

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 374 553**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/505 (2006.01)
C07D 239/94 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05732761 .1**

(96) Fecha de presentación: **25.04.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1746999**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **31.01.2007**

(54)

Título: **4-FENILAMINO-QUINAZOLIN-6-IL-AMIDAS.**

(30)

Prioridad:
06.05.2004 US 568872 P

(73)

Titular/es:
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC
235 EAST 42ND STREET
NEW YORK, NY 10017, US

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.02.2012

(72)

Inventor/es:
FAKHOURY, Stephen, Alan;
LEE, Helen, Tsenwhei;
REED, Jessica, Elizabeth;
SCHLOSSER, Kevin, Matthew;
SEXTON, Karen, Elaine;
TECLE, Haile y
WINTERS, Roy, Thomas

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.02.2012

(74)

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 374 553 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

4-Fenilamino-quinazolin-6-il-amidas

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a compuestos nuevos que actúan como inhibidores de tirosina quinasas y son útiles en procedimientos para tratar, prevenir o inhibir enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer, aterosclerosis, reestenosis, endometriosis y psoriasis. En particular, esta invención se refiere a nuevos compuestos alquenoilamino-quinazolina 4-anilino-6 sustituidos útiles en el tratamiento de tales trastornos

Antecedentes de la invención

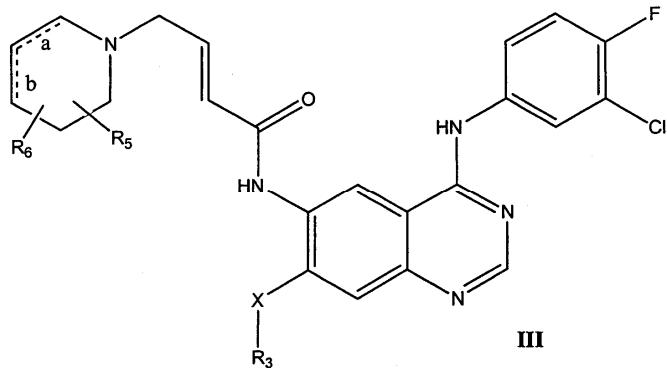
10 En la técnica se han descrito 4-fenilamino-quinazolin-6-il-amidas sustituidas útiles en el tratamiento del cáncer, incluidas las de la patente de EE.UU. nº 5.457.105 (Barker), la patente de EE.UU. nº 5.760.041 (Wissner y col.), la patente de EE.UU. nº 5.770.599 (Gibson), la patente de EE.UU. nº 5.929.080 (Frost), la patente de EE.UU. nº 5.955.464 (Barker), la patente de EE.UU. nº 6.251.912 (Wissner y col.), la patente de EE.UU. nº 6.344.455 (Bridges y col.), la patente de EE.UU. nº 6.344.459 (Bridges y col.), la patente de EE.UU. nº 6.414.148 (Thomas y col.), la patente de EE.UU. nº 5.770.599 (Gibson y col.), la solicitud de patente de EE.UU. 2002/0173509 (Himmelsbach y col.) y la patente de EE.UU. nº 6.323.209 (Frost). **E1 documento** CA2375259A1 se refiere a compuestos heterocíclicos bicíclicos con efectos inhibidores de tirosina quinasas.

Sumario de la invención

20 La invención comprende los compuestos reivindicados identificados más adelante. Esta invención también comprende los compuestos de esta invención para uso para tratar, inhibir, prevenir o controlar el avance de enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer, reestenosis, psoriasis, aterosclerosis, o endometriosis, implicando cada uno de los usos la administración de una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente memoria a un mamífero que lo necesite. Esta invención además comprende composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención y uno o más excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

25 **Descripción detallada de la invención**

Los compuestos de esta invención comprenden los de Fórmula:



en la que:

R₃ es alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con halógeno;

30 R₅ y R₆ se seleccionan de forma independiente de H, alquilo C₁-C₃, F, Br, I o Cl;

X es O, S o NH; y

cada una de las líneas discontinuas denominadas a y b indican un doble enlace opcional, con la condición de que en un compuesto sólo existe un único doble enlace a o b;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Un subgrupo de cada uno de los grupos de compuestos descritos en la presente memoria descriptiva comprende aquéllos en los que X es O. Otros subgrupos incluyen aquéllos en los que X es NH o S. Otro subgrupo de cada

grupo en la presente memoria descriptiva comprende compuestos en los X es O y R₃ es alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno. Otro subgrupo incluye compuestos en los que R₃ es un alquilo C₂-C₃ polifluorado, tal como grupos 1,1,2,2-tetrafluoroetilo o 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, o alquilo C₂-C₃ perfluorado, tal como un grupo pentafluoroetilo o heptafluoropropilo. Deberá entenderse que los

5 grupos alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado definidos como R₃ en los grupos de la presente memoria pueden estar halogenados con uno o más grupos halógeno, incluida la perhalogenación, es decir tener el número máximo de halógenos permitido por las limitaciones de la valencia del grupo alquilo (es decir, R₃ es trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, etc.)

10 Los compuestos de esta invención pueden usarse para inhibir la actividad de las tirosina quinasas, particularmente incluyendo erbB1, erbB2 y erbB4. Los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar, inhibir, prevenir o controlar el avance de las enfermedades proliferativas, incluidas cáncer, reestenosis, psoriasis, aterosclerosis o endometriosis. Entre los trastornos proliferativos celulares que se pueden tratar mediante estos procedimientos se incluyen cánceres, trastornos esqueléticos, trastornos proliferativos angiogénicos o de vasos sanguíneos, trastornos fibróticos y trastornos proliferativos de células mesangiales. Entre los trastornos proliferativos fibróticos, es decir la 15 formación anormal de matrices extracelulares, que pueden tratarse con estos compuestos y procedimientos se incluyen aterosclerosis, cirrosis hepática y trastornos proliferativos de células mesangiales (incluyendo enfermedades renales humanas, tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplantes y glomerulopatías). Cada uno de los 20 procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva comprende la administración a un mamífero que lo necesite de una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención, o una forma en sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

25 Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar o inhibir la enfermedad del riñón poliquístico en un mamífero. El uso implica comprender la administración a un mamífero que experimenta la enfermedad del riñón poliquístico de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención. Este uso se aplica a la enfermedad del riñón poliquístico de las formas tanto autosómica recesiva como autosómica dominante.

30 Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar o inhibir pólipos colónicos en un mamífero. El uso implica administrar a un mamífero que experimente la enfermedad del riñón poliquístico una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención. Se entiende que el uso de inhibición de los pólipos colónicos incluye usos que reducen la tasa de crecimiento de los pólipos colónicos. Los usos para tratar o inhibir los 35 pólipos colónicos en mamíferos también pueden incluir la coadministración o regímenes cíclicos utilizando agentes farmacéuticamente eficaces adicionales, tales como inhibidores de la COX-2, incluidos celecoxib; rofecoxib; valdecoxib; lumiracoxib (también conocido como COX-189); LAS-34475; UR-8880; 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3(2H)-piridazinona (ABT-963); 3-[(3-clorofenil)[4-(metilsulfonil)fenil]metilen]dihidro-2(3H)-furanona (BMS-347070); tilacoxib; El compuesto 4-[5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (también conocido como E 6087); CS-502 [Número de 40 registro en el Servicio de Chemical Abstracts ("CAS Reg. N°") 176429-82-6]; ácido (6aR, 10aR)-3-(1,1-dimetilheptil)-6a,7,10,10a-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-9-carboxílico ("CT-3"); CV-247; 2(5H)-furanona, 5,5-dimetil-3-(1-metiletoxi)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-("DFP"); carprofen; deracoxib; etoricoxib (marca comercial ARCOXIA® de MERCK & co., Inc., Whitehouse station, New Jersey); GW-406381; aspirina; tiracoxib; meloxicam; nimesulide; ácido 2-(acetiloxi)benzoico, 3-[(nitroxi)metyl)fenil éster ("NCX-4016"); parecoxib (solicitud de nombre 45 comercial en tramitación para DYNASTAT®, de G. D. Searle & Co., Skokie, Illinois); N-acetil-L-treonil- L-prolil-L-arginil-D-prolil-L-glutaminil-L-seril-L-histidil-L-asparaginil-L-α-aspartilglicil-L-α-aspartil-L-fenilalanil-L-α-glutamil-L-αglutamil-L-isoleucil-L-propil-L-α-glutamil-L-α-glutamil-L-tirosil-L-leucil-L-glutamina (también conocido como P54, nº reg. CAS 130996-28-0); rofecoxib (marca comercial VIOXX® de MERCK & CO., Inc., Whitehouse station, New Jersey); Revlimid; 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-[(E)-(2-etyl-1,1-dioxo-5-isotiazolidiniliden)metil]fenol ("S-2474"); 5(R)-tio-6-sulfonamida-3(2H)-benzofuranona ("SVT-2016"); y N-[3-(formilamino)-4-oxo-6-fenoxy-4H-1-benzopiran-7-il]-metanosulfonamida ("T-614"); o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 Los compuestos de esta invención se pueden usar para el tratamiento del crecimiento anómalo de células en un mamífero, incluido un ser humano. El uso implica administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la invención, como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que sea eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo. En una realización de este uso, el crecimiento celular anómalo es cáncer, incluyendo, aunque no se limita a ellos, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia aguda 55

o crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores de la médula espinal, glioma del tronco del encéfalo, adenoma de pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. El uso comprende administrar a un mamífero una cantidad de un compuesto de la invención

5 que es eficaz en el tratamiento de dicho tumor sólido canceroso. En una forma de realización preferida, el tumor sólido es cáncer de mama, de pulmón, de colon, cerebral, de próstata, de estómago, pancreático, de ovarios, de piel (melanoma), endocrino, de útero, testicular y de vejiga urinaria. En otra forma de realización de dicho uso, dicho crecimiento celular anómalo es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, aunque no limitadas a ellas, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o reestenosis.

10 Los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento de crecimiento celular anómalo en un mamífero. El uso implica administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotoxinas, antihormonas y antiandrógenos.

15 Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, incluido un ser humano. El uso implica una cantidad de un compuesto de la invención, como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización de dicha composición, dicho crecimiento celular anómalo es cáncer, incluidos, aunque no limitados a ellos, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia aguda o crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores de la médula espinal, glioma del tronco del encéfalo, adenoma de pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En otra forma de realización de dicha composición farmacéutica, dicho crecimiento celular anómalo es una enfermedad proliferativa benigna, incluidas, aunque no limitadas a ellas, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o reestenosis.

20 Los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero. El uso implica administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en combinación con otro agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotoxinas, antihormonas y antiandrógenos. La invención también contempla una composición farmacéutica para tratar el crecimiento celular anómalo, en el que la composición incluye un compuesto de la invención, como se ha definido anteriormente, o una sal, solvato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo, y otro agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotoxinas, antihormonas y antiandrógenos.

25 Los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento de un trastorno asociado con la angiogénesis en un mamífero, incluido un ser humano. El uso implica administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la invención, como se ha definido anteriormente, o una sal, solvato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno en combinación con uno o más agentes antitumorales enumerados antes. Entre tales trastornos se incluyen tumores cancerosos tales como melanoma; trastornos oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad, supuesto síndrome de histoplasmosis ocular, y neovascularización retinal procedente de retinopatía diabética proliferativa; artritis reumatoide; trastornos de pérdida ósea tales como osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral de neoplasia maligna, hipercalcemia por tumores con metástasis ósea, y osteoporosis inducida por el tratamiento con glucocorticoides; reestenosis coronaria; y ciertas infecciones microbianas, incluidas las asociadas con patógenos microbianos seleccionados de entre adenovirus, hantavirus, Borrelia burgdorferi, Yersinia spp., Bordetella pertussis

y estreptococos del grupo A.

Los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero. El uso implica una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de entre agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la transducción de señal y agentes antiproliferativos, cantidades que juntas son eficaces en el tratamiento de dicho crecimiento celular anómalo.

Los agentes anti-angiogénesis, tales como los inhibidores de la MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de la MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9) e inhibidores de la COX-II (ciclooxygenasa II), se pueden usar junto con un compuesto de la invención en los usos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria. Entre los ejemplos de inhibidores de la COX-II útiles se incluyen CELEBREX™ (celecoxib), Bextra (valdecoxib), paracoxib, Vioxx (rofecoxib) y Arcoxia (etoricoxib). En los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), la solicitud de patente europea nº 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), la solicitud de patente europea nº 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), el documento WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), el documento WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), el documento WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), el documento WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), la publicación de patente europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), la publicación de patente europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), el documento WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), el documento WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), la solicitud de patente internacional PCT nº PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), la solicitud de patente europea nº 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), la solicitud de patente del Reino Unido número 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), la solicitud provisional de EE.UU. nº 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), la patente de EE.UU. 5.863.949 (expedida el 26 de enero de 1999), la patente de EE.UU. 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999) y la publicación de patente europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997). Los inhibidores MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquéllos que poseen poca o ninguna actividad inhibidora de la MMP-1. Más preferidos son aquéllos que inhiben de forma selectiva la MMP-2 y/o la MMP-9 en relación con las otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en combinación con los compuestos de la presente invención son AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, y los compuestos citados en la siguiente lista: ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxy)-bencenosulfonil]-1-hidroxicarbamoil-ciclopentil]-amino]-propiónico; hidroxiamida de ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxy)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida de ácido (2R, 3R)-1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloglixi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico; hidroxiamida de ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxy)-bencenosulfonilaminol]-tetrahidro-piran-4-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxy)-bencenosulfonil]-1-hidroxicarbamoil-ciclobutil]-amino]-propiónico; hidroxiamida de ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxy)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carboxílico; hidroxiamida del ácido 3-[4-(4-cloro-fenoxy)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-3-carboxílico; hidroxiamida de ácido (2R, 3R)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloglixi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxy)-bencenosulfonil]-1-hidroxicarbamoil-1-metil-etil]-amino]-propiónico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxy)-bencenosulfonil]-4-hidroxicarbamoil-tetrahidro-piran-4-il]-amino]-propiónico; hidroxiamida de ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxy)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida de ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxy)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; e hidroxiamida de ácido 3-[4-(4-fluoro-fenoxy)-bencenosulfonilamino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico; y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Los inhibidores de VEGF, por ejemplo SU-11248, SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc. de South San Francisco, California, EE.UU.) también se pueden combinar con un compuesto de la invención. Los inhibidores de VEGF se describen en, por ejemplo, el documento WO 99/24440 (publicado el 20 de mayo de 1999), la solicitud de patente internacional PCT PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de mayo de 1999), el documento WO 95/21613 (publicado el 17 de agosto de 1995), el documento WO 99/61422 (publicado el 2 de diciembre de 1999), la patente de EE.UU. 5.834.504 (expedida el 10 de noviembre de 1998), el documento WO 98/50356 (publicado el 12 de noviembre de 1998), la patente de EE.UU. 5.883.113 (expedida el 16 de marzo de 1999), la patente de EE.UU. 5.886.020 (Expedida el 23 de marzo de 1999), la patente de EE.UU. 5.792.783 (expedida el 11 de agosto de 1998), la patente de EE.UU. nº US 6.653.308 (expedida el 25 de noviembre de 2003), el documento WO 99/10349 (publicada el 4 de marzo de 1999), el documento WO 97/32856 (publicado el 12 de septiembre de 1997), el documento WO 97/22596 (publicado el 26 de junio de 1997), el documento WO 98/54093 (publicado el 3 de diciembre de 1998), el documento WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), el documento WO 99/16755 (publicado el 8 de abril de 1999) y el documento WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998). Otros ejemplos de algunos inhibidores de VEGF específicos son IM862 (Cytran Inc. de Kirkland, Washington, EE.UU.); Avastin, un anticuerpo monoclonal

anti-VEGF de Genentech, Inc. de South San Francisco, California; y angioenzima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California).

Los inhibidores del receptor ErbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc.), CP-724.714 (Pfizer, Inc.) y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. de The Woodlands, Texas, EE.UU) y 2B-1 (Chiron)

5 pueden administrarse en combinación con un compuesto de la invención. Tales inhibidores erbB2 también incluyen Herceptin, 2C4 y pertuzumab. Tales inhibidores erbB2 incluyen los descritos en el documento WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), el documento WO 99/35146 (publicado el 15 de julio de 1999), el documento WO 99/35132 (publicado el 15 de julio de 1999), el documento WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), el documento WO 97/13760 (publicado el 17 de abril de 1997), el documento WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 10 1995), la patente de EE.UU. 5.587.458 (expedido el 24 de diciembre de 1996) y la patente de EE.UU. 5.877.305 (expedido el 2 de marzo de 1999). Los inhibidores del receptor ErbB2 útiles en la presente invención también se describen en la solicitud provisional de EE.UU. nº 60/117.341, presentada el 27 de enero de 1999 y en la solicitud provisional de EE.UU. nº 60/117.346, presentada el 27 de enero de 1999. Entre otros inhibidores del receptor erbB2 se incluyen TAK-165 (Takeda) y GW-572016 (Glaxo-Wellcome).

15 También se ha mostrado que otros diversos compuestos, tales como derivados de estireno, poseen propiedades inhibidoras de la tirosina quinasa, y algunos de los inhibidores de la tirosina quinasa se han identificado como inhibidores del receptor erbB2. Más recientemente, cinco publicaciones de patente europea, en concreto los documentos EP 0 566 226 A1 (publicado el 20 de octubre de 1993), EP 0 602 851 A1 (publicado el 22 de junio de 1994), EP 0 635 507 A1 (publicado el 25 de enero de 1995), EP 0 635 498 A1 (publicado el 25 de enero de 1995) y

20 EP 0 520 722 A1 (publicado el 30 de diciembre de 1992), se refieren a ciertos derivados bicíclicos, en particular derivados de quinazolina, como que poseen propiedades anticancerosas como resultado de sus propiedades inhibidoras de la tirosina quinasa. Asimismo, la solicitud de patente mundial WO 92/20642 (publicada el 26 de noviembre de 1992) se refiere a ciertos compuestos bis-arilo y heteroarilo mono- y bicíclicos como inhibidores de la tirosina quinasa que son útiles en la inhibición de la proliferación celular normal. Las solicitudes de patente mundial

25 WO 96/16960 (publicada el 6 de junio de 1996), WO 96/09294 (publicada el 6 de marzo de 1996), WO 97/30034 (publicada el 21 de agosto de 1997), WO 98/02434 (publicada el 22 de enero de 1998), WO 98/02437 (publicada el 22 de enero de 1998) y WO 98/02438 (publicada el 22 de enero de 1998), también se refieren a derivados heteroaromáticos bicíclicos sustituidos como inhibidores de tirosina quinasa que son útiles para el mismo propósito.

30 Otras solicitudes de patente que hacen referencia a compuestos anticancerosos son la solicitud de patente mundial WO 00/44728 (publicada el 3 de agosto de 2000), el documento EP 1029853A1 (publicado el 23 de agosto de 2000) y el documento WO 01/98277 (publicado el 12 de diciembre de 2001).

Otros agentes antiproliferativos que se pueden usar con los compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores de la enzima farnesil protein transferasa y los inhibidores del receptor de la tirosina quinasa PDGFr, incluidos los compuestos que se describen y reivindican en las siguientes solicitudes de patente de EE.UU.: 09/221946 (presentada el 28 de diciembre de 1998); 09/454058 (presentada el 2 de diciembre de 1999); 09/501163

35 (presentada el 9 de febrero de 2000); 09/539930 (presentada el 31 de marzo de 2000); 09/202796 (presentada el 22 de mayo de 1997); 09/384339 (presentada el 26 de agosto de 1999) y 09/383755 (presentada el 26 de agosto de 1999); y los compuestos que se describen y reivindican en las siguientes solicitudes de patente provisionales de EE.UU.: 60/168207 (presentada el 30 de noviembre de 1999); 60/170119 (presentada el 10 de diciembre de 1999); 40 60/177718 (presentada el 21 de enero de 2000); 60/168217 (presentada el 30 de noviembre de 1999) y 60/200834 (presentada el 1 de mayo de 2000).

Un compuesto de la invención también se puede usar con otros agentes útiles en el tratamiento del crecimiento celular anómalo o cáncer, incluidos, aunque no limitados a ellos, agentes capaces de intensificar las respuestas inmunitarias antitumorales, tales como anticuerpos CTLA4 (antígeno 4 de linfocitos citotóxicos), y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de la farnesil protein transferasa, por ejemplo los inhibidores de la farnesil protein transferasa descritos en las referencias citadas en el apartado "Antecedentes", ant. Entre los anticuerpos CTLA4 específicos que se pueden usar en la presente invención se incluyen los descritos en la solicitud provisional de EE.UU. 60/113.647 (presentada el 23 de diciembre de 1998).

50 Un compuesto de la invención se puede aplicar como una única terapia o puede implicar una o más sustancias antitumorales distintas, por ejemplo las seleccionadas de, por ejemplo, inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, capecitabina, citosina arabinósido e hidroxiurea o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos descritos en la solicitud de patente europea nº 239362, tales como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico; inhibidores del factor de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo interferón; y antihormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como Nolvadex (tamoxifen) o, por ejemplo,

antiandrógenos tales como Casodex (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida).

Los compuestos de la presente invención pueden usarse solos o en combinación con uno o más de una variedad de agentes anticancerosos o agentes de atención de soporte. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden usar con agentes citotóxicos, por ejemplo uno o más seleccionados del grupo compuesto por una camptotecina, irinotecán HCl (Camptosar), edotecarina, SU-11248, epirubicina (Ellence), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, rituximab (Rituxan), bevacizumab (Avastin), imatinib mesilato (Gleevac), Erbitux, gefitinib (Iressa) y combinaciones de los mismos. La invención también contempla el uso de los compuestos de la presente invención junto con tratamiento hormonal, por ejemplo exemestano (Aromasin), Lupron, anastrozol (Arimidex), tamoxifen

citrato (Nolvadex), Trelstar, y combinaciones de los mismos. Además, la invención proporciona un compuesto de la presente invención solo o en combinación con uno o más productos de atención de soporte, por ejemplo, un producto seleccionado del grupo que consiste en Filgrastim (Neupogen), ondansetrón (Zofran), Fragmin, Procrit, Aloxí, Emend o combinaciones de los mismos. Tal tratamiento conjunto se puede conseguir mediante la dosificación simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento.

Los compuestos de la invención se pueden usar con agentes antitumorales, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, agentes antitumorales derivados de vegetales, derivados de camptotecina, inhibidores de tirosina quinasa, anticuerpos, interferones y/o modificadores de la respuesta biológica. A este respecto, la siguiente es una lista no limitante de ejemplos de agentes secundarios que se pueden usar con los compuestos de la invención.

- Los agentes alquilantes incluyen, aunque no se limita a ellos, N-óxido de mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carboquona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, AMD-473, altretamina, AP-5280, apaziquona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, mafosfamida y mitolactol; entre los compuestos alquilantes coordinados con platino se incluyen, aunque no se limita a ellos, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino o satrplatino;

• Los antimetabolitos incluyen, aunque no se limita a ellos, metotrexato, 6-mercaptopurina ribósido, mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o en combinación con leucovorina, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, citarabina, citarabina ocfosfato, enocitabina, S-1, gemcitabina, fludarabin, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilcitidina, citosina arabinósido, hidroxiurea, TS-1, melfalán, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina, vinorelbina; o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos descritos en la solicitud de patente europea nº 239362 tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico;

- Los antibióticos incluyen, aunque no se limita a ellos: aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, bleomicina, daunorubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, galarubicina, idarubicina, mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, estimalamer, estreptozocina, valrubicina o zinostatina;

- Agentes de tratamiento hormonal, por ejemplo exemestano (Aromasin), Lupron, anastrozol (Arimidex), doxercalciferol, fadrozol, formestano, antiestrógenos tales como citrato de tamoxifen (Nolvadex) y fulvestrant, Trelstar, toremifen, raloxifen, lasofoxifen, letrozol (Femara), o antiandrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex® (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida) y combinaciones de los mismos;

- Sustancias antitumorales derivadas de vegetales incluyen, por ejemplo, las seleccionadas de inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina, docetaxel (Taxotere) y paclitaxel;

- Los agentes citotóxicos inhibidores de la topoisomerasa incluyen uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en aclarubicina, amonafida, belotecan, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecan, irinotecán HCl (Camptosar), edotecarina, epirubicina (Ellence), etopósido, exatecán, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, tafluposido, y topotecán, y combinaciones de los mismos.

- Los agentes inmunológicos incluyen los interferones y numerosos agentes intensificadores inmunológicos distintos. Entre los interferones se incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a o interferón gamma-n1. Entre otros agentes se incluyen filgrastrim, lentinan, sizofilan, TheraCys, ubenimex, WF-10, aldesleukin, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazine, daclizumab, denileukin, gemtuzumab, ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstrim, lentinan, vacuna de melanoma (Corixa), molgramostim, OncoVAX-CL, sargramostim, tasonermin, tecleukin, timalasin, tositumomab, virulizin, Z-100,

epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pemtumomab, Provenge;

- Los modificadores de respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivientes o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de las células de los tejidos para dirigirlas a que presenten actividad antitumoral. Entre tales agentes se incluyen krestin, lentinan, sizofiran, picibanil o ubenimex.

- 5
- Otros agentes anticancerosos incluyen alitretinoína, ampligen, atrasentan, bexaroteno, bortezomib, bosentan, calcitriol, exisulind, finasterida, fotemustina, ácido ibandrónico, miltefosina, mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazina, dacarbazine, hidroxicarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazarotne, TLK-286, Velcade, Tarceva o tretinoína;

- 10
- Otros compuestos antiangiogénicos incluyen acitretina, fenretinida, talidomida, ácido zoledrónico, angiostatina, aplidina, cilengtida, combretastatina A-4, endostatina, halofuginona, rebimastat, removab, Revlimid, escualamina, ucránea y vitaxina;

- 15
- Los compuestos coordinados con platino incluyen, aunque no se limita a ellos, cisplatino, carboplatino, nedaplatino u oxaliplatino;

- 20
- Los derivados de camptotecina incluyen, aunque no se limita a ellos, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecán, SN-38, edotecarina y topotecán.

- Los inhibidores de tirosina quinasa son Iressa o SU5416;

- Los anticuerpos incluyen Herceptin, Erbitux, Avastin o Rituximab;

- 25
- Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a o interferón gamma-n1;

- Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivientes o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de las células de los tejidos para dirigirlas a que presenten actividad antitumoral. Entre tales agentes se incluyen krestin, lentinan, sizofiran, picibanil o ubenimex; y

- 30
- 25 Otros agentes antitumorales incluyen mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazina, dacarbazine, hidroxicarbamida, pentostatina o tretinoína.

“Crecimiento celular anómalo”, como se usa en la presente memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto). Esto incluye el crecimiento anómalo de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan mediante la expresión de una tirosina quinasa mutada o la sobreexpresión de un tirosina quinasa receptor; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce activación de tirosina quinasa aberrante; (4) cualquier tumor que prolifere mediante tirosina quinasas receptoras; (5) cualquier tumor que prolifere por la activación de serina/treonina quinasa aberrante; y (6) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce activación de serina/treonina quinasa aberrante.

- 35
- 30 Los compuestos de la invención se pueden usar para inhibir las tirosina quinasas en un mamífero. Los usos implican administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención, o una forma en sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más particularmente, esta invención además proporciona un procedimiento para inhibir de forma irreversible las tirosina quinasas en un mamífero.

- 40
- 35 Los usos de la presente memoria descriptiva también incluyen usos para inhibir de forma irreversible las tirosina quinasas, incluidas EGFR, PDGFR, c-src, erbB1, erbB2 y erbB4. los compuestos de la invención se pueden usar para inhibir la secreción de VEGF en un mamífero o la inhibición de la fosforilación de la tirosina del erbB3- es un mamífero. Los compuestos de la presente memoria también son útiles como inhibidores de pan-erbB, es decir inhiben múltiples erbB quinasas con cada administración.

- 45
- 40 Los expertos en la técnica pueden identificar con facilidad a los pacientes que necesiten los tratamientos descritos en la presente memoria descriptiva. Por ejemplo, los individuos con un riesgo más elevado de desarrollar reestenosis incluyen los individuos que han experimentado una angioplastia, procedimientos de injerto o derivación, o que han sido los receptores de otros procedimientos o traumatismos vasculares. Los individuos con un riesgo más elevado de desarrollar aterosclerosis incluyen aquéllos que son obesos, consumen dietas ricas en grasas, presentan niveles elevados de colesterol o son hipertensos. Los procedimientos de la presente memoria descriptiva

son útiles en el tratamiento de mamíferos, incluidos seres humanos, animales de compañía tales como perros y gatos, y animales de granja, como caballos, ovejas, cerdos cabras, ganado vacuno, etc.

El término "cáncer" incluye, aunque no se limita a ellos, los siguientes cánceres: de mama; de ovarios, de cuello uterino; de próstata; de testículos; de esófago; glioblastoma; neuroblastoma; de estómago; de piel,

5 queratoacantoma; de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células no pequeñas, adenocarcinoma, de pulmón de células pequeñas, de pulmón de células grandes; de huesos; de colon, adenocarcinoma, adenoma; de páncreas, adenocarcinoma; de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar; seminoma; melanoma; sarcoma; carcinoma de vejiga; carcinoma hepático y de vías biliares; carcinoma de riñón; trastornos mieloides; trastornos linfoides; linfoma Hodgkins, de células peludas; de cavidad oral y de faringe (oral),
10 de labios, de lengua, de boca, de faringe; de intestino delgado; de colon-recto, de intestino grueso, de recto; de cerebro y sistema nervioso central y leucemia.

Además, los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes que necesitan la inhibición de la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Entre los pacientes que necesitan la inhibición de la secreción de VEGF se incluyen aquéllos con cáncer, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, reestenosis, aterosclerosis, osteoporosis, endometriosis, personas que se someten a implantación de embriones o personas con otras enfermedades en las que la angiogénesis o la neovascularización desempeña un papel.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para inhibir la fosforilación de tirosina de erbB1, erbB2 y erbB4. Los pacientes que necesiten la inhibición de la fosforilación de tirosina de erbB1, erbB2 y erbB4 son pacientes que tienen o se encuentran en riesgo de padecer enfermedades mencionadas en la presente memoria en relación con la inhibición del EGFR y la inhibición de la secreción de VEGF.

20 Los compuestos en la presente memoria se pueden administrar a seres humanos y a animales, por vía oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, localmente (en forma de polvos, ungüentos o gotas), o como un nebulizador bucal o nasal. El compuesto se puede administrar solo o como parte de una composición farmacéuticamente aceptable que incluya excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 Las composiciones adecuadas para la inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados se incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, 30 polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. Los compuestos de esta invención pueden adaptarse con facilidad a las formulaciones acuosas. Por ejemplo, el compuesto [4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]-amida del ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico posee una solubilidad acuosa de aproximadamente 10 µg/ml a pH 6,3 y la solubilidad aumenta a pH menores.

35 Estas composiciones pueden también contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y de dispersión. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sóblico y similares. 40 También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro sódico y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede producir mediante el uso de agentes que retrasen la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

45 Las formas de dosificación sólida para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente habitual inerte (o vehículo) tal como citrato sódico o fosfato dicálcico o (a) cargas o extensores, como, por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silílico; (b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; (c) humectantes, como, por ejemplo glicerol; (d) agentes disgregantes, como, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos y carbonato sódico; (e) retardantes de la solución, como, por ejemplo, parafina; (f) aceleradores de la absorción, como, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternarios; (g) agentes humectantes, como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (h) adsorbentes, como, por ejemplo, caolín y bentonita; y (i) lubricantes, como, por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico o mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tampón.

55 Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina de

relleno blando y duro, con excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Las formas de dosificación sólida, como comprimidos, grageas cápsulas, píldoras y gránulos, se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden

5 contener agentes de opacificación, y también pueden ser de una composición tal que liberen el compuesto activo en una determinada parte del tracto intestinal de forma retardada. Ejemplos de composiciones incluidas que se pueden usar son sustancias poliméricas y ceras. El compuesto activo también puede estar en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

10 Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto activo, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes con frecuencia usados en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como, por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofururílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitan, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Además de tales diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes, y agentes perfumantes.

20 Las suspensiones, además del compuesto activo, pueden contener agentes de suspensión, como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma de tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

25 Preferentemente, las composiciones para administración por vía rectal son supositorios, que se pueden preparar mediante la mezcla de los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a las temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el componente activo.

30 Las formas de dosificación para la administración tópica incluyen ungüentos, polvos, nebulizadores e inhalantes. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo fisiológicamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propelente, según sea necesario. Las formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos y soluciones oculares también se contemplan como dentro del alcance de esta invención.

35 Esta invención también comprende sales farmacéutica o terapéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención. Las expresiones "sales, ésteres, amidas y profármacos farmacéuticamente aceptables" como se usan en la presente memoria descriptiva, hacen referencia a las sales carboxilato, sales de adición de aminoácidos, ésteres, amidas y profármacos del compuesto de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de los pacientes sin producir toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas, y similares, correspondientes a una proporción beneficio/riesgo razonable, y eficaces para el uso para el que se pretenden, así como las formas de iones bipolares, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término "sales" se refiere a las sales de adición de ácido inorgánico y orgánico, relativamente inocuas, de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación finales del compuesto o mediante la reacción por separado del compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y el aislamiento de la sal formada de este modo. Entre las sales representativas se incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares.

45 Estos pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalino téreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares, así como cationes de amonio inocuo, amonio cuaternario y amina, incluidos, pero no limitados a ellos, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares (véase, por ejemplo, S. M. Berge, y col., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1-19, que se incorpora en la presente memoria por referencia).

50 Ejemplos de ésteres no tóxicos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen ésteres de alquilo C₁-C₆ en los que el grupo alquilo es una cadena lineal o ramificada. Entre los ésteres aceptables también se incluyen ésteres de cicloalquilo C₅-C₇, así como ésteres de arilalquilo tales como, aunque no se limita a ellos, bencilo. Se prefieren los ésteres de alquilo C₁-C₄. Los ésteres del compuesto de la presente invención se pueden preparar según procedimientos convencionales.

Ejemplos de amidas no tóxicos farmacéuticamente aceptables del compuesto de esta invención incluyen amidas derivadas de amoniaco, aminas primarias de alquilo C₁-C₆ y aminas secundarias de dialquilo C₁-C₆, donde los grupos alquilo son de cadena lineal o ramificada. En el caso de las aminas secundarias, la amina también puede estar en forma de un heterociclo de 5-6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Se prefieren las amidas derivadas de amoniaco, aminas primarias de alquilo C₁-C₃ y las aminas secundarias de dialquilo C₁-C₂. Las amidas del compuesto de la invención pueden prepararse según procedimientos convencionales.

El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* con rapidez dando el compuesto original de las fórmulas anteriores, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. En T. Higuchi y V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems" vol. 14 de la A. C. S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed., Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

El compuesto de la presente invención se puede administrar a un paciente a niveles de dosificación farmacéutica o terapéuticamente eficaces en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg diarios. Para un adulto humano normal con un peso corporal de aproximadamente 70 kg, una dosis en el intervalo de aproximadamente de 0,01 a aproximadamente de 100 mg por kilogramo de peso corporal al día es suficiente. Sin embargo, la dosificación específica usada puede variar. Por ejemplo, la dosificación puede depender de una serie de factores, incluidos los requerimientos del paciente, la gravedad de la enfermedad que se está tratando y la actividad farmacológica del compuesto que se está usando. Los expertos en la técnica conocerán bien la determinación de dosificaciones óptimas para un determinado paciente. Un régimen de dosificación en seres humanos comprende la administración de un compuesto de esta invención, tal como [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]-amida del ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico, o una sal, éster o amida del mismo farmacéuticamente aceptable, a un intervalo de dosificación de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg diarios en una única dosis o en dosis divididas. Las composiciones farmacéuticamente útiles para usar en este régimen pueden comprender dosis individuales que contengan 100 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg o 1000 mg del compuesto activo y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención se pueden formular de formas convencionales proporcionando las formas de dosificación conveniente para la liberación a mamíferos por diversas vías, incluidas las vías oral, parenteral (es decir, subcutánea, intravenosa e intramuscular), transdérmica, por ejemplo crema o parche dérmico de liberación lenta, así como mediante dispositivos para liberación lenta tales como bombas osmóticas, supositorios y sellos orales. Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran adicionalmente cómo los compuestos de esta invención pueden formularse con facilidad.

Formulación de comprimido de 100 mg

Por comprimido (g)		Por 10.000 comprimidos (g)
0,10	[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]-amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico	1000
0,080	lactosa	800
0,010	Almidón de maíz (para mezcla)	100
0,008	Almidón de maíz (para pasta)	80
0,148		1480
0,002	Esterato de magnesio (1%)	20
0,150		1500

El agente activo de esta invención, lactosa, y el almidón de maíz (para mezcla) se mezclan hasta la uniformidad. El almidón de maíz (para pasta) se suspende en 600 ml de agua y se calienta con agitación para formar una pasta.

Esta pasta se usa para granular los polvos mezclados. Los gránulos húmedos se pasan a través de un tamiz del nº 8 y se secan a 80°C. A continuación, los gránulos secos se pasan a través de un tamiz del nº 16. La mezcla se lubrica con estearato de magnesio al 1% y se comprimen en comprimidos en una máquina convencional de

formación de comprimidos. Los comprimidos son útiles para tratar cánceres tales como los de mama, próstata, pulmón, ovarios, colon, páncreas, melanomas, de esófago, cerebral, sarcoma de Kaposi y linfomas.

Preparación para suspensión oral

Ingrediente	Cantidad
[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico	500 mg
Solución de sorbitol (70% N. F.)	40 ml
Benzoato sódico	150 mg
Sacarina	10 mg
Aroma de cerezas	50 mg
Agua destilada, cs	100ml

- 5 La solución de sorbitol se añade a 40 ml de agua destilada y la pirido pirimidina se suspende en ella. La sacarina, el benzoato sódico y el aroma se añaden y disuelven. El volumen se ajusta a 100 ml con agua destilada. Cada mililitro de jarabe contiene 5 mg de compuesto de la invención.

Preparación de la solución parenteral

- 10 En una solución de 700 ml de propilenglicol y 200 ml de agua para inyección se suspenden 20,0 g de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico con agitación. Cuando la suspensión se ha completado se ajusta el pH hasta 5,5 con ácido clorhídrico y se lleva a un volumen de 1000 ml con agua para inyección. La formulación se esteriliza, se carga en ampollas de 5,0 ml, cada una con 2,0 ml (representa 40 mg de compuesto de la invención) y se sella en atmósfera de nitrógeno.

Supositorios

- 15 Una mezcla de 400 mg de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico y 600 mg de aceite de teobroma se agita a 60°C hasta la uniformidad. La mezcla se enfriá y se deja endurecer en un molde de sección decreciente proporcionando 1 g de suppositorio.

Formulación de liberación lenta

- 20 Quinientos miligramos de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico se convierten en una sal de clorhidrato y se introducen en una bomba osmótica Oros para la liberación controlada para el tratamiento de la aterosclerosis.

Formulación en parches cutáneos

- 25 Cien miligramos de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida del ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico se mezclan con 100 mg de propilenglicol monolaurato en un adhesivo de polidimetilsiloxano. La mezcla se estratificó en una película elástica hecha con una formulación adherente de polibuteno, poliisobutileno y propilenglicol monolaurato. Las capas se colocan entre dos capas de película de poliuretano. Un revestimiento de liberación se une a la superficie adherente y se elimina antes de la aplicación a la superficie de la piel. El propilenglicol monolaurato sirve como agente intensificador de la permeación.

- 30 El compuesto de la presente invención puede existir tanto en la forma sin solvatar así como en la solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas sin solvatar para los propósitos de la presente invención. Se pretende que el compuesto en cuestión se produzca a través de una vía sintética o se produzca biológicamente, tal como mediante el metabolismo.

- 35 Se entenderá que una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz de un compuesto en la presente memoria será una cantidad suficiente como para inhibir la actividad de las proteínas y los mecanismos de fosforilación

descritos en la presente memoria, en un mamífero hasta un punto que limita, inhibe o impide el progreso y el desarrollo de la enfermedad proliferativa u otro malestar mediado por la tirosina quinasa en cuestión. También se puede entender que una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz, en relación con el tratamiento, inhibición, prevención o control del progreso de un trastorno proliferativo celular será una cantidad suficiente como para producir la muerte celular, inhibir el crecimiento de las células que producen el trastorno, aliviar las molestias producidas por el trastorno o prolongar la vida de un paciente que experimente tal trastorno.

Los ejemplos no limitantes de compuestos que representan el alcance de esta invención incluyen:

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metilsulfanil-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;

10 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metilamino-quinazolin-6-il]-amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-isopropoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-ethoxy-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-propoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-methoxy-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(4-fluoro-piperidin-1-il)-but-2-enoico;

15 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-methoxy-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(3-fluoro-piperidin-1-il)-but-2-enoico;

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-methoxy-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(2-fluoro-piperidin-1-il)-but-2-enoico;

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-trifluorometoxy-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-fluoromethoxy-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-fluoroethoxy-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;

20 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(2-fluoro-ethylsulfanil)-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;

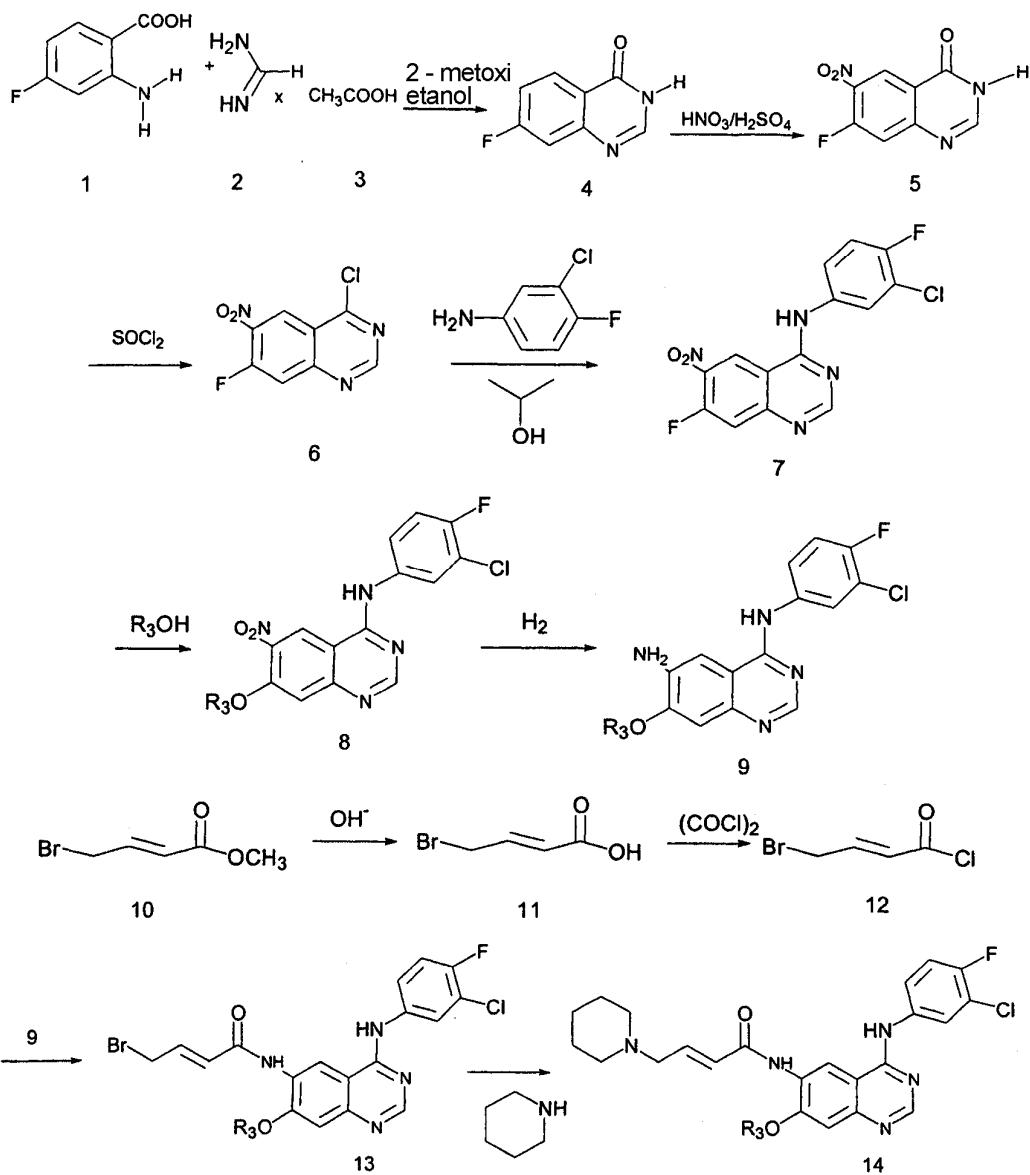
[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-trifluoroethoxy-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-difluoroethoxy-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante procedimientos y materiales conocidos en la técnica. Los compuestos de esta invención en los que X es oxígeno pueden prepararse como se ilustra en el siguiente esquema 1, donde el grupo anilina de la posición 4 está representado como un grupo 4-fluoro-3-cloro anilina.

Esquema 1



El compuesto 4-cloro-7-fluoro-6-nitroquinazolina (7) se puede preparar mediante procedimientos similares a los descritos en J. Med. Chem 1996, 39, 918-928. En general, el compuesto ácido 2-amino-4-fluoro benzoico (1) puede reaccionar con formamidina (2) y ácido acético (3) en presencia de 2-metoxietanol proporcionando 7-fluoro-3H-quinazolin-4-ona (4). La 7-fluoro-3H-quinazolin-4-ona (4) puede después nitrarse a 7-fluoro-6-nitro-3H-quinazolin-4-ona (5), que se puede tratar con cloruro de tionilo dando 4-cloro-6-nitro-7-fluoro-3H-quinazolina (6). El compuesto 4-cloro-quinazolina (6) se puede combinar con una anilina deseablemente sustituida, representada anteriormente como 4-fluoro-3-cloro-anilina, en presencia de una amina terciaria e isopropanol, proporcionando la 4-anilino-6-nitro-7-fluoro-quinazolina (7).

- 5
10 La 4-anilino-6-nitro-7-fluoro-quinazolina (7) puede reaccionar con un alcohol de la fórmula R₃OH, donde R₃ es como se ha definido antes dando el compuesto 7-alcoxilado (8). La reducción del compuesto 6-nitro (8) proporciona el análogo 6-amino (9).

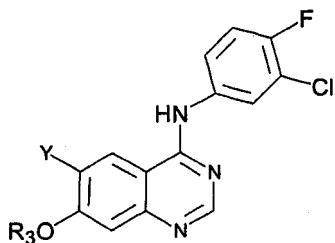
- 15 El compuesto amino en la posición 6 (9) puede reaccionar con un cloruro de haloalquenoílo (12), tal como cloruro de 4-bromo-but-2-enoílo, cloruro de 5-bromo-pent-2-enoílo, cloruro de 4-cloro-but-2-enoílo o cloruro de 5-cloro-pent-2-enoílo, proporcionando una [4-anilino]-7-alcoxilada quinazolin-6-il-amida de ácido alquenoico (13). Los agentes cloruro de haloalquenoílo útiles en este esquema se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica, tal como el tratamiento de un ácido haloalquenoico (11) relevante, representado por el éster de ácido

bromoalquenoico (10), con un alcohol primario, lo que da el correspondiente ácido haloalquenoico (11), que a su vez puede tratarse con cloruro de oxalilo dando el cloruro de haloalquenoílo deseado (12).

Por último, el compuesto ácido quinazolin-6-alcanoico (13) puede tratarse con una amina cíclica, tal como piperidina, piperazina, etc., dando el compuesto final deseado (14).

- 5 Deberá entenderse que los compuestos de la presente memoria descriptiva que tengan grupos alcoxi en posición 7 se pueden preparar como anteriormente usando un alcohol de la fórmula R_3OH , donde R_3 es un grupo alquilo como se ha definido en la presente memoria, conocido en la técnica, incluidos, aunque no limitados a ellos, metanol, etanol, propanol, isopropanol, fluorometanol, clorometanol, difluorometanol, diclorometanol, trifluorometanol, triclorometanol, 1-fluoroetanol, 2-fluoroetanol, 2-cloroetanol, 2-yodoetanol, 2-bromoetanol, 1,1-difluoroetanol, 2,2-difluoroetanol, 2,2-dicloroetanol, 1,2,2-trifluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, 1,1,2,2-tetrafluoroetanol, pentafluoroetanol, 3-fluoro-1-propanol, 2,3-difluoro-1-propanol, 3,3-difluoro-1-propanol, 2,3,3-trifluoro-1-propanol, 3,3,3-trifluoro-1-propanol, 1,1,3-trifluoro-1-propanol, 1,2,2,3-tetrafluoro-1-propanol, 2,3,3,3-tetrafluoro-1-propanol, 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propanol, 1,2,3,3,3-pentafluoro-1-propanol, 1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanol, heptafluoro-1-propanol, 2-fluoro-2-propanol, 1,1-difluoro-2-propanol, 1,3-difluoro-2-propanol, 1-fluoro-2-propanol, 1,1,1-trifluoro-2-propanol, 1,1,3,3-tetrafluoro-2-propanol, 1,1,3,3,3-pentafluoro-2-propanol, 1,1,2,3,3-hexafluoro-2-propanol, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol, 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-2-propanol, etc.

Los compuestos intermedios de la fórmula:



Se pueden usar para preparar los compuestos de esta invención en la que

- 20 Y es NO_2 , NH_2 , o el resto halo- $(CH_2)_m-CH=CH-C(O)-NH_2$;

halo es F, Cl, Br o I;

m es;

R_3 se selecciona de:

- a) un grupo metilo mono-, di- o trihalogenado; o
25 b) Alquilo C_2-C_3 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con halógeno; o

Estos compuestos incluyen de forma específica aquéllos de las fórmulas anteriores, en las que R_3 es un grupo etano, propano, isopropano, fluorometano, clorometano, difluorometano, diclorometano, trifluorometano, triclorometano, 1-fluoroetano, 2-fluoroetano, 2-cloroetano, 2-yodoetano, 2-bromoetano, 1,1-difluoroetano, 2,2-difluoroetano, 2,2-dicloroetano, 1,2,2-trifluoroetano, 2,2,2-trifluoroetano, 1,1,2,2-tetrafluoroetano, pentafluoroetano, 3-fluoro-1-propano, 2,3-difluoro-1-propano, 3,3-difluoro-1-propano, 2,3,3-trifluoro-1-propano, 3,3,3-trifluoro-1-propano, 1,1,3-trifluoro-1-propano, 1,2,2,3-tetrafluoro-1-propano, 2,3,3,3-tetrafluoro-1-propano, 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propano, 1,2,3,3,3-pentafluoro-1-propano, 1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propano, heptafluoro-1-propano, 2-fluoro-2-propano, 1,1-difluoro-2-propano, 1,3-difluoro-2-propano, 1-fluoro-2-propano, 1,1,1-trifluoro-2-propano, 1,1,3,3-tetrafluoro-2-propano, 1,1,3,3,3-pentafluoro-2-propano, 1,1,2,3,3-hexafluoro-2-propano, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propano o 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-2-propano.

Los compuestos de esta invención, en los que X es azufre pueden prepararse como se ilustra en el siguiente Esquema 1, sustituyendo el alcohol R_3OH reaccionado con el compuesto (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(7-halo-6-nitro-3,4-dihidro-quinolin-4-il)-amina (Compuesto 7) con un alquilitol adecuado de la fórmula R_3SH , donde R_3 es como se ha definido en la presente memoria. Entre los compuestos de alquilitol útiles de la fórmula R_3SH se incluyen, aunque no se limita a ellos, metanotiol, etanotiol, 1-propanotiol, 2-propanotiol, fluorometanotiol, 2-fluoroetanotiol, 2,2-difluoro-ethanotiol, 2,2,2-trifluoro-ethanotiol etc.

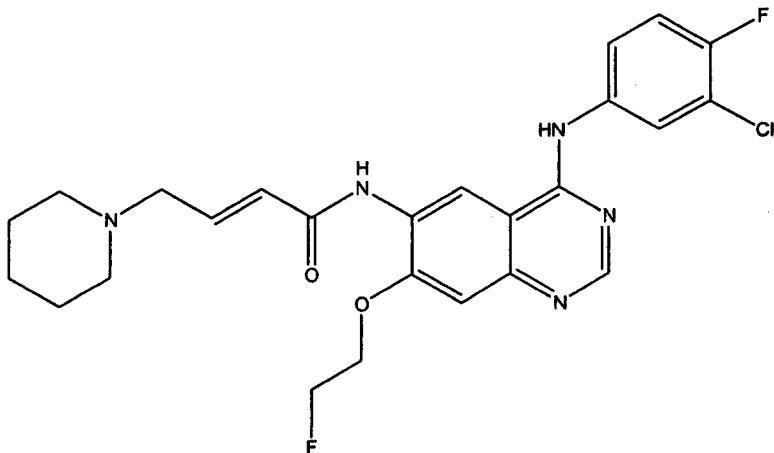
De igual forma, los compuestos de esta invención en los que X es $-NH-$ pueden prepararse según se ilustra en el

siguiente esquema 1 mediante la sustitución del alcohol R_3OH reaccionado con la (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(7-halo—6-nitro-3,4-dihidro-quinolin-4-il)amina (Compuesto 7) con una alquilamina adecuada de la formula R_3NH , donde R_3 es como se ha definido en la presente memoria descriptiva. Entre las alquilaminas útiles se incluyen, aunque no se limita a ellas, metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, 1-fluorometilamina, 1,1-difluorometilamina, 1,1,1-trifluorometilamina, 2-fluoroetilamina, 2,2-difluoroetilamina, 2,2,2-trifluoroetilamina, 3-fluoropropilamina, 3,3-difluoropropilamina, 3,3,3-trifluoropropilamina, 2,3,3-tetrafluoropropilamina, 2,2,3,3-pentafluoropropilamina, 1,1,2,2,3,3,3-heptafluoropropilamina, etc.

Los compuestos de piperidina útiles en la preparación del sustituyente piperidina en los compuestos de esta invención incluyen, aunque no se limita a ellos, piperidina, 2-fluoro-piperidina, 3-fluoro-piperidina, 4-fluoro-piperidina, 4-bromo-piperidina, 4-cloro-piperidina, 2-metil-piperidina, 3-metil-piperidina, 4-metil-piperidina, 4-etil-piperidina, 4-propil-piperidina, 2-metil-piperidina, 2,3-dimetil-piperidina, 3,3-dimetil-piperidina, 2,4-dimetil-piperidina, 2,5-dimetil-piperidina, 2,6-dimetil-piperidina, 3,5-dimetil-piperidina, 2-metil-5-etil-piperidina, 3,3-difluoro-piperidina, 4,4-difluoro-piperidina,

Ejemplo 1

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(2-fluoro-etoxy)-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico



El compuesto 7-fluoro-6-nitro-4-cloroquinazolina (14,73 g, 65 mmol) se combinó con 3-cloro-4-fluoroanilina (9,49 g, 65 mmol) y trietilamina (10 ml, 72 mmol) en 150 ml de isopropanol. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, dando lugar a una suspensión amarilla. El sólido se recogió mediante filtración, se enjuagó con isopropanol y después con agua. El sólido se secó en una estufa de vacío a 40°C durante la noche, dando 19,83 g (91%) del producto en forma de un sólido de color naranja.

EM (APCI, m/z, M+1): 337,0

A una solución de 2-fluoroetanol (5,19 g, 80 mmol) en 200 ml de THF se añadió NaH (60% en aceite mineral, 3,55 g, 88 mmol), en porciones. La reacción se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. A la reacción se añadió 7-fluoro-6-nitro-4-(3-cloro-4-fluoroanilina)quinazolina (18,11 g, 54 mmol) en forma de un sólido, y se lavó con THF. La reacción se calentó hasta 65°C durante 26 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó detuvo con agua. El THF se eliminó al vacío. El residuo resultante se sometió a un breve ciclo de ultrasonidos en agua, después se recogió el sólido mediante filtración. El sólido se trituró con MeOH, se filtró y se secó en una estufa de vacío a 40°C durante la noche, dando 12,63 g del producto. Se obtuvo más producto concentrando el filtrado de MeOH hasta la sequedad y purificando por cromatografía, eluyendo con EtOAc al 50%/hex. El material aislado se trituró con MeOH (2X), se filtró y se secó, 3,90 g

Rendimiento total: 16,53 g, 81%

EM(APCI, m/z, M+1): 381,0

El compuesto 7-(2-fluoroetoxi)-6-nitro-4-(3-cloro-4-fluoroanilina)quinazolina (0,845g, 2,2 mmol) en 50 ml de THF se hidrogenó con níquel Raney (0,5 g) como catalizador durante 15 horas. El catalizador se filtró y el filtrado se evaporó dando 0,77 g de producto (99%).

EM (APCI, m/z, M+1): 351,2

El compuesto 4-bromocrotonato de metilo (85%, 20 ml, 144 mmol) se hidrolizó con Ba(OH)₂ en EtOH/H₂O, como se describe en J. Med. Chem. 2001, 44 (17), 2729-2734.

EM (APCI, m/z, M-1): 163,0

A una solución de ácido 4-bromocrotónico (4,17 g, 25 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (33 ml, 38 mmol) y varias gotas de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente y el exceso de reactivo se eliminaron al vacío. El residuo resultante se disolvió en 10 ml de THF y se añadió a una mezcla a 0°C de 6-amino-7-(2-fluoroetoxi)-4-(3-cloro-4-fluoroanilina)quinazolina (5,28 g, 15 mmol) y trietilamina (5,2 ml, 37 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. A la reacción se añadió agua y el THF se eliminó al vacío. El producto se extrajo en CH₂Cl₂ (400 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-4% de MeOH/CH₂Cl₂. Se aisló una espuma aialada de color oro. Rendimiento: 4,58 g, 61%.

EM (APCI, m/z, M-1): 497,1

A una solución del compuesto anterior (3,35 g, 6,7 mmol) y TEA (2,80 ml, 20 mmol) en 10 ml de DMA a 0°C se añadió piperidina (0,75 ml, 6,7 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 17 horas. A la reacción se añadió agua hasta que se observó un precipitado. La reacción se sometió a ultrasonidos durante 40 minutos y se decantó el líquido. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 4-10% de MeOH/CH₂Cl₂. El residuo aislado se trituró con acetonitrilo (2X) y se recogió mediante filtración. Impurezas encontradas: adición de Michael de piperidina (2,2% en la primera trituración de acetonitrilo). Se puede obtener más material a partir de los filtrados de acetonitrilo.

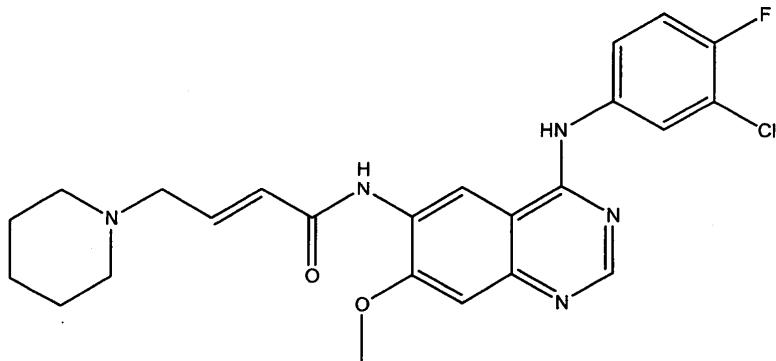
Rendimiento: 0,95 g, 27%

EM (APCI, m/z M+1): 502,3

Ejemplo 2

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico (vía sintética nº 1)

25

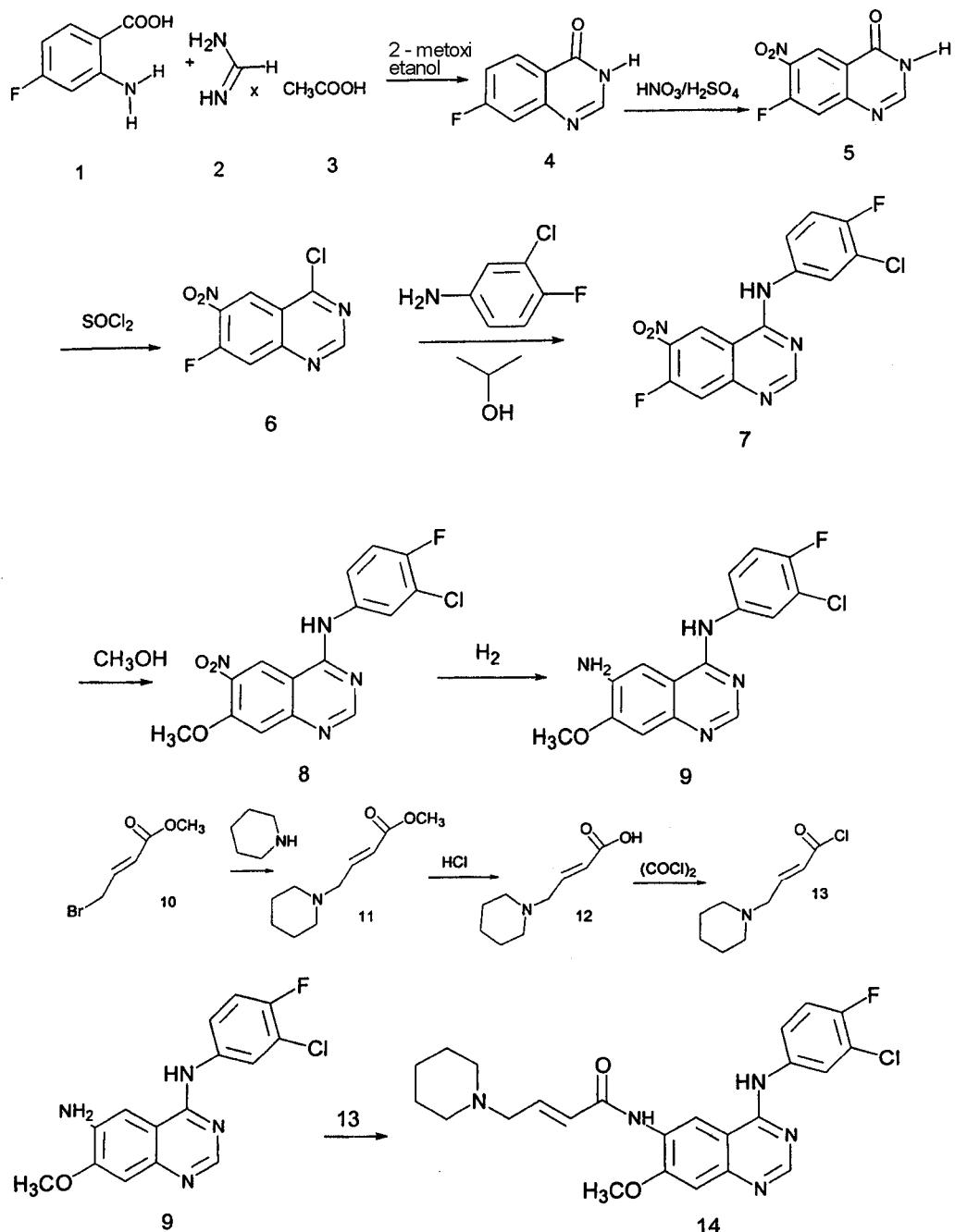


El compuesto del título y otros análogos 7-metoxi de esta invención se pueden preparar según se describen en el Ejemplo 1 mediante la sustitución de 2-fluoroetanol usado en el Ejemplo 1 por una cantidad estequiométrica de metanol.

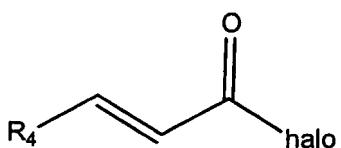
30 **Ejemplo 3**

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico (vía sintética nº 2)

Una vía sintética alternativa para compuestos de esta invención implica preparar una cadena sustituyente en la posición 6 como un cloruro de Het-alquenoílo, como se representa en el Esquema 2, a continuación.

Esquema 2

Deberá entenderse que otros compuestos de esta invención pueden prepararse usando grupos haluro de Het-butenoílo, haluro de Het-pentenoílo y haluro de het-hexenoílo, de la fórmula:



5

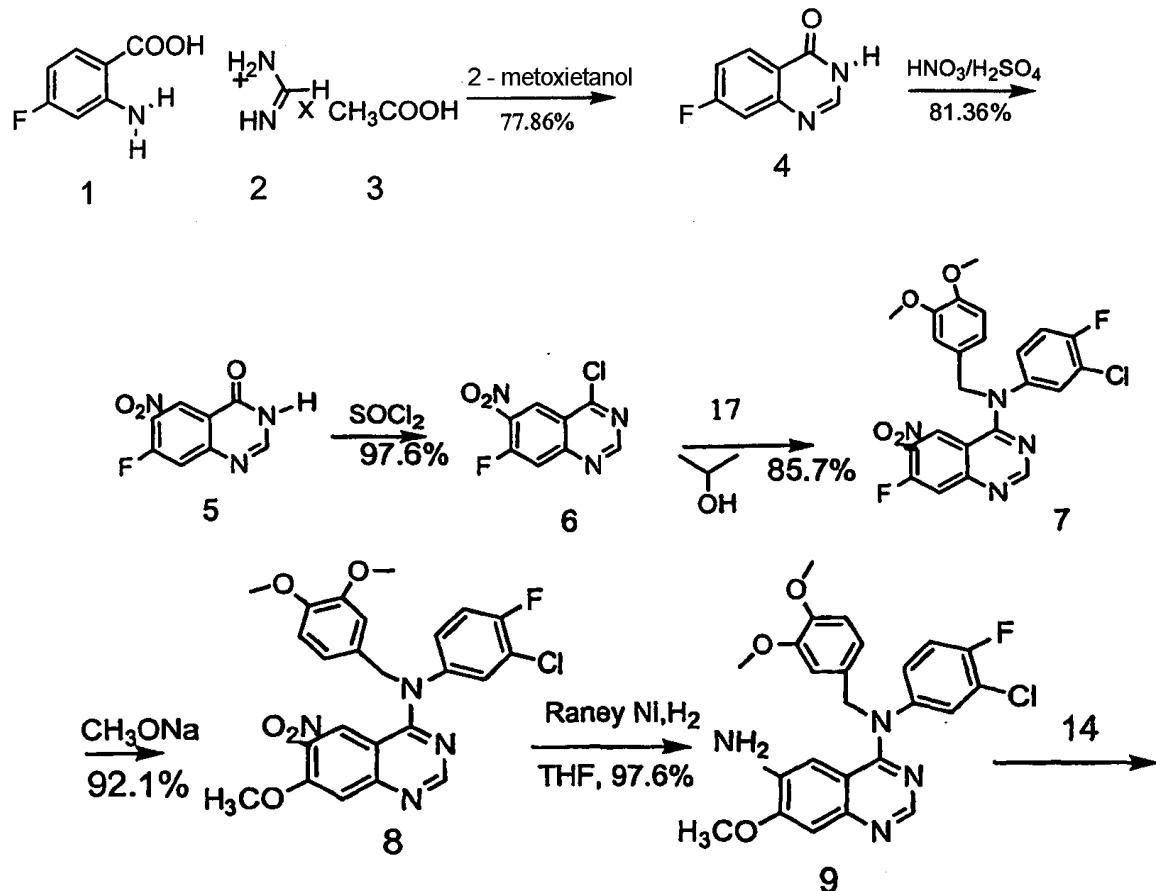
en la que R_4 es como se ha descrito en la presente memoria y halo representa F, Cl, Br o I, preferentemente Cl o Br. Un grupo específico de estos haluros de Het-alquenoílo incluye los compuestos en los que halo es Cl o Br, R_4 es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Het}$, m es un número entero de 1 a 3, y Het es piperidina o los restos de piperidina sustituida descritos

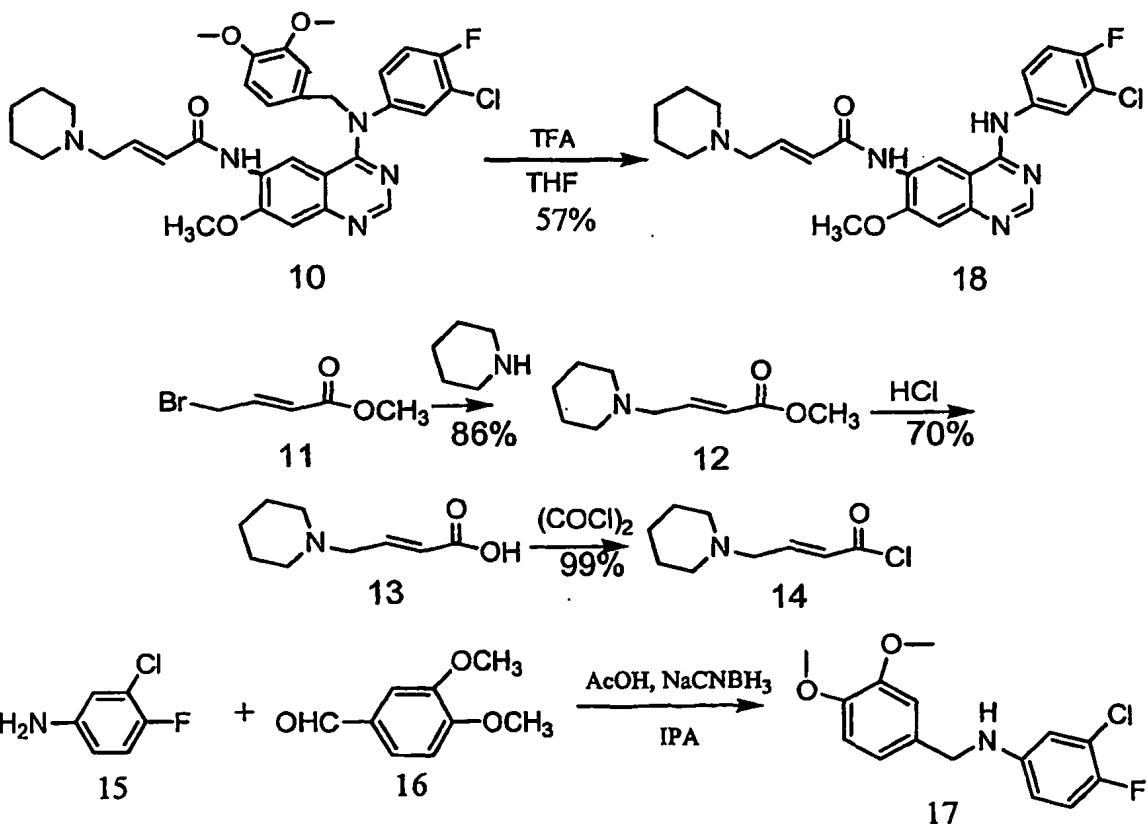
anteriormente.

Ejemplo 4

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico (vía sintética nº 3)

Esquema 3





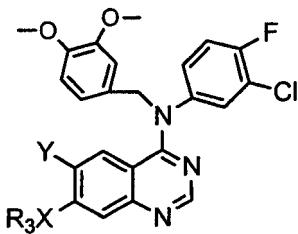
Los compuestos 3-cloro-4-fluoro-fenilamina 15 (50,31 g, 345,6 mmol) y 3,4-dimetoxi benzaldehido 16 (57,43 g, 345,6 mmol) se mezclaron en 500 ml de IPA y se enfriaron en agua helada. Se añadió ácido acético glacial (20,76 g, 345,6 mmol) y después se añadió cianoborohidruro sódico de una vez. La reacción se agitó a temperatura ambiente (TA) durante 24 horas. Una vez completada la reacción, gota a gota se añadieron 250 ml de NaOH al 10% a TA. La mezcla se agitó durante ½ hora. A continuación, la suspensión se filtró y se lavó con IPA y se secó al vacío. El peso másico 88,75 g (17,87%).

Se combinaron los compuestos 6 (3 g, 13,18 mmol) y 17 (3,9 g, 13,18 mmol) en CH₃CN (25 ml) y se calentaron durante una hora. La espectroscopía de masas indicó la ausencia de material de partida. Se añadió K₂CO₃ saturado y la reacción se extrajo 3X con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío dando 6,48 g de compuesto 7 (78,4%).

A una solución fría de NaOMe en 1,5 l de MeOH seco en N₂ se añadió el compuesto 7 (72,76 g, 149,4 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se calentó hasta el refluxo y se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua hasta que precipitó el producto. Se filtró el sólido y se lavó con agua y hexanos. El producto se suspendió en EtOAc a refluxo y se filtró en caliente proporcionando 68,75 g del compuesto 8 en forma de sólido amarillo (73%).

El compuesto 8 (63,62 g, 127,5 mmol) se hidrogenó usando NI Raney como catalizador y se obtuvieron 43,82 g del compuesto 9 (100%). A una suspensión de 13 (10,5 g, 51,2 mmol) en 200 ml de díclorometano que contenía 8 gotas de DMF lentamente se añadió cloruro de oxalilo (6,5 g, 51,18 mmol), después de que la reacción alcanzara la homogeneidad se eliminó el disolvente y el sólido residual de color amarillo claro se suspendió en 200 ml de DMAC y gradualmente se añadió el compuesto 9 (20 g, 42,65 mmol) en forma de sólido. La reacción se agitó durante 15 minutos y se vertió lentamente en NaOH 1N. La mezcla se extrajo 3X con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron al vacío obteniendo 28,4 g (100%) de 10. El compuesto 10 (13,07 g, 21,08 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (TFA) (74 g, 649 mmol) y se calentó hasta 30°C durante 24 horas. La reacción se enfrió hasta la TA y se vertió gradualmente en una solución enfriada de NaOH 1N-salmuera. Se formó un precipitado y se filtró y lavó tres veces con agua, después se secó. Se recristalizó en tolueno obteniendo N-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]-3-piperidin-1-il-acrilamida pura (9,90 g, 89%).

También se describen compuestos intermedios útiles de la fórmula:



en la que Y es NH₂, NO₂ o el resto R₄-(CH₂)_m-CH=CH-C(O)-NH₂⁻; y m es un número entero de 1 a 3;

R₃ se selecciona de:

- 5 a) Alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con halógeno; o
 b) -(CH₂)_n-morfolino, -(CH₂)_n-piperidina, -(CH₂)_n-piperazina-, -(CH₂)_n-piperazina-N-(alquilo C₁-C₃), -(CH₂)_n-pirrolidina-, o -(CH₂)_n-imidazol;

n es un número entero de 1 a 4;

R₄ es -(CH₂)_m-Het;

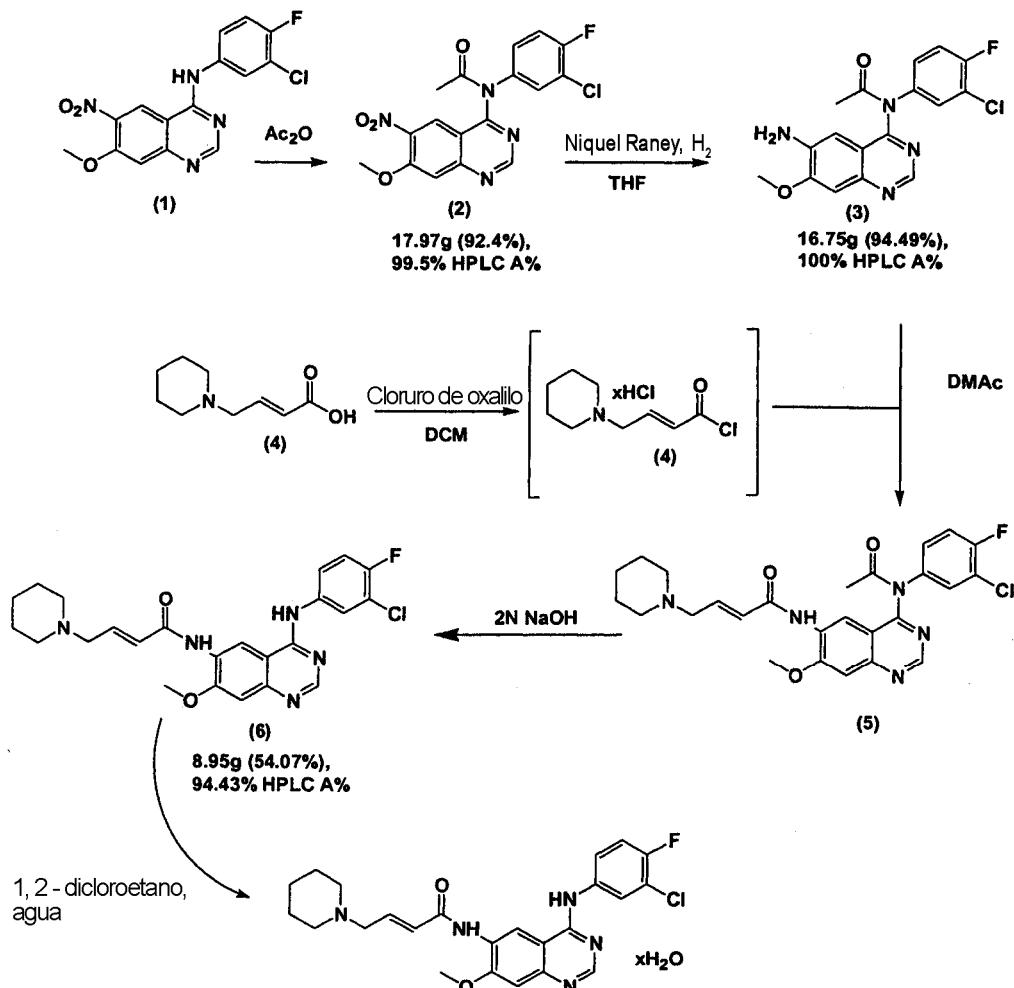
10 Het es un resto heterocíclico seleccionado del grupo de morfolina, piperidina, piperazina, piperazina-N-(alquilo C₁-C₃), imidazol, pirrolidina, azepan, 3,4-dihidro-2H-piridina, o 3,6-dihidro-2H-piridina, donde cada resto heterocíclico está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo C₁-C₃, halógeno, OH, NH₂, NH-alquilo(C₁-C₃) o N-(alquilo C₁-C₃)₂;

m es un número entero de 1 a 3; y

15 X es O, S o NH.

Ejemplo 5

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico (vía sintética nº 4)

Esquema 4

El compuesto (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(7-metoxi-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina (1) (17,26 g, 0,0495 mmol) se suspendió en 350 ml de anhídrido acético en atmósfera de nitrógeno y se calentó y se mantuvo a 90°C durante 24 horas y se enfrió gradualmente hasta la TA. Se produce una suspensión ligeramente coloreada. Se enfrió hasta 0°C durante 1 hora. Se filtraron los sólidos y el matraz y el filtrado se lavaron con 2x 50 ml de IPA. El producto, N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N-(7-metoxi-6-nitro-quinazolin-4-il)-acetamida (2), se secó en estufa de vacío a 60°C durante 24 horas. Masa: 17,97 g (92,4%). HPLC: 99,45%, tr= 13,705 min.

Se suspendió Ni Raney Ni (5,0 g) en MeOH, seguido de THF para eliminar agua. Se suspendió en THF (500 ml) N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N-(7-metoxi-6-nitro-quinazolin-4-il)-acetamida (2) (19,2 g, 49 mmol) y se cargó en un reactor. La reacción se calentó hasta 60°C y se presurizó con hidrógeno hasta 60 psi (413,7 kPa). Tras casi 17 horas se cargaron 10,0 g adicionales del catalizador y la reacción se completó a las 38 horas. La reacción se filtró y se lavó con THF. Los sólidos se concentraron en rotavapor y el disolvente se intercambió con hexanos. Tras la adición de los hexanos se produjo un precipitado sólido de color amarillo claro. El disolvente se eliminó al vacío para destilar cualquier resto de THF. Se filtró y se lavó con grandes cantidades de hexanos. El producto N-(6-amino-7-metoxi-quinazolin-4-il)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-acetamida (3), se secó en estufa de vacío a 70°C durante 24 horas. La masa es de 16,75 g (94,49%). HPLC: tm (100%).

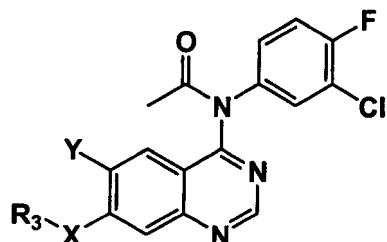
A una solución de DMF (60 mg), ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico en 40 ml de DCM a temperatura ambiente se añadió cloruro de oxalilo y la reacción se agitó durante una hora. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido resultante se suspendió en 150 ml de DMAc. A la mezcla de reacción se añadió N-(6-amino-7-metoxi-quinazolin-4-il)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-acetamida (3) en forma de sólido. La reacción se completó tras 45 minutos. A continuación se añadió la mezcla gota a gota a 300 ml de NaOH 2N y se extrajo la fase acuosa en EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró hasta 100 ml y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Se añadieron 300 ml de éter de etilo y 100 ml de NaOH 2N y el sólido que precipitó se recogió mediante filtración. El producto final

recristalizó en cloruro de etileno obteniendo 5,5 g de producto puro.

Como se ha indicado anteriormente, el catalizador de Níquel Raney puede tratarse antes de usar con un alcohol, tal como metanol o etanol, después lavarse con THF antes de usar. Entre los catalizadores adicionales para usar en esta reacción se incluyen los catalizadores de platino sobre carbono o de paladio sobre carbono, preferentemente en presencia de 1-4 equivalentes de ácido acético.

Deberá entenderse que la eliminación del grupo acetilo del compuesto (5) proporcionando el compuesto (6), anteriormente, se puede conseguir mediante procedimientos conocidos en la técnica, incluidas condiciones tanto ácidas como básicas. La eliminación en condiciones ácidas se puede llevar a cabo utilizando, entre otros ácidos conocidos en la técnica, ácido acético o ácido metanosulfónico.

- 10 También se describen son compuestos intermedios útiles de la fórmula:



en la que Y es NH₂, NO₂ o el resto R₄-(CH₂)_m-CH=CH-C(O)-NH₂⁻; y m es un número entero de 1 a 3;

R₃ se selecciona de:

- 15 a) Alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con halógeno; o
b) -(CH₂)_n-morfolino, -(CH₂)_n-piperidina, -(CH₂)_n-piperazina-, -(CH₂)_n-piperazina-N-(alquilo C₁-C₃), -(CH₂)_n-pirrolidina, o -(CH₂)_n-imidazol;

n es un número entero de 1 a 4;

R₄ es -(CH₂)_m-Het;

- 20 Het es un resto heterocíclico seleccionado del grupo de morfolina, piperidina, piperazina, piperazina-N-(alquilo C₁-C₃), imidazol, pirrolidina, azepan, 3,4-dihidro-2H-piridina, o 3,6-dihidro-2H-piridina, donde cada resto heterocíclico está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo C₁-C₃, halógeno, OH, NH₂, NH-alquilo(C₁-C₃) o N-(alquilo C₁-C₃)₂;

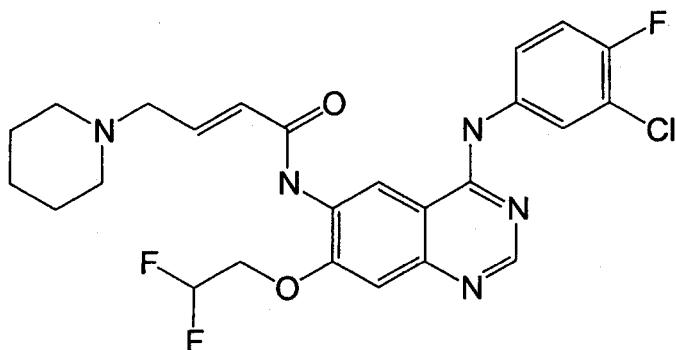
m es un número entero de 1 a 3; y

- 25 X es O, S o NH.

Ejemplos de estos incluyen N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N-(7-metoxi-6-nitro-quinazolin-4-il)-acetamida, N-(6-amino-7-metoxi-quinazolin-4-il)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-acetamida y N-{4-[acetil(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-3-piperidin-1-il-acrilamida.

Ejemplo 6

- 30 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(2,2-difluoro-etoxy)-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico



A una solución de 1,23 g de 2,2-difluoroetanol en 20 ml de THF se añadieron en porciones 0,6 g de NaH al 60% y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron 2,02 g de (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina en forma de un sólido y la mezcla se calentó hasta 65°C durante 1 hora, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua y el THF se eliminó al vacío. La mezcla se sometió a ultrasonidos y los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron al vacío durante la noche, dando 2,93 g de (3-cloro-4-fluoro-fenil)-[7-(2,2-difluoro-ethoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-amina bruta.

La (3-cloro-4-fluoro-fenil)-[7-(2,2-difluoro-ethoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-amina bruta se disolvió en THF y se redujo usando como catalizador Níquel Raney, dando N⁴-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-[7-(2,2-difluoro-ethoxi)-quinazolin-4,6-diamina.

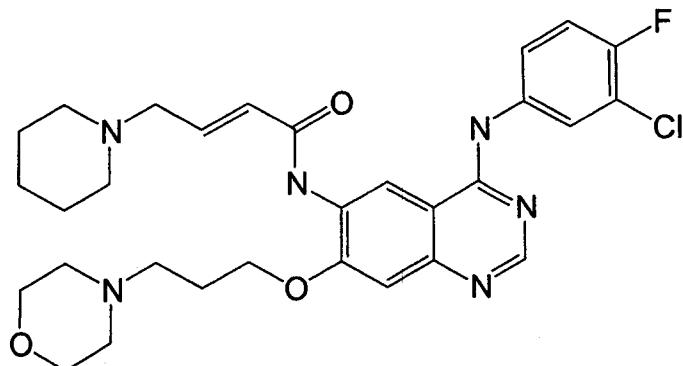
Se disolvieron 0,45 g de ácido bromo-but-2-enoico en 10 ml de CH₂Cl₂ junto con 2 gotas de DMF. A temperatura ambiente se añadieron 0,47 ml de cloruro de oxalilo y se agitó durante la noche. La mezcla se evaporó hasta la sequedad dando cloruro de 4-bromo-but-2-enoilo.

Se disolvieron 0,5 g de N⁴-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-(2,2-difluoro-ethoxi)-quinazolin-4,6-diamina en 10 ml de THF y se añadieron 1,2 ml de N,N-diisopropil-etilamina (DIEA) y 0,48 g de cloruro de 4-bromo-but-2-enoilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 0,27 ml de piperidina y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 0,7 ml adicionales de piperidina y la mezcla se calentó hasta 70°C. Despues de 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua, los sólidos se extrajeron con acetato de etilo, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se sometieron a cromatografía ultrarrápida en metanol al 0-4% en cloroformo, dando 0,2 g de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(2,2-difluoro-ethoxi)-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico.

EM (M + H)⁺ @520

Ejemplo de referencia 7

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico



Etapa 1: éster metílico del ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico

El compuesto 4-bromocrotonato de metilo (2 g, 11,2 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) y se enfrió hasta 0°C. Lentamente se añadió piperidina (1,11 ml, 11,2 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío. El material bruto se usó como tal. EM m/z 184 (M + 1).

Etapa 2: ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico HCl

El compuesto éster metílico del ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico (2,05 g, 11,2 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (10 ml) se combinaron en dioxanos (30 ml) y se calentaron hasta reflujo durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en IPA dando el producto deseado (390 mg, 17%). RMN ¹H (DMSO-d₆) 400 MHz δ 6,80 (dt, 1H, J= 15,6, 7,1 Hz), 6,14 (d, 1H, J= 15,6 Hz), 3,85 (d, 1H, J= 7,1 Hz), 2,89 (m, 4H), 1,54 (m, 6H). EM m/z 170 (M + 1).

Etapa 3: cloruro de 4-piperidin-1-il-but-2-enoilo

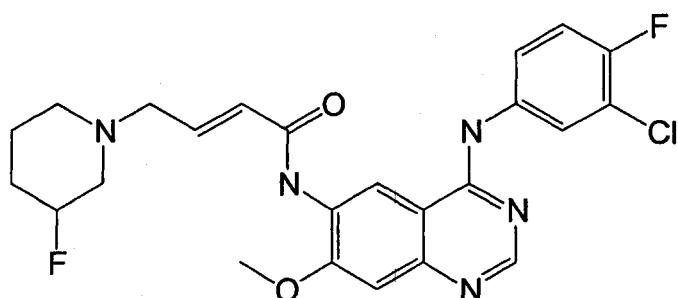
La sal HCl del ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico (250 mg, 1,48 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml). Se añadió dimetilformamida (3 gotas). Lentamente se añadió cloruro de oxalilo (155 µl, 1,77 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se usó como tal.

Etapa 4: [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico

El compuesto N*4*-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-4,6-diamina (510 mg, 1,18 mmol) y DIPEA (620 µl, 3,55 mmol) se combinaron en tetrahidrofurano (10 ml) y se enfriaron hasta 0°C. Se añadió cloruro de 4-piperidin-1-il-but-2-enoilo (278 mg, 1,48 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con acetato de etilo, se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en sílice eluyendo con MeOH al 15%-20% en CH₂Cl₂ dando el producto deseado (20 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆) 400 MHz δ 8,82 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H, J= 6,9, 2,6 Hz), 7,77 (m, 1H), 7,40 (t, 1H, J= 9,0 Hz), 7,25 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,23 (t, 2H, J= 6,0 Hz), 3,55 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 2,40 (m, 10H), 1,96 (m, 2H), 1,29 (m, 6H). EM m/z 584 (M + 1).

Ejemplo 8**[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(3-fluoro-piperidin-1-il)-but-2-enoico**

30

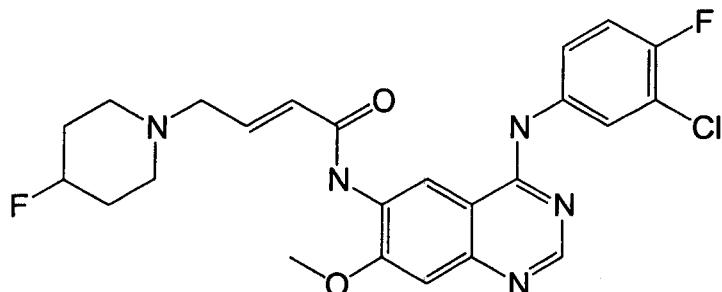


En 5 ml de THF se disolvieron 99 mg de 3-fluoro-piperidina clorhidrato, 300 mg de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-cloro-but-2-enoico y 0,37 ml de DIPEA y se agitaron a 70°C durante la noche. A continuación la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Los sólidos resultantes se sometieron a cromatografía ultrarrápida con 0-4% de metanol en cloroformo dando 275 mg de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(3-fluoro-piperidin-1-il)-but-2-enoico.

(M + H)⁺ @ 488

Ejemplo 9

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(4-fluoro-piperidin-1-il)-but-2-enoico



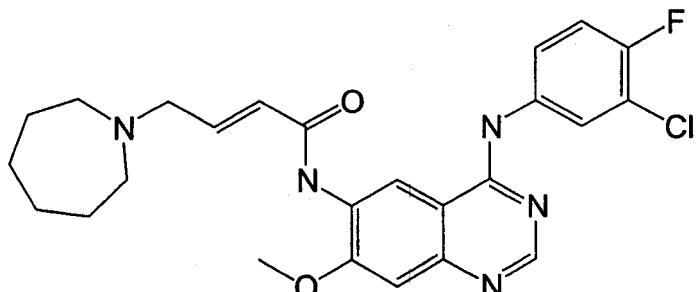
5

A 300 mg de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-cloro-but-2-enoico y 0,37 ml de DIEA se añadieron 131 mg de 4-fluoro-piperidina bromhidrato y se disolvieron en 5 ml de THF agitando a 70°C durante la noche. A continuación la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Los sólidos resultantes se sometieron a cromatografía ultrarrápida con 0-4% de metanol en cloroformo dando 189,4 mg de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(4-fluoropiperidin-1-il)-but-2-enoico.

(M + H)⁺ @ 488

Ejemplo 10 de referencia

15 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-azepan-1-il-but-2-enoico



20 El compuesto (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)amina se suspendió en 100 ml de metanol y se añadieron 2 ml de NaOH al 50% en agua y la mezcla se calentó a 70°C durante 2 horas. A continuación la mezcla se vertió en agua y se agitó enérgicamente durante 30 minutos, después se filtró y se lavó con agua y se secó al vacío a 60°C durante la noche, dando 7,2 g de (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(7-metoxi-6-nitro-quinazolin-4-il)amina.

25 Se redujeron 7,1 g de (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(7-metoxi-6-nitro-quinazolin-4-il)amina usando como catalizador Níquel Raney en THF, se filtró y se evaporó dando 6,4 g de N⁴-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-metoxi-quinazolin-4,6-diamina (rendimiento 99%). Este producto reaccionó con cloruro de 4-cloro-but-2-enoilo como se ha descrito en el Esquema 1, proporcionando [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-cloro-but-2-enoico.

30 Se disolvieron 300 g de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-cloro-but-2-enoico y 78 mg de azepan en 5 ml de THF y se purgó con nitrógeno. Se añadieron 0,25 ml de DIEA y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 días. A continuación la mezcla se diluyó con 20 ml de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Los sólidos resultantes se sometieron a cromatografía ultrarrápida con 0-4% de metanol en cloroformo. El producto se disolvió en CH₂Cl₂ y se trató con HCl y éter en exceso, después se evaporó hasta la

sequedad dando 115 mg de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-azepan-1-il-but-2-enoico (Rendimiento del 33%).

$(M + H)^+$ @ 484

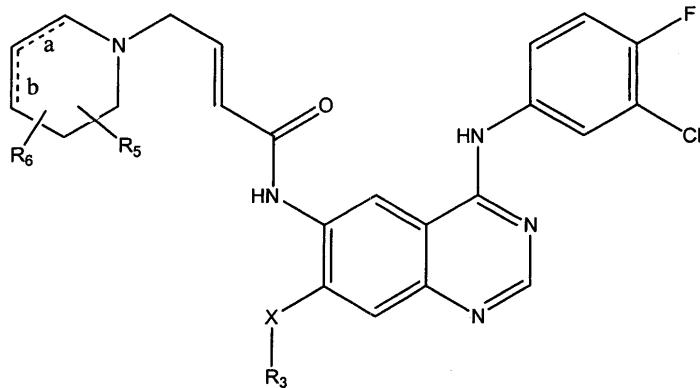
Ejemplo 11. Ensayo basado en ELISA de erbB quinasa

- 5 Se prepararon proteínas de fusión citoplásmicas de erbB1, erbB2 y erbB4 mediante clonación de la secuencia erbB1 (Met-668 a Ala 1211), secuencia erbB2 (Ile-675 a Val-1256) y la secuencia erbB4 (Gly-259 a Gly-690) en el vector baculoviral pFastBac usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las proteínas se expresaron en células de insecto Sf9 infectadas con baculovirus como proteínas de fusión glutatión S-transferasa (GST). Las proteínas se purificaron mediante cromatografía de afinidad usando perlas de glutatión sefarosa.
- 10 La inhibición de la actividad tirosina quinasa erbB se valoró usando un ensayo de tirosina quinasa receptora basado en el ensayo ELISA. Las reacciones de la quinasa (HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 125 mM, MgCl₂ 10 mM, ortovanadato sódico 100 μM, ditioreitol 2 mM, ATP 20 μM, compuesto de prueba o vehículo control y GST-erbB 1-5 nM por 50 μl de reacción) se procesaron en placas de 96 pocillos recubiertas con 0,25 mg/ml de poli-Glu-Tyr (Sigma). Las reacciones se incubaron durante 6 minutos a temperatura ambiente en agitación. Las reacciones de las quinasas se detuvieron mediante la retirada de la mezcla de reacción, los pocillos se lavaron después con tampón de lavado que comprende 3% de seroalbúmina bovina y 0,1% de Tween 20 en suero salino tamponado con fosfato (PBS). Los restos de tirosina fosforilada se detectaron mediante la adición de 0,2 μg/ml de anticuerpo antifosfotirosina (Oncogen Ab-4; 50 μl/pocillo) acoplado a peroxidasa de rábano (HRP) durante 25 minutos en agitación a temperatura ambiente. Se retiró el anticuerpo y las placas se lavaron (3% de BSA y 0,1% de Tween 20 en PBS). Se añadió el sustrato de HRP 3,3',5,5'-tetrametilbencideno (SureBlue TMB, Kirkegaard & Perry Labs) (50 μl por pocillo) y se incubó durante 10-20 minutos en agitación a temperatura ambiente. La reacción TMB se detuvo con la adición de 50 μl de solución de terminación (H₂SO₄ 0,09N). La señal se cuantificó mediante la medición de la absorbancia a 450 nm. Los valores de Cl₅₀ se determinaron para los compuestos de prueba usando Microsoft Excel.
- 15
- 20

Compuesto	ErbB1 Cl ₅₀ (nM)	ErbB2 Cl ₅₀ (nM)	ErbB4 Cl ₅₀ (nM)
Ejemplo nº 1	6,44		77,5
Ejemplo nº 2	6,9	16,7	83,67
Ejemplo nº 6	9,87	244,39	154
Ejemplo nº 7	11,35	84,05	61,5
Ejemplo nº 8	45,34	212,11	233,8
Ejemplo nº 9	18,08	247,12	147
Ejemplo nº 10	12,13	85,98	41,33

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



en la que:

- 5 R_3 es alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;
 R_5 y R_6 se seleccionan de forma independiente de H, alquilo C₁-C₃, F, Br, I o Cl;
 X es O, S o NH; y

cada una de las líneas discontinuas designadas como a y b indican un doble enlace opcional, con la condición de que en un compuesto sólo existe un único doble enlace a o b;

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto o sal según la reivindicación 1 en el que X es O y R_3 es alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno.

3. Un compuesto seleccionado del grupo de:

- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
 15 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metilsulfanil-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metilamino-quinazolin-6-il]-amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-isopropoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-ethoxy-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-propoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
 20 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-methoxy-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(4-fluoro-piperidin-1-il)-but-2-enoico;
 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-methoxy-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(3-fluoro-piperidin-1-il)-but-2-enoico;
 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-methoxy-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(2-fluoro-piperidin-1-il)-but-2-enoico;
 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-trifluoromethoxy-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-fluoromethoxy-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
 25 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-fluoroethoxy-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(2-fluoro-ethylsulfanil)-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-trifluoroethoxy-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;

- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-difluoroetoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido4-piperidin-1-il-but-2-enoico; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
6. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como un inhibidor de la tirosina quinasa.
- 10 7. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo en un mamífero.
8. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de crecimiento anómalo de células tal como cáncer en un mamífero.
- 15 9. El uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento para su uso como un inhibidor de la tirosina quinasa.
10. El uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo en un mamífero.
- 20 11. El uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del crecimiento anómalo de células tal como cáncer en un mamífero.
12. Una combinación de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y
- 25 (a) un agente farmacéuticamente eficaz adicional para el tratamiento o inhibición de pólipos colónicos en un mamífero;
- (b) un agente anti-angiogénesis, un inhibidor de transducción de señal o un agente antiproliferativo para el tratamiento de crecimiento anómalo de células en un mamífero; u
- (c) otro agente antitumoral.