cuyo tiempo, la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, DCM-NH₃/MeOH al 5%) para proporcionar la (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*-metilpiperidin-2-carboxamida (3,6 g, 74%) en forma de un sólido blanco; Espectro de ¹H RMN: (DMSO d₆) 1,60-2,03 (m, 4H), 2,50-2,58 (m, 1H), 2,59 (d, 3H), 2,78 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,84 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,47-7,60 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 9,56 (s, 1H); Espectro de masas: (M+H)⁺ 460,1.

20 Ejemplo 4

(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se muestra en el esquema B:



Esquema B

- Se añadieron tamices moleculares (0,5 g) seguido de formaldehído acuoso (1 ml) a una disolución agitada de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxamida (**9**) (0,102 g, 0,23 mmol) en DCM-AcOH (10:1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1-2 minutos antes de añadir por partes triacetoxiborohidruro sódico sólido (0,10 g, 0,463 mmol) a lo largo de 5 minutos. La reacción se completó básicamente después de haber añadido todo el agente reductor de triacetoxiborohidruro sódico. Se añadió DCM (20 ml) y la reacción se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ acuoso (ac) saturado. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró hasta una espuma amarilla. El residuo se purificó mediante LCMS preparativa (condiciones básicas estándar) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido blanco (0,85 g, 80%): Espectro de ¹H RMN: (DMSO d₆) 1,87-1,92 (m, 3H), 2,07-2,09 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,43-2,47 (m, 1H), 2,71-2,80 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,82 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,60 (s, 1H); Espectro de masas: (M+H)⁺ 459,9.

El material de partida (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxamida (**9**) se preparó como sigue:

Se añadió DTAD (7,26 g, 31,5 mmol) disuelto en 50 ml de DCM a lo largo del periodo de 10 minutos a una suspensión agitada de 4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-ol (5,00 g, 15,7 mmol), trifenilfosfina (8,57 g, 62,6 mmol) y éster metílico de ácido (2*R*,4*S*)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-carboxílico (ex ACROS, 5,42 g, 20,9 mmol) en DCM (150 ml) a -15°C (acetona/hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, se concentró hasta aproximadamente 50 ml y se purificó directamente mediante cromatografía rápida (gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 100% de DCM a DCM/EtOAc (80/20) a DCM/EtOAc (50/50) para proporcionar el (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 2-metilo (**6**) (5,5 g, 81%) en forma de una espuma blanca; Espectro de ¹H RMN: (DMSO *d*₆) 1,47-1,53 (m, 11H), 1,86-1,91 (m, 1H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,95-3,13 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,86-4,94 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,51-7,64 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,54 (s, 1H); Espectro de masas: (M+H)⁺ 561,1.

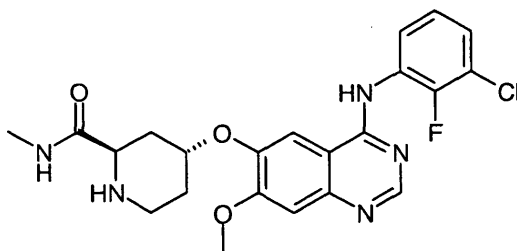
Se preparó una disolución agitada de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 2-metilo (**6**) (6,5 g, 11,6 mmol) en THF (35 ml) y agua (35 ml) a temperatura ambiente y después se enfrió a 0°C y se añadió LiOH.H₂O sólido (0,53 g, 12,7 mmol). La reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, se acidificó con ácido acético y se extrajo con DCM. El residuo resultante se evaporó hasta sequedad, se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (3 x 50 ml) y se secó hasta un peso constante para proporcionar el ácido (2*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxílico (**7**) (5,35 g, 84%), que se usó sin purificación adicional; Espectro de masas: (M+H)⁺ 547,1.

Una disolución agitada de ácido (2*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxílico (**7**) (0,13 g, 0,232 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a -15°C (acetona/hielo). Se añadió NMM (0,035 g, 0,348 mmol) a la disolución seguido de IBCF (0,041 g, 0,301 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -15°C (se monitorizó la formación del anhídrido mixto mediante TLC (THF)). Después de 5-10 minutos, la mezcla de reacción se trató con amoníaco acuoso en THF (0,2 ml) a -15°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (2 x 2 ml) y se concentró para proporcionar el (2*R*,4*R*)-2-(aminocarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**8**) (0,13 g, 100%) en forma de una espuma amarilla pálida que se usó sin purificación adicional; Espectro de masas: (M+H)⁺ 544,0.

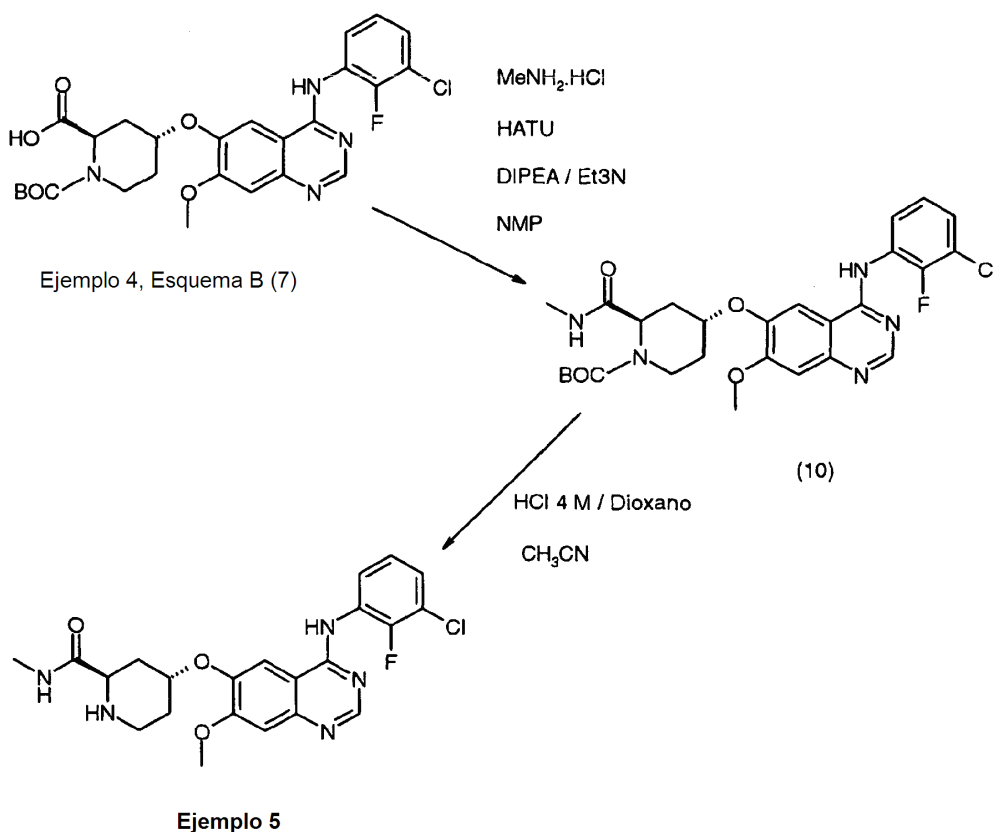
Se añadió TFA (2 ml) a lo largo de un periodo de 5 minutos a una disolución agitada de (2*R*,4*R*)-2-(aminocarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,13 g, 0,232 mmol) en DCM (2 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, tras cuyo tiempo, la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, DCM-NH₃/MeOH al 5%) para proporcionar la (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxamida (**9**) (0,102 g, 100%) en forma de un sólido amarillo; Espectro de masas: (M+H)⁺ 446,1.

Ejemplo 5

(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*-metilpiperidin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se muestra en el esquema C:



Esquema C

- Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M (7,5 ml) en dioxano a una disolución agitada de (1) (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-2-[(metilamino)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,17 g) en acetonitrilo (10 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió una segunda porción de cloruro de hidrógeno 4 M (3,75 ml) en dioxano y la mezcla se agitó otras 1 ½ horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato sódico. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. Los residuos se purificaron mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoniaco) (96/4). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y evaporaron. Los sólidos resultantes se trituraron con iso-hexano / cloruro de metileno, se filtraron y se secaron a alto vacío a 50°C para proporcionar el producto del título en forma de un sólido blanco (1,94 g, 57%); Espectro de ¹H RMN (DMSO d₆) 1,67-1,82 (m, 2H); 1,83-1,94 (m, 1H); 1,98-2,08 (m, 1H); 2,59 (d, 3H); 2,74-2,83 (m, 1H); 2,90-3,01 (m, 1H); 3,48-3,55 (m, 1H); 3,94 (s, 3H); 4,83 (s ancho, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,23-7,30 (m, 1H); 7,43-7,57 (m, 2H); 7,75-7,81 (m, 1H); 7,84 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 9,52 (s, 1H); Espectro de masas (M+H)⁺ 460.
- El material de partida de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-2-[(metilamino)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10) se preparó como sigue:

- Una disolución de ácido (2*R*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxílico (4,73 g) (preparado como se describió en el Ejemplo 4, Esquema B (7)) en NMP (47 ml) se enfrió a 0°C. Después se añadió hidrocloreto de metilamina (1,75 g), trietilamina (4,8 ml) y diisopropiletilamina (1,5 ml). Se añadió HATU (4,93 g) por partes de forma que la temperatura interna siguió siendo <10°C, y la mezcla de reacción se dejó en reposo durante la noche. Después se añadieron porciones adicionales de HATU (3,0 g) y diisopropiletilamina (1,5 ml). Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se paró con una disolución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (x2).

- Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. Los residuos se purificaron mediante cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoniaco) (98,4/1,6). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-2-[(metilamino)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10) en forma de un aceite amarillo (4,18 g, 86,3%); Espectro de ¹H RMN: (DMSO d₆) 1,52 (s, 10H); 1,91-2,16 (m, 3H); 2,33-2,41 (t, 1H); 2,90 (d, 3H); 2,95-3,16 (m, 1H);

3,33-3,41 (t, 1H); 4,02 (s, 3H); 4,28 (s ancho, 0,5H) 4,81 (s ancho, 0,5H); 5,07 (s ancho, 1H); 7,07-7,18 (m, 2H); 7,27 (s, 1H); 8,13-8,34 (m, 3H); 8,66 (s, 1H); Espectro de masas: (M-H)⁻ 558.

Ejemplo 6

5 Sal de dimaleato de (2R,4R)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida

(2R,4R)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida (10,0 g : 21,1 mmol, preparada como se describió en el Ejemplo 3) se disolvió en acetonitrilo (500 ml) a reflujo. Se añadió una disolución de ácido maleico 1 M en acetona (43 ml, 43,0 mmol). La mezcla se concentró para eliminar la acetona, se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se recogieron mediante filtración. Este material amorfo se resuspendió en acetato de etilo (400 ml) y se calentó a 50°C durante el fin de semana (aproximadamente 65 horas). La mezcla se concentró después a ½ del volumen y se agitó a 50°C durante la noche. La suspensión resultante se enfrió después, se filtró, se lavó con acetato de etilo frío (100 ml) y se secó a 50°C durante la noche a alto vacío para proporcionar la sal de dimaleato de (2R,4R)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida en forma de un sólido cristalino blanco (12,7 g, 85,2%); Espectro de ¹H RMN: (300 MHz DMSO-D₆) δ 2,01-2,19 (m, 3H); 2,41-2,46 (m, 1H); 2,66-2,70 (d, 3H); 2,78 (s, 3H); 3,23-3,35 (m, 1H); 3,36-3,45 (m, 1H); 3,91-4,00 (m, 1H); 3,99 (s, 3H); 4,88 (s, 1H); 6,12 (s, 4H); 7,24-7,33 (m, 2H); 7,46-7,55 (m, 2H); 7,90 (s, 1H); 8,43 (s, 1H); 8,67-8,74 (q ancho, 1H); 9,46-9,92 (s ancho, 1H).

Se determinaron los patrones de difracción de rayos X de polvo de la sal de dimaleato montando una muestra de la sal cristalina en un soporte con forma de oblea de cristal de silicio Único Siemens (SSC) y distribuyendo la muestra en una capa fina con la ayuda de un portaobjetos de microscopio. La muestra se hizo girar a 30 revoluciones por minuto (para mejorar la estadística del recuento) y se irradió con rayos X generados con un tubo de cobre de foco fino largo funcionando a 40 kV y 40 mA con una longitud de onda de 1,5406 angstroms en un difractor de rayos X de polvo Bruker D5000. Se hizo pasar la fuente de rayos X colimada por un conjunto de rendijas de divergencia variables automáticas a V20 y se dirigió la radiación reflejada por una rendija antidispersión de 2 mm y una rendija del detector de 0,2 mm. La muestra se expuso durante 1 segundo por un incremento de 2-zeta de 0,02 grados (modo de barrido continuo) por el intervalo 2-zeta de 2 grados a 40 grados en modo zeta-zeta. El tiempo de registro fue 31 minutos y 41 segundos. El instrumento estaba equipado con un contador de centelleo como detector. El control y captura de datos se hizo mediante una estación de trabajo Dell Optiplex 686 NT 4.0 funcionando con software Diffract+. Se recogieron datos en el intervalo 2-zeta 2 - 40°, en incrementos de 2-zeta 0,02° con 4 s por incremento.

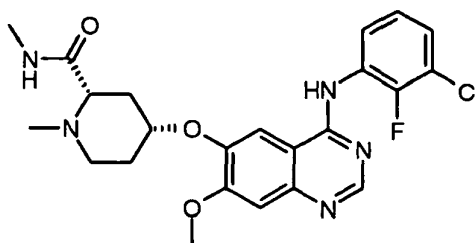
El patrón de difracción de rayos X de polvo para la sal de dimaleato se muestra en la Figura 1.

El análisis de calorimetría de barrido diferencial (DSC) se llevó a cabo con la sal de dimaleato mediante el uso de un Mettler DSC820e. Las muestras de generalmente menos de 5 mg de material contenido en un recipiente de aluminio de 40 µl equipado con una tapa perforada se calentaron en el intervalo de temperatura de 25°C a 325°C a una velocidad de calentamiento constante de 10°C por minuto. Se usó un gas de purga que emplea nitrógeno - caudal de 100 ml por minuto.

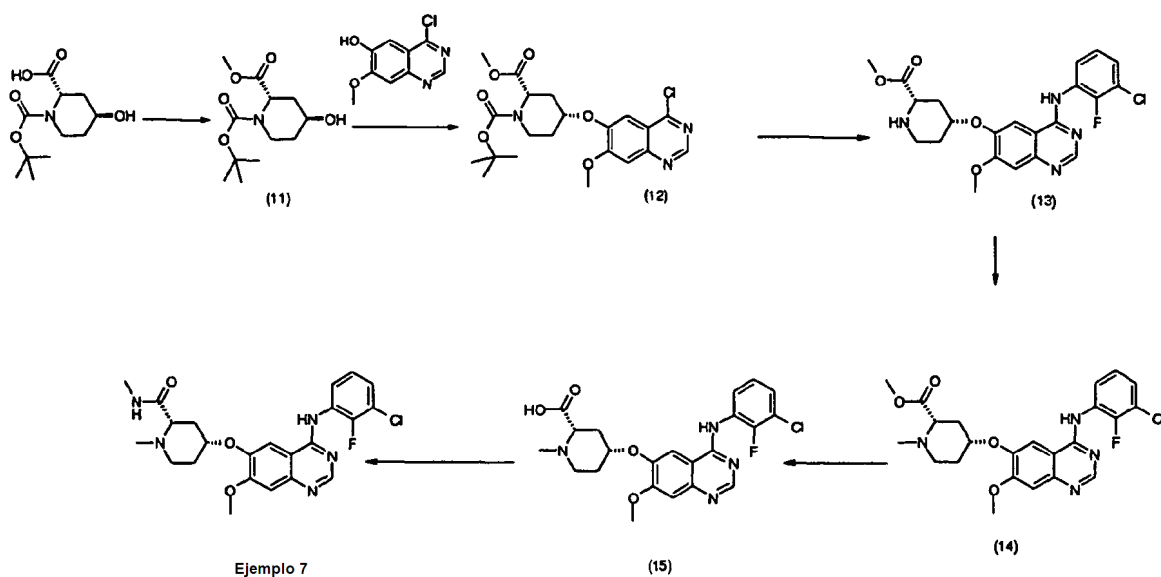
El trazo de DSC se muestra en la Figura 2. La temperatura de inicio de la endoterma de fusión estuvo en el intervalo de 175-182°C. El pico de la endoterma de fusión estuvo en el intervalo de 180-187°C.

Ejemplo 7

40 (2S,4R)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se muestra en el Esquema D



Esquema D

Se disolvió ácido (2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxílico (**15**) (145 mg, 0,32 mmol) en DMF (10 ml) bajo nitrógeno. Se añadió trietilamina (0,13 ml, 0,95 mmol), seguido de DIPEA (0,055 ml, 0,32 mmol) e hidrócloruro de metilamina (0,043 g, 0,63 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua y después se añadió HATU (180 mg, 0,47 mmol) por partes de manera que la temperatura siguió siendo < 10°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en EtOAc, se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Los productos brutos se purificaron mediante cromatografía en columna eluyendo con mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno/metanol (100/0-90/10). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y evaporaron. Los sólidos resultantes se disolvieron en metanol, se cargaron en una columna SCX y se eluyeron con MeOH (20 ml) seguido de NH₃ 7 N en MeOH. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron para proporcionar el producto del título en forma de un sólido blanco (69 mg, 40%): Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) δ1,63 - 1,69 (2H, m), 2,15 - 2,21 (6H, m), 2,55 - 2,62 (4H, m), 2,93 - 2,98 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,43 - 4,51 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,28 - 7,33 (1H, m), 7,49 - 7,56 (2H, m), 7,68 - 7,72 (1H, m), 7,86 (1H, s), 8,39 (1H, s), 9,57 (1H, s); Espectro de masas: (M+H)⁺ 474.

El material de partida de ácido (2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxílico (**15**) se preparó como sigue:

Se disolvió la sal de bencilamina de ácido (2*S*, 4*S*)-*N* Boc-4-hidroxi piperidin-2 carboxílico (0,5 g) en metanol y se cargó en una columna SCX. Esta se eluyó con metanol (20 ml). Los filtrados combinados se evaporaron a vacío para proporcionar una goma (405 mg). Esta se disolvió en DMF (5 ml). Se añadió yodometano (0,107 ml, 1,7 mmol) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se añadió carbonato de cesio (647 mg, 1,98 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua (10 ml) y DCM (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el (2*S*,4*S*)-4-hidroxi piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (**11**) en forma de una goma clara (347 mg, 81%): Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) δ1,39 - 1,50 (10H, m), 1,60 - 1,66 (1H, m), 1,86 - 1,96 (2H, m), 2,40 - 2,49 (1H, m), 2,96 - 3,10 (1H, m), 3,65 (1H, t), 3,73 (3H, s), 3,95 - 4,18 (1H, m), 4,82 - 5,06 (1H, m).

Se añadió una disolución de DEAD (0,329 ml, 2,08 mmol) en DCM (2 ml) en forma de una suspensión agitada de 4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-ol (283 mg, 1,74 mmol preparado como se describió en el Ejemplo 16 del documento WO03/082831), (2*S*,4*S*)-4-hidroxi piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (**11**) (450 mg, 2,08 mmol) y trifetilfosfina (547 mg, 2,098 mmol) en DCM (10 ml), de forma que la temperatura interna siguió siendo < 30°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se evaporó hasta sequedad. Los residuos se purificaron mediante cromatografía en columna con SiO₂ mediante elución con mezclas cada vez más polares de DCM/metanol (100/0-95/5). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el (2*S*,4*R*)-4-[(4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (**12**) en forma de una goma (478 mg, 79%): Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) δ1,39 - 1,46 (10H, m), 1,73 - 1,84 (1H, m), 1,92 - 2,03 (1H, m), 2,10 - 2,18 (1H, m), 2,60 2,69 (1H, m), 3,15 - 3,40 (3H, m), 3,74 - 3,85 (1H, m), 4,01 (3H, s), 4,61 - 4,73 (1H, m), 5,06 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,47 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,97 (1H, s); Espectro de masas: (M+H)⁺ 452.

Se disolvió (2*S*,4*R*)-4-[(4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (**12**) (0,45 g, 10 mmol) en MeCN (11 ml) bajo nitrógeno. Después se añadió 3-cloro-2-fluoroanilina (153 mg, 1,05 mmol) seguido de HCl 4 M en dioxano (1,2 ml). La mezcla resultante se calentó durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió a -8°C y los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración y se lavaron con éter dietílico.

5 Los sólidos se disolvieron en metanol, se cargaron en una columna SCX y se eluyeron con metanol seguido de NH₃ 7 N en MeOH. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron. Los residuos se purificaron mediante cromatografía en columna con SiO₂ mediante elución con mezclas cada vez más polares de DCM/metanol (100/0-95/5). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el

10 (2*S*,4*R*)-4-[(4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-2-carboxilato de metilo (**13**) en forma de una goma clara (316 mg, 69%). Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) δ1,45 - 1,58 (2H, m), 2,02 - 2,11 (1H, m), 2,32 - 2,40 (1H, m), 2,57 - 2,67 (1H, m), 3,08 - 3,13 (1H, m), 3,42 - 3,48 (1H, m), 3,64 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,54 - 4,64 (1H, m), 7,05 - 7,10 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,28 - 7,33 (1H, m), 7,48 - 7,57 (2H, m), 7,85 (1H, s), 8,38 (1H, s), 9,56 (1H, s); Espectro de masas: (M+H)⁺ 461.

Se disolvió (2*S*,4*R*)-4-[(4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-2-carboxilato de metilo (**13**) (0,35 g, 0,76 mmol) en una disolución del 15% de ácido acético/cloruro de metileno (6,1 ml). A esto se le añadieron después tamices moleculares de 4 Å en polvo (0,63 g) y la suspensión resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadió un 37% de formaldehído en agua (0,56 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó otros 2 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,29 g) en una porción. La mezcla de reacción se agitó otras 2 horas a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó. Los residuos se repartieron entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Los residuos en bruto se purificaron mediante cromatografía en columna con SiO₂ mediante elución con mezclas cada vez más polares de DCM/metanol (100/0-95/5). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el (2*S*,4*R*)-4-[(4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]-1-metilpiperidin-2-carboxilato de metilo (**14**) en forma de una espuma (252 mg, 70%): Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) δ1,72 - 1,78 (2H, m), 2,05 - 2,35 (6H, m), 2,95 - 3,04 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,51 - 4,59 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,29 - 7,31 (1H, m), 7,49 - 7,56 (2H, m), 7,84 (1H, s), 8,39 (1H, s), 9,55 (1H, s); Espectro de masas: (M+H)⁺ 475.

25

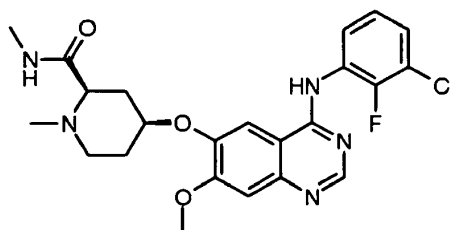
Se añadió NaOH 2 N (1,3 ml, 2,66 mmol) a una disolución de (2*S*,4*R*)-4-[(4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]-1-metilpiperidin-2-carboxilato de metilo (**14**) (0,252 g, 0,53 mmol) en THF (5 ml) y metanol (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en agua (10 ml) y la disolución se acidificó hasta pH 6 con HCl 2 N. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua (5 ml) seguido de éter dietílico (5 ml) y se secaron a vacío para proporcionar el ácido (2*S*,4*R*)-4-[(4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]-1-metilpiperidin-2-carboxílico (**15**) en forma de un sólido cremoso (145 mg, 59%): Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) δ1,72 - 1,90 (2H, m), 2,20 - 2,31 (1H, m), 2,40 - 2,55 (1H + DMSO, m), 2,66 (3H, s), 2,84 - 2,94 (1H, m), 3,10 - 4,10 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,56 - 4,60 (1H, m), 7,18 - 7,25 (2H, m), 7,48 - 7,55 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,40 (1H, s); Espectro de masas: (M+H)⁺ 461.

30

35

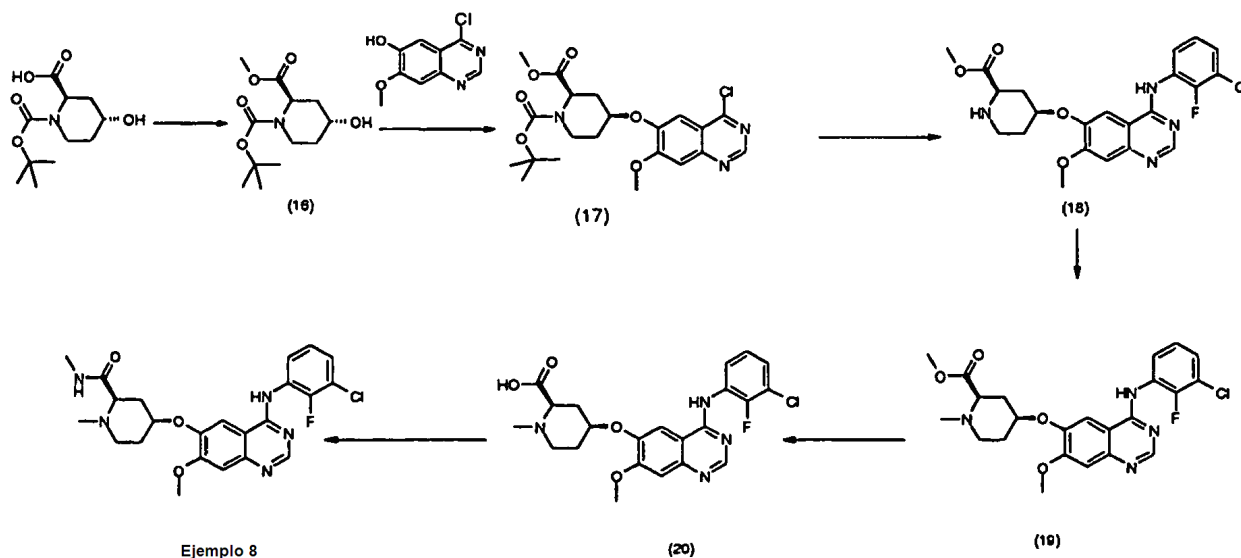
Ejemplo 8

(2*R*,4*S*)-4-[(4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida



40

El compuesto del título se preparó como se mostró en el Esquema E



Esquema E

Se acopló ácido (2R,4S)-4-((4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxílico (20) con hidrocloreto de metilamina de manera análoga a la etapa equivalente del Ejemplo 7 para proporcionar el compuesto del título (2R,4S)-4-((4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida: Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) δ1,63 - 1,72 (2H, m), 2,15 - 2,21 (6H, m), 2,55 - 2,62 (4H, m), 2,93 - 2,98 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,43 - 4,51 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,28 - 7,33 (1H, m), 7,49 - 7,56 (2H, m), 7,68 - 7,72 (1H, m), 7,86 (1H, s), 8,39 (1H, s), 9,57 (1H, s); Espectro de masas: (M+H)⁺ 474.

El material de partida de ácido (2R,4S)-4-((4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxílico (20) se preparó como sigue:

Se hizo reaccionar la sal de bencilamina de ácido (2R, 4R)-N Boc-4-hidroxi piperidin-2-carboxílico de manera análoga a la etapa equivalente del Ejemplo 7 para proporcionar el (2R,4R)-4-hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (16): Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) δ1,30 - 1,50 (10H, m), 1,60 - 1,65 (2H, m), 1,89 - 1,94 (1H, m), 2,40 - 2,49 (1H, m), 2,95 - 3,05 (1H, m), 3,63 - 3,70 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,96 - 4,18 (1H, m), 4,84 - 5,02 (1H, m).

Se acopló (2R,4R)-4-hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (16) a 4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-ol de manera análoga a la etapa equivalente del Ejemplo 7 para proporcionar el (2R,4S)-4-[(4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (17): Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) δ1,39 - 1,46 (10H, m), 1,73 - 1,84 (1H, m), 1,92 - 2,03 (1H, m), 2,10 - 2,18 (1H, m), 2,60 - 2,69 (1H, m), 3,15 - 3,40 (3H, m), 3,74 - 3,85 (1H, m), 4,01 (3H, s), 4,61 - 4,73 (1H, m), 5,06 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,47 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,97 (1H, s); Espectro de masas: (M+H)⁺ 452.

Se hizo reaccionar (2R,4S)-4-[(4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (17) con 3-Cloro-2-fluoroanilina de manera análoga a la etapa equivalente del Ejemplo 7 para proporcionar el (2R,4S)-4-((4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)piperidin-2-carboxilato de metilo (18) : Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) δ1,45 - 1,56 (2H, m), 2,03 - 2,12 (1H, m), 2,31 - 2,38 (1H, m), 2,60 - 2,67 (1H, m), 3,08 - 3,15 (1H, m), 3,44 - 3,48 (1H, m), 3,64 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,55 - 4,63 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,26 - 7,32 (1H, m), 7,48 - 7,58 (2H, m), 7,85 (1H, s), 8,38 (1H, s), 9,56 (1H, s); Espectro de masas: (M+H)⁺ 461.

Se hizo reaccionar (2R,4S)-4-((4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)piperidin-2-carboxilato de metilo (18) de manera análoga a la etapa equivalente del Ejemplo 7 para proporcionar el (2R,4S)-4-((4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxilato de metilo (19): Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) δ1,68 - 1,77 (2H, m), 2,07 - 2,14 (1H, m), 2,17 - 2,21 (5H, m), 2,91 - 3,03 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,50 - 4,59 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,28 - 7,32 (1H, m), 7,48 - 7,57 (2H, m), 7,83 (1H, s), 8,38 (1H, s), 9,54 (1H, s); Espectro de masas: (M+H)⁺ 475. Se hidrolizó (2R,4S)-4-((4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxilato de metilo (19) de manera análoga a la etapa equivalente del Ejemplo 6 para proporcionar el ácido (2R,4S)-4-((4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)-1-metilpiperidin-2-

carboxílico (**20**): Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6) δ 1,72 - 1,90 (2H, m), 2,20 - 2,31 (1H, m), 2,45 - 2,55 (1H + DMSO, m), 2,66 (3H, s), 2,84 - 2,94 (1H, m), 3,27 - 3,34 (1H, m), 3,48 - 3,49 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,56 - 4,60 (1H, m), 7,18 - 7,25 (2H, m), 7,48 - 7,55 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,40 (1H, s); Espectro de masas: (M+H) $^+$ 461.

Composiciones Farmacéuticas Hipotéticas

5 Lo que sigue ilustra formas farmacéuticas de dosificación representativas de la invención como se define en este documento (estando el ingrediente activo designado como "Compuesto X"), para el uso terapéutico o profiláctico en seres humanos:

(a)

| Comprimido I | mg/comprimido |
|--|---------------|
| Compuesto X | 100 |
| Lactosa Ph.Eur | 182,75 |
| Croscarmelosa de sodio | 12,0 |
| Pasta de almidón de maíz (pasta al 5% p/v) | 2,25 |
| Estearato de magnesio | 3,0 |

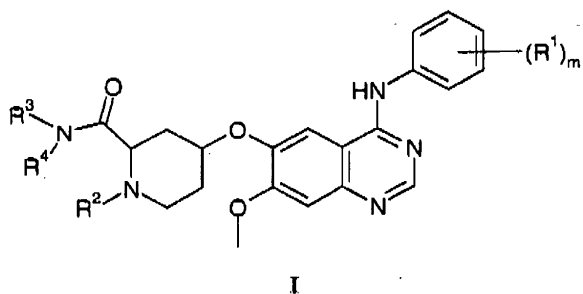
(b)

| | |
|--|------------|
| Inyección I | (50 mg/ml) |
| Compuesto X | 5,0% p/v |
| Disolución de hidróxido sódico 1 M | 15,0% v/v |
| Ácido clorhídrico 0,1 M (para ajustar el pH a 7,6) | |
| Polietilenglicol 400 | 4,5% p/v |
| Agua para inyección hasta 100%. | |

10 Las formulaciones anteriores se pueden preparar mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, el comprimido se puede preparar mezclando entre sí los componentes y comprimiendo la mezcla para formar un comprimido.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de quinazolina de la fórmula I:



en la que:

5 **m** es 1, 2 ó 3;

cada R¹, que puede ser igual o diferente, es halógeno;

R² se selecciona de hidrógeno y alquilo (1-4C):

R³ es hidrógeno; y

R⁴ se selecciona de hidrógeno y alquilo (1-4C):

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un derivado de quinazolina según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que **R²** es alquilo (1-4C).

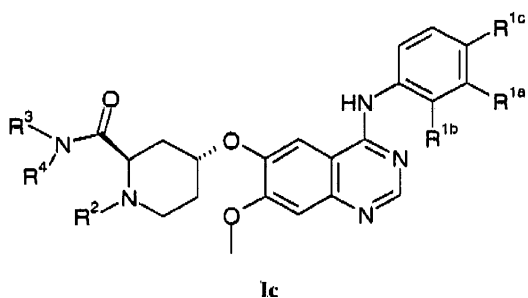
3. Un derivado de quinazolina según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que **R²** y **R⁴** son metilo.

15 4. Un derivado de quinazolina según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el grupo anilino en la posición 4 del anillo de quinazolina de la fórmula I se selecciona de 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-cloro-4-fluoroanilino y 3-bromo-2-fluoroanilino.

5. Un derivado de quinazolina según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el grupo anilino en la posición 4 del anillo de quinazolina de la fórmula I es 3-cloro-2-fluoroanilino.

20

6. Un derivado de quinazolina según la reivindicación 1 de la fórmula **Ic**:



en la que:

R¹ᵃ es cloro o bromo;

25 **R¹ᵇ** es hidrógeno y **R¹ᶜ** es fluoro; o

R¹ᶜ es hidrógeno y **R¹ᵇ** es fluoro;

R² es hidrógeno o alquilo (1-3C);

R³ es hidrógeno;

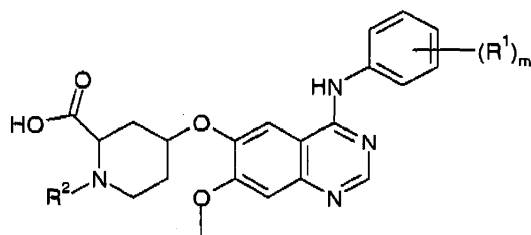
R⁴ es hidrógeno o metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un derivado de quinazolina según la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que **R²** es metilo.
- 5 8. Un derivado de quinazolina según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que **R⁴** es metilo.
9. Un derivado de quinazolina según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que **R^{1a}** es cloro, **R^{1b}** es fluoro y **R^{1c}** es hidrógeno.
- 10 10. Un derivado de quinazolina según la reivindicación 1 que es 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Un derivado de quinazolina según la reivindicación 1 seleccionado de:
- (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboximida;
- (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida;
- (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxamida;
- 15 (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxamida;
- (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*-metilpiperidin-2-carboxamida;
- (2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida; y
- (2*R*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 12. Una sal de un derivado de quinazolina de la Fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones precedentes formada con ácido maleico.
13. Una sal de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida formada con ácido maleico.
14. Una sal según la reivindicación 12 o la reivindicación 13, cuya sal es una sal de dimaleato.
- 25 15. Una sal cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14.
16. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 17. Un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para el uso en forma de un medicamento.
18. El uso de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en la fabricación de un medicamento para el uso de la producción de un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.
- 35 19. El uso de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en la fabricación de un medicamento para el uso en la prevención o el tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de las tirosina quinasas receptoras de EGF que están implicadas en las etapas de transducción de señales que conducen a la proliferación de las células tumorales.
- 40 20. Un procedimiento para la preparación de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende:

Procedimiento (a):

la reacción de un compuesto de la fórmula II, o de un derivado reactivo del mismo:



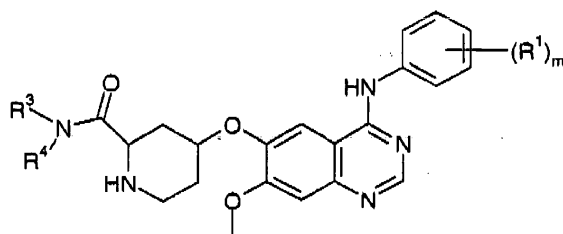
II

en la que R^1 , R^2 y m son como se definieron en la reivindicación 1 y en la que cualquier grupo funcional del compuesto de fórmula II está protegido si es necesario,

- 5 con un compuesto de la fórmula NH_2R^4 , o una sal adecuada del mismo, en la que R^4 es como se definió en la reivindicación 1; o

Procedimiento (b)

la alquilación de un compuesto de la fórmula I':

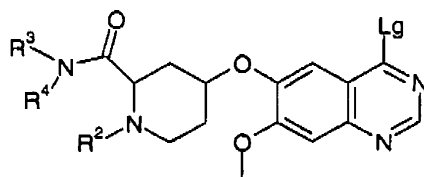


I'

- 10 en la que R^1 , R^3 , R^4 y m son como se definieron en la reivindicación 1, y en la que cualquier grupo funcional en el compuesto de fórmula NT' está protegido si es necesario; o

Procedimiento (c)

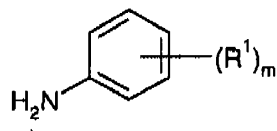
haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III:



III

- 15 en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron en la reivindicación 1, Lg es un grupo desplazable, y en la que cualquier grupo funcional en el compuesto de fórmula III está protegido si es necesario,

con un compuesto de la fórmula IV:

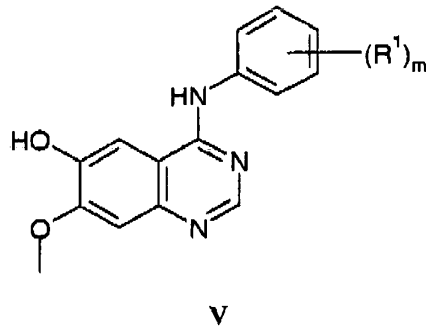


IV

en la que R^1 y m son como se definieron en la reivindicación 1; o

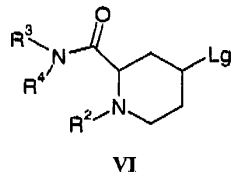
Procedimiento (d)

- 20 haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula V:



en la que R^1 y m son como se definieron en la reivindicación 1, y en la que cualquier grupo funcional en el compuesto de fórmula **V** está protegido si es necesario.

con un compuesto de la fórmula VI:



5

en la que Lg^1 es un grupo desplazable y R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron en la reivindicación 1, y en la que cualquier grupo funcional en el compuesto de fórmula **VI** está protegido si es necesario;

y después de esto, si es necesario (en cualquier orden):

(i) eliminar cualquier grupo protector; y

10

(ii) formar una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de quinazolina de la fórmula I.

21. Un producto farmacéutico que comprende un derivado de quinazolina de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un agente anti-tumoral adicional, para el tratamiento conjunto del cáncer.

Figura 1

Patrón de XRPD de sal de dimaleato de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida

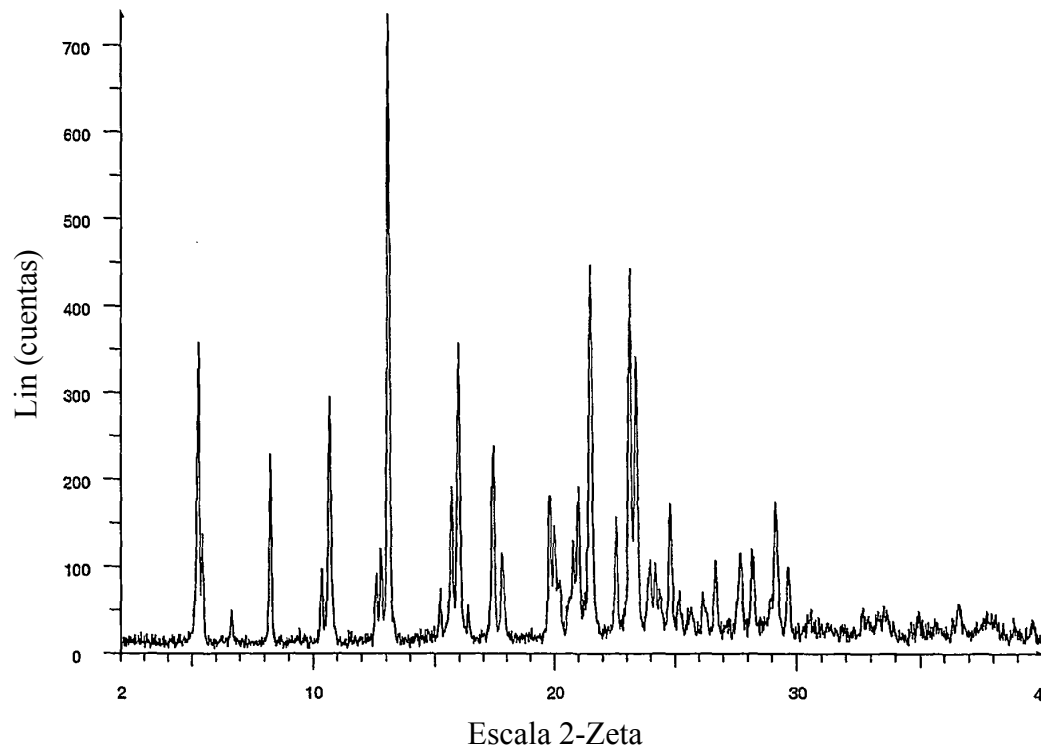


Figura 2

Trazo de DSC de sal de dimaleato de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida

