

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 176**

51 Int. Cl.:

C07D 405/10 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2010 E 10818234 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2484678**

54 Título: **Derivados de 4-(anilino sustituido)quinazolina como inhibidores de la tirosina quinasa**

30 Prioridad:

28.09.2009 CN 200910177401

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

06.05.2015

73 Titular/es:

**QILU PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)
No.243 Industry North Road Licheng Jinan
Shandong 250100 , CN**

72 Inventor/es:

**WANG, JINGYI;
FAN, CHUANWEN;
ZHANG, LONG;
GUO, ZONGRU;
LI, YING;
YANG, SHAOBO;
YAN, SHOUSHENG;
ZHU, JIANRONG;
YANG, QINGMIN y
ZHANG, MINGHUI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 535 176 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-(anilino sustituido)quinazolina como inhibidores de la tirosina quinasa

Campo de la invención

5 La presente invención pertenece al campo de la química médica y específicamente se refiere a una nueva clase de derivados de 4-(anilino-sustituido)-quinazolina que tienen una actividad antitumoral y a un procedimiento de preparación de los mismos, así como al uso de los derivados de 4-(anilino-sustituido)-quinazolina como medicamento para el tratamiento de tumores mediados por las tirosina quinasas receptoras o la proliferación y la migración de células tumorales dirigidas por las tirosina quinasas receptoras en un mamífero (incluyendo un ser humano).

Antecedentes de la invención

10 Los tumores son una de las principales enfermedades que amenazan seriamente las vidas y la calidad de vida de los seres humanos. Según los datos estadísticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los pacientes que mueren por tumores en el mundo son alrededor de 6,9 millones al año. Dado que el medio ambiente vital y los hábitos de vida varían, la tasa de morbilidad y mortalidad de los tumores ha aumentado progresivamente en los últimos años debido al medioambiente insalubre y a algunos factores desfavorables.

15 Los regímenes de tratamiento tradicionales para los tumores se realizan descubriendo y destruyendo tumores. En la actualidad, debido a la investigación adicional de las vías de transducción de la señal celular y al profundo conocimiento de las acciones de los oncogenes y los antioncogenes en las células tumorales, el desarrollo de fármacos antitumorales dirigidos contra objetivos moleculares específicos de cáncer atrae más la atención y se convierte en un foco de investigación en la técnica. Como un nuevo régimen de tratamiento se ha aplicado clínicamente la terapia dirigida de tumores y se ha conseguido un progreso notable en los últimos años. Se sabe que la vía de señalización de las proteínas tirosina quinasas (PTK) está estrechamente relacionada con la proliferación, la diferenciación, la migración y la apoptosis de las células tumorales (véase Li Sun, et al., Drug Discov Today, 2000, 5, 344-353), y un inhibidor de la proteína tirosina quinasa puede usarse para interferir o bloquear las vías de la tirosina quinasa para el tratamiento de tumores (véase Fabbro D., et al., Curr Opin Pharmacol, 2002, 2, 374-381).

20 Las proteínas tirosina quinasas (PTK) son miembros de familias de oncoproteínas y protooncoproteínas que son importante en la proliferación celular normal y anormal, y son enzimas que pueden fosforilar selectivamente residuos de tirosina de diferentes sustratos, catalizar la transferencia del grupo γ -fosfato de la adenosina trifosfato a residuos de tirosina de muchas proteínas importantes, y fosforilar el hidroxilo fenólico. Las proteínas tirosina quinasas incluyen las tirosina quinasas receptoras (RTK), las tirosina quinasas no receptoras y las quinasas IR y Janus etc. (véase Robinson DR, et al., Oncogene, 2000, 19, 5548 a 5557), en las que la mayoría de ellas son tirosina quinasas receptoras (RTK). Las tirosina quinasas receptoras (RTK) son proteínas tirosina quinasas endógenas, toman parte en la regulación de una serie de células, desempeñan un papel importante en la transmisión de señales mitogénicas que inician la replicación celular y regulan el crecimiento y la diferenciación celular. Todas las RTK pertenecen a las proteínas de superficie celular que atraviesan la membrana de tipo I que tienen una estructura topológica similar, es decir, tienen un dominio de unión al ligando extracelular glicosilado, un dominio transmembrana hidrofóbico y un dominio catalítico de tirosina quinasa intracelular, así como una secuencia de regulación. Se sabe que la unión al ligando (por ejemplo, la unión de un factor de crecimiento epidérmico (EGF) o de un EGFR) tiene como resultado la activación de la actividad de quinasa receptora parcialmente codificada en el receptor, de modo que fosforila los aminoácidos tirosina cruciales para conducir a la transducción de la señal proliferativa través de la membrana celular.

25 Las tirosina quinasas receptoras pueden dividirse en 4 subgrupos diferentes basados en las diferentes estructuras de las subunidades en el dominio de unión al ligando extracelular (véase Ullrich A. et al., Cell, 1990, 61, 203-212): el primer subgrupo (es decir, la familia erbB) comprende el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), HER2 / Neu, HER3 / c-erbB3, y similares; el segundo subgrupo comprende los receptores de insulina, los receptores del factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y similares; el tercer subgrupo comprende PDGFR- α , PDGFR- β , los receptores del factor-1 estimulantes de colonias (CSF-IR), c-Kit, y similares; y el subgrupo adicional comprende FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4, y similares, en el que los subgrupos tercero y cuarto contienen 5 y 3 dominios de tipo inmunoglobulina extracelulares, respectivamente. Después de la unión a un ligando correspondiente, las RTK puede iniciar la formación de un homodímero o heterodímero en los receptores, activar la PTK y catalizar la transferencia del grupo fosfato a partir de adenosina trifosfato a residuos de tirosina de los receptores de fosforilar los residuos de tirosina. La autofosforilación de los receptores produce dos efectos, es decir, la activación de la actividad catalítica inherente y la formación de sitios de unión de proteínas de efecto para activar de ese modo moléculas de señalización aguas abajo (véase Zhu Xiaofeng et al, Acta Pharmaceutica Sínica, 2002, 37, 229-234; Deng Xiaoqi et al, Acta Pharmaceutica Sínica, 2007, 42, 1232-1236).

30 Las principales vías de transducción de señales de las tirosina quinasas receptoras incluyen las vías Ras (secuencias de ADN asociadas a retrovirus) / Raf (fibrosarcoma acelerado rápidamente) / MAPK (proteína quinasa

activada por mitógeno) y las vías PI-3K (fosfatidilinositol-3-quinasa) / Akt (proteína quinasa B, PKB). Las vías de Ras / Raf / MAPK regulan principalmente la proliferación y la supervivencia celular. MAPK es una señal mitogénica y una MAPK activada entra en el núcleo celular y activa los factores de transcripción (por ejemplo, Elk1, Ets1, c-Myc, y similares) debido a la fosforilación, interfiriendo de este modo del ciclo celular y el procedimiento de transformación que tiene como resultado la formación de tumores. Las MAPK también pueden inducir la degradación de proteínas y sustratos, estimular la migración celular y mantener el crecimiento tumoral (véase Liebmann C., et al., Cell Signal, 2001, 13, 777 - 785). Las vías de transducción de señal PI-3K/Akt implican crecimiento celular, inhibición de la apoptosis, invasión y procedimientos de migración, y desempeñan un papel importante igual al de las vías Ras/Raf/MAPK, en las que Akt se transfiere al interior del núcleo celular y regulan más factores de transcripción (por ejemplo, FKHRL1, NF- κ B, Bcl-2, y similares) debido a la fosforilación, inhibiendo de este modo la expresión de genes apoptótico; Akt también puede fosforilar la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3) y la diana en mamíferos de la rapamicina (mTOR), y, por tanto, regulan por aumento la ciclina D, y fosforilan una serie de proteínas inhibitoras (por ejemplo 21^{CIP1} y p27^{KIP1}), y conducen a un ciclo celular más corto, lo que da como resultado tumorigénesis (véase Shaw R.J., et al., Nature, 2006, 441, 424 - 430). Por tanto, la fosforilación de los receptores catalizada por PTK en última instancia estimula la proliferación celular, inhibe la apoptosis de las células, que se asocia directamente con la tumorigénesis.

Los resultados de investigación conocidos han demostrado que las tirosina quinasas receptoras, tales como Bcr-abl, EGFR, HER y similares están sobreexpresadas en pacientes que sufren tumores, en particular, la sobreexpresión de la familia erbB (por ejemplo, EGFR, HER2, y similares) puede detectarse en muchos cánceres humanos, tales como el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) (véase Brabender J., et Clin Cancer Res, 2001, 7, al., 1850-1855), leucemia (véase José Ignacio Martín-Suberoac, et al., Cancer Genet Cytogenet, 2001, 127, 174-176), cáncer gastrointestinal (véase Kapitanovic S., et al., Gastroenterology, 2000, 112, 1103-1113; Ross J.S., Et Cáncer Invest, 2001, 19, 554-558 al.), cáncer de mama (véase Klijn JS, et al., Breast Cancer Res Treat, 1994, 29, 73-83), cáncer de próstata (véase Scher HI, et al., J Natl Cancer Inst, 2000, 92, 1866-1868), cáncer de ovarios (véase Hellstrom I., et al., Cancer Res, 2001, 61, 2420 - 2423), cáncer de cabeza y cuello (véase Shiga H., et al., Head Neck, 2000, 22, 599-608), y similares. Dado que la expresión de las tirosina quinasas receptoras en más tejidos tumorales humanos y la relación entre las vías de señal de PTK y los tumores se investigan más profundamente investigado, este tipo de sitios objetivo necesariamente producen innovaciones en los regímenes de tratamiento para los tumores.

Hay vías de transducción de señal anormales en una serie de células tumorales, por ejemplo, la sobreexpresión de las proteínas EGFR normalmente se ve en los tumores derivados de células epidérmicas, la sobreexpresión de proteínas PDEFER normalmente se ve en el glioma, y la sobreactivación de Bcr-Abl en CML, y similares. Como resultado de regulaciones incorrectas de uno o más receptores, múltiples tumores se vuelven clínicamente más invasivos y por lo tanto están estrechamente relacionados con un pronóstico malo (véase Ross J.S., et al., Cancer Investigación, 2001, 19, 554 - 568). Además de los descubrimientos clínicos mencionados anteriormente, muchas investigaciones clínicas demuestran que las tirosina quinasas de la familia erbB se asocian con citometaplasia, es decir, uno o más receptores erbB se sobreexpresan en muchas líneas celulares, y EGFR o las proteínas erbB2 son capaces de transformar células no tumorales cuando se transfectan en estas células. Además, muchos estudios preclínicos muestran que la actividad de uno o más receptores de erbB se eliminan mediante el uso de inhibidores moleculares pequeños o de anticuerpos inhibidores para inducir efecto contra la proliferación (véase Mendelsohn J., et al., Oncogene, 2000, 19, 6550 - 6565).

En los últimos años, se ha centrado en la inhibición de las vías de transducción de señal de la célula para desarrollar nuevos fármacos antitumorales dirigidos. Los inhibidores de la transducción de señal estimulan la apoptosis celular mediante regulación por disminución de las señales de supervivencia y proliferación de tumores en lugar de mediante citotoxicidad, de modo que la selectividad es alta y el efecto secundario tóxico es bajo. En la actualidad, hay docenas de inhibidores de la transducción de señales que se aplican clínicamente para tratar tumores, y son, principalmente, inhibidores de las tirosina quinasas como fármacos antitumorales, por ejemplo, el desarrollo de compuestos que tienen una estructura de 4-(anilino sustituido)-quinazolina es avanzado para los inhibidores moleculares pequeños dirigidos contra los sitios diana de las tirosina quinasas de EGFR, tales como gefitinib (Iressa), erlotinib (Tarceva), lapatinib, y similares.

Gefitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de EGFR desarrollado por AstraZeneca con un nombre comercial de Iressa, el primer inhibidor de la tirosina quinasa EGFR que se investigó clínicamente y se comercializó en Japón en 2002 y en EE.UU en 2003, y está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado o metastásico que han recibido quimioterapias previas. Erlotinib es un inhibidor de la tirosina quinasa EGFR desarrollado por OSI con el nombre comercial de Tarceva, transferido a Genentech y Roche, que se comercializó en Estados Unidos en 2004, y está indicado para el tratamiento del NSCLC y el cáncer de páncreas. El erlotinib pertenece a la primera generación de inhibidores de molécula pequeña anilinoquinazolina para el tratamiento del NSCLC, y es un inhibidor de la tirosina quinasa EGFR único que se ha confirmado para exhibir una ventaja de supervivencia para el NSCLC avanzado. El erlotinib es eficaz para diversos NSCLC, tiene una buena tolerancia, no exhibe mielosupresión ni citotoxicidad, y puede extender significativamente la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Lapatinib (con su nombre comercial de Tycerb) es un inhibidor dual de EGFR y HER2 desarrollado por GlaxoSmithKline y exhibe una actividad inhibitoria contra la transducción de señales de la

proliferación tumoral y la supervivencia más alta que un inhibidor del receptor de la señal. El lapatinib fue aprobado por la Food and Drug Administration of America en 2007 y está indicado en combinación con capecitabina para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico con sobreexpresión de HER2 y sometido a quimioterapia de tales como antraciclinas, taxanos y trastuzumab.

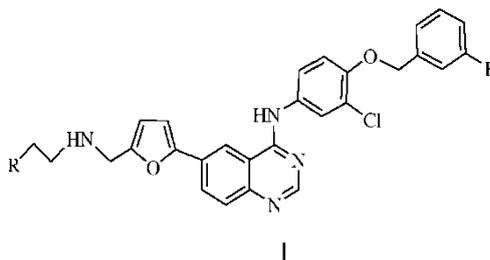
- 5 Además, las solicitudes de patente publicadas WO 96/33977, WO 97/30035, WO 98/13354, WO 00/55141, WO 02/41882, WO 03/82290, WO 01/04111, WO 98/02434 y EP 837063, divulgan ciertos derivados de quinazolina sustituidos con un grupo anilino en la posición 4 o el o los sustituyentes en la posición 6 y / o 7 tienen la actividad inhibidora de las tirosina quinasas receptoras.

10 Los inhibidores de molécula pequeña de la tirosina quinasa como nuevos medicamentos contra el cáncer dirigidos abren una nueva ventana para el tratamiento y la prevención de tumores, y tienen efectos secundarios leves y buena tolerancia. Aunque decenas de inhibidores de molécula pequeña de la tirosina quinasa han hecho una contribución significativa al tratamiento clínico de los tumores, es necesario descubrir compuestos adicionales que tienen una mejor actividad *in vivo* y / o la mejora acción farmacológica de los inhibidores de tirosina quinasa actuales. Por lo tanto, es de una significación muy importante para el tratamiento clínico de los tumores el desarrollo de nuevos y mejores inhibidores de tirosina quinasa más eficaces y la investigación profunda de la relación entre tales nuevos inhibidores y las proteínas diana conocidas, así como el mecanismo de acción de los mismos.

Descripción de la invención

20 Un objeto de la presente invención es descubrir nuevos compuestos que tienen una inhibición efectiva de las tirosina quinasas. Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que los derivados de 4-(anilino sustituido)-quinazolina de fórmula I tienen una inhibición efectiva de las tirosina quinasas y / o una buena farmacocinética *in vivo*. La presente invención se lleva a cabo sobre la base del descubrimiento.

Por lo tanto, el primer aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,



25

en la que:

R se selecciona de un alquilsulfinilo C₁₋₆ o un alquilsulfinilo C₁₋₆ sustituido con uno o más halógenos.

- 30 En una forma de realización de un compuesto de fórmula I de la presente invención, R se selecciona de un alquilsulfinilo C₁₋₄ o un alquilsulfinilo C₁₋₄ sustituido con de 1 a 3 halógenos.

Según una forma de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula I, en el que dicho halógeno se selecciona de flúor, cloro o bromo. En una forma de realización, dicho halógeno se selecciona entre flúor o cloro, preferentemente flúor.

- 35 Según una forma de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula I, en el que dicho alquilo es un grupo alquilo lineal o ramificado.

Según una forma de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula I, en el que dicho alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo. En una forma realización, dicho alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo. En una forma de realización, dicho alquilo se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, y n-butilo.

40

Según una forma de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula I, en el que dichas sales farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en hidrocioruro, sulfato,

mesilato, xilenosulfonato, fumarato y maleato, o solvatos tales como hidratos del mismo.

Según una forma de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula I, que se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 N-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-6-(5-((2-(metilsulfinil)etilamino)metil)-2-furil)-quinazolin-4-amina; y
 N-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-6-(5-((2-(trifluorometilsulfinil)etilamino)metil)-2-furil)-quinazolin-4-amina; y
 N-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-6-(5-((2-(2,2,2-trifluoroetilsulfinil)etilamino)metil)-2-furil)-quinazolin-4-amina;

o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

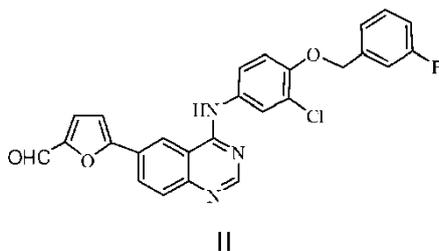
Según una forma de realización del primer aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula I, que es:

- 10 N-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-6-(5-((2-(metilsulfinil)etilamino)metil)-2-furil)-quinazolin-4-amina;

o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

El segundo aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I de acuerdo con una forma de realización del primer aspecto de la presente invención, que comprende las siguientes etapas:

- 15 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II, o una sal o derivado reactivo del mismo



con un compuesto de fórmula o una sal apropiada del mismo

- 20 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}$ III

en presencia de una base adecuada y en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico; y

b) tratar la mezcla de reacción con un agente reductor adecuado para dar el compuesto de fórmula I,

en la que R tiene el significado como se define en cualquier forma realización del primer aspecto de la presente invención.

- 25 Según una forma de realización del segundo aspecto, la presente invención proporciona el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, en el que la base puede ser una base orgánica tal como trietilamina, trietanolamina, alquildimetilamina, y metóxido sódico etc., o una base inorgánica tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, y carbonato sódico, etc. En una forma de realización, la base es trietilamina.

- 30 Según una forma de realización del segundo aspecto, la presente invención proporciona el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, en el que la sal de un compuesto de fórmula III se selecciona del grupo que consiste en hidrocloreto, sulfato y nitrato, o similares. En una forma de realización, la sal de un compuesto de fórmula III es una sal clorhidrato.

- 35 Según una forma de realización del segundo aspecto, la presente invención proporciona el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, en el que el agente reductor se selecciona del grupo que consiste de borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico y triacetoxiborohidruro sódico, y similares. En una forma realización, el agente reductor es cianoborohidruro sódico. En otra forma realización, el agente reductor es cianoborohidruro sódico.

Según una forma de realización del segundo aspecto, la presente invención proporciona el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, en el que cualquier grupo funcional en la fórmula II y $\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}$ están

protegidos, si se desea.

5 En el procedimiento de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención, si es necesario, es necesario que algunos grupos (por ejemplo, grupos amino, hidroxilo, etc.) estén protegidos durante la preparación de un compuesto de fórmula I para evitar reacciones indeseables, y entretanto, los grupos protectores se desprotegen cuando sea apropiado. Tales ejemplos son demasiado numerosos para mencionarlos, y el uso de grupos protectores y de métodos de desprotección que no se mencionan específicamente están todos ellos dentro del alcance de la presente invención.

10 En el procedimiento de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención, un experto en la técnica puede preparar los compuestos de fórmula II de acuerdo con técnicas conocidas en la materia y en un método de ejemplo, los compuestos de fórmula II se pueden preparar de acuerdo con los documentos de referencia, por ejemplo, Kimberly G. Petrov, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, 16: 4686 - 4691.

El tercer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquier realización del primer aspecto de la presente invención, y opcionalmente uno o más vehículo(s) o excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s).

15 El cuarto aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquier realización del primer aspecto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y / o profilaxis de una enfermedad o trastorno asociado con tirosina quinasas receptoras en un mamífero (incluyendo un ser humano).

20 El cuarto aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquier realización del primer aspecto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o tratamiento adyuvante y/o profilaxis de un tumor mediado por la tirosina quinasa receptora o la proliferación y migración dirigidas por tirosina quinasas receptoras de células tumorales en un mamífero (incluyendo un ser humano).

25 Se puede predecir completamente de acuerdo con la presente invención que los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar cánceres susceptibles a la tirosina quinasa receptora erbB, por ejemplo, tumores en los que EGFR o Her2 se sobreexpresan y tumores dirigidos por el EGF, incluyendo tumores sólidos, tales como, cáncer del conducto biliar, óseo, de vejiga, de cerebro / sistema nervioso central, de mama, del intestino colorrectal, del endometrio, del estómago, de cabeza y cuello, del hígado, de pulmón (especialmente cáncer de pulmón de células no pequeñas), neuronal, de esófago, de ovarios, de páncreas, de próstata, de riñón, de piel, de testículos, de la glándula tiroides, de útero, de vulva, y similares, y tumores no sólidos, tales como leucemia, mieloma múltiple o linfoma, y similares. Por lo tanto, los tumores o cánceres que participan en los términos anteriores "una enfermedad o trastorno asociado con las tirosina quinasas receptoras" y "un tumor mediado por las tirosina quinasa receptoras" o "proliferación y migración de células tumorales dirigidas por las tirosina quinasa receptoras" pueden incluir los tipos de cáncer susceptibles a la tirosina quinasa receptora erbB, por ejemplo, tumores en los que EGFR o Her2 se sobreexpresan y tumores dirigidos por EGF, incluyendo tumores sólidos, tales como, los cánceres de las vías biliares, de huesos, de la vejiga, de cerebro / sistema nervioso central, de mama, de intestino colorrectal, de endometrio, de estómago, de cabeza y cuello, de hígado, de pulmón (cáncer de pulmón de células no pequeñas), neuronal, de esófago, de ovarios, de páncreas, de próstata, de riñón, de piel, de testículos, de la glándula tiroides, de útero, de vulva, y similares, y tumores no sólidos, tales como leucemia, mieloma múltiple o linfoma, y similares.

40 El quinto aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y / o profilaxis de una enfermedad o trastorno asociado con tirosina quinasas receptoras, composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquier forma de realización del primer aspecto de la presente invención, y opcionalmente uno o más vehículo(s) excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s).

45 El quinto aspecto de la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o tratamiento adyuvante y / o profilaxis de un tumor mediado por las tirosina quinasas receptoras o la proliferación y migración de células tumorales dirigidas por tirosina quinasas receptoras en un mamífero (incluyendo un ser humano), composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquier forma de realización del primer aspecto de la presente invención, y opcionalmente uno o más vehículo(s) excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s).

50 El quinto aspecto de la presente invención se refiere además a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y / o profilaxis de un tumor o cáncer en un mamífero (incluyendo un ser humano), composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquier forma de realización del primer aspecto de la presente invención, y opcionalmente uno o más vehículo(s) o excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s), en el que dichos tumores o cánceres incluyen los cánceres sensibles a las tirosina quinasas receptoras erbB, por ejemplo, tumores en los que EGFR o HER2 se sobreexpresan y tumores dirigidos por EGF, incluyendo tumores sólidos, tales como, cánceres del conducto biliar, de hueso, de vejiga, de cerebro / sistema nervioso central,

de mama, de intestino colorrectal, de endometrio, de estómago, de cabeza y cuello, de hígado, de pulmón (especialmente cáncer de pulmón de células no pequeñas), neuronal, de esófago, de ovarios, de páncreas, de próstata, de riñón, de piel, de testículos, de la glándula tiroides, de útero, de vulva, y similares, y tumores no sólidos tales como leucemia, mieloma múltiple o linfoma, y similares.

- 5 El sexto aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquier forma de realización del primer aspecto de la presente invención para su uso en el tratamiento y / o profilaxis de una enfermedad o trastorno asociado con las tirosina quinasas receptoras.

10 El sexto aspecto de la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquier realización del primer aspecto de la presente invención para su uso en el tratamiento o tratamiento adyuvante y/o profilaxis de un tumor mediado por la tirosina quinasa receptora o la proliferación y migración dirigidas por tirosina quinasas receptoras de células tumorales en un mamífero (incluyendo un ser humano).

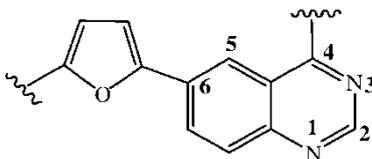
15 El sexto aspecto de la presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquier forma de realización del primer aspecto de la presente invención, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de un tumor o cáncer en un mamífero (incluyendo un ser humano), en el que dichos tumores o cánceres incluyen los cánceres sensibles a las tirosina quinasas receptoras erbB, por ejemplo, tumores en los que EGFR o HER2 se sobreexpresan y tumores dirigidos por EGF, incluyendo tumores sólidos, tales como, cánceres del conducto biliar, de hueso, de vejiga, de cerebro / sistema nervioso central, de mama, de intestino colorrectal, de endometrio, de estómago, de cabeza y cuello, de hígado, de pulmón (especialmente cáncer de pulmón de células no pequeñas), neuronal, de esófago, de ovarios, de páncreas, de próstata, de riñón, de piel, de testículos, de la glándula tiroides, de útero, de vulva, y similares, y tumores no sólidos tales como leucemia, mieloma múltiple o linfoma, y similares.

20 Las características en cualquier aspecto de la presente invención o cualquier forma realización de dicho cualquier aspecto pueden aplicarse a cualquier otro aspecto o cualquier forma de realización de dicho cualquier otro aspecto, siempre que no se contradigan entre sí. Por supuesto, cuando son recíprocas, si es necesario, las características correspondientes se pueden modificar adecuadamente. En la presente invención, por ejemplo, cuando la expresión "cualquier forma de realización del primer aspecto de la presente invención" se menciona, el término "cualquier" se refiere a cualquier aspecto subsidiario del primer aspecto de la presente invención; cuando se menciona una expresión similar en relación con otros aspectos, este término tiene los mismos significados.

La presente invención se describe adicionalmente del siguiente modo.

30 Los términos y frases usados en la presente invención tienen significados habituales, así como bien conocidos por los expertos en la técnica, a menos que se indique lo contrario. Sin embargo, se desea en la presente invención para ilustrar y explicar adicionalmente estos términos y frases con más detalle. Si los términos y frases mencionados tienen significados diferentes de sus significados habituales, los significados expresados en la presente invención prevalecerán.

35 En los compuestos de fórmula I de la presente invención, el anillo de quinazolina puede numerarse de acuerdo con las siguientes secuencias de ejemplo:



El término "halógeno" o "halo" usado en el presente documento se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

- 40 En la presente invención, cuando se menciona, el término usado "hidrocarbilo" incluye alquilo, alqueno y alquino.

En la presente invención, cuando se ha mencionado, los términos utilizados "alquilo", "alqueno" y "alquino" tienen los significados habituales bien conocidos en la técnica, son grupos hidrocarbilo lineales o ramificados, tales como, entre otros, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, alilo, propenilo, propinilo, y el "alquilo", "alqueno" y "alquino" también se pueden denominar colectivamente "hidrocarbilo" o "hidrocarbilo alifático".

- 45 En el procedimiento para sintetizar un compuesto de fórmula I de la presente invención, todas las materias primas utilizadas se pueden preparar de acuerdo con la técnica anterior, o prepararse de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica anterior, o comercialmente disponibles, a menos que se especifique lo contrario. Los intermedios, las materias primas, los reactivos y las condiciones de reacción utilizados en el esquema de reacción pueden ser modificados todos por expertos en la técnica. Además, los expertos en la técnica también pueden

sintetizar otros compuestos de fórmula I no enumerados en la presente invención de acuerdo con el método del segundo aspecto de la presente invención.

El compuesto de fórmula I de la presente invención se puede utilizar en combinación con un ingrediente activo adicional, si sólo el ingrediente activo no produce un efecto desventajoso, tal como anafilaxia.

- 5 El compuesto activo que se muestra en la fórmula I de la presente invención puede usarse como fármaco anticanceroso solo o en combinación con uno o más fármacos antitumorales adicionales. La terapia combinada se lleva a cabo mediante la administración de cada uno de los componentes terapéuticos de forma simultánea, en orden o por separado.

10 En la presente invención, el término "composición" se refiere a un producto que comprende las cantidades designadas de los ingredientes designados, y cualquier producto obtenido directa o indirectamente mediante la combinación de varios ingredientes designados de cantidades designadas.

15 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que son adecuadas para entrar en contacto con los tejidos de seres humanos o de animales inferiores sin producir una toxicidad excesiva, estimulación, anafilaxia, y similares, y son proporcionales a la proporción razonable de efecto / riesgo dentro de la gama de decisiones médicas fiables. En la técnica se conocen bien sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle (véase S. M. Berge, et al., J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1). Las sales pueden prepararse in situ en el proceso final de separación y purificación de los compuestos de la presente invención o prepararse solo mediante la reacción de los grupos funcionales básicos libres de los compuestos de la presente con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición de ácido típicas incluyen, entre otras, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptilato, caproato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato (isotionato), lactato, maleato, mesilato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmato, pectato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianuro, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-tosilato y undecanoato. Asimismo, el grupo que contiene nitrógeno alcalino se puede cuaternizar con las siguientes sustancias: halogenuros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, sulfato de dibutilo y sulfato de dipentilo; halogenuros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, dodecilo, tetradecilo y octadecilo; halogenuros de arilalquilo tales como bromuro de bencilo, bromuro de feniletilo y así sucesivamente. Por lo tanto, se puede obtener un producto soluble o dispersable en agua o aceite. Ejemplos de ácidos capaces de formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico.

35 Las sales de adición de bases pueden prepararse in situ en el proceso final de separación y purificación de los compuestos de la presente invención haciendo reaccionar el resto de ácido carboxílico libre de los compuestos de la presente con una base adecuada, y la base puede ser, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de iones metálicos catiónicos farmacéuticamente aceptables, o amoníaco o aminas orgánicas primarias, aminas secundarias o aminas terciarias.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales basadas en iones catiónicos de metales alcalinos o metales alcalino térreos, tales como litio, sodio, potasio, magnesio y aluminio, etc., e iones catiónicos de amonio cuaternario no tóxico y de amina, incluyendo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, trietilamonio, dietilamonio, y etilamonio, etc. Las aminas orgánicas típicos capaces de formar las sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina, etc.

45 Los compuestos de fórmula I de la presente invención comprenden además producto enriquecido en isómeros, racémicos, enantiómeros, diastereómeros, enantiómeros, solvatos y ésteres de los mismos, y los compuestos de fórmula I de la presente invención y el producto enriquecido en isómeros, racémicos, enantiómeros, diastereómeros, enantiómeros, solvatos y ésteres de los mismos pueden además formar solvatos, tales como hidratos, solvatos alcohólicas, etc. Los compuestos pueden ser además profármacos o en forma capaz de liberar el ingrediente activo después del metabolismo *in vivo*. Es de conocimiento común para un experto en la técnica seleccionar y preparar un derivado de profármaco adecuado. Generalmente, para los fines de la presente invención, los solvatos de los presentes compuestos con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol son equivalentes a los presentes compuestos en la forma de los no solvatos.

55 El nivel de dosis real de los diferentes ingredientes activos en una composición farmacéutica de la presente invención se puede variar de manera que la cantidad resultante de los compuestos activos pueda dar lugar a reacciones terapéuticas deseadas en pacientes específicos, formas de dosificación y modos de administración. El nivel de dosis debe determinarse de acuerdo a la actividad del compuesto específico, la vía de administración, la gravedad de la enfermedad a tratar y las afecciones y los antecedentes médicos de los pacientes. Sin embargo, el método convencional en la técnica es aumentar gradualmente la dosis de compuesto a partir de un nivel más bajo

que para lograr efectos terapéuticos deseados hasta un nivel suficiente para lograr los efectos terapéuticos deseados.

5 En el tratamiento y / o profilaxis mencionados anteriormente, un compuesto de la presente invención en una cantidad terapéuticamente y / o profilácticamente eficaz puede usarse en forma de un compuesto puro, o en forma de ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos (si existen). Alternativamente, el compuesto puede administrarse a través de una composición farmacéutica que comprende el compuesto y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión "cantidad terapéuticamente y / o profilácticamente eficaz" del compuesto de la presente invención significa que el compuesto está en una cantidad suficiente para lograr una relación profiláctica y / o terapéuticamente razonable de efecto / riesgo. Se debe entender que la cantidad total al día del compuesto o composición de la presente invención debe determinarla un médico dentro de la gama de decisiones médicas fiables. En cuanto a los pacientes específicos, la cantidad terapéuticamente específica debe determinarse en base a varios factores, entre ellos las enfermedades a tratar y la gravedad de las mismas, la actividad del compuesto específico usado, la composición específica utilizada, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la alimentación del paciente, el tiempo y la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico utilizado, el fármaco(s) administrado en combinación o simultáneamente con el compuesto específico, y factores similares bien conocidos en la técnica de la medicina. Por ejemplo, es un método convencional en la técnica es aumentar gradualmente la dosis de compuesto a partir de un nivel más bajo que para lograr efectos terapéuticos deseados hasta un nivel suficiente para lograr los efectos terapéuticos deseados. En general, la dosis de un compuesto de fórmula I para un mamífero, especialmente un ser humano, puede ser 0,001 – 1.000 mg/kg de peso corporal al día, tal como 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal al día, 0,01 - 10 mg/kg de peso corporal al día.

25 Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención se puede preparar mediante el uso de un vehículo farmacéuticamente aceptable bien conocido por los expertos en la técnica. Por lo tanto, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención formulado con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos. La composición farmacéutica se puede formular específicamente en forma sólida o líquida para administración oral, inyección parenteral o administración rectal.

30 La composición farmacéutica se puede formular en muchas formas de dosificación para facilitar la administración, por ejemplo, preparaciones orales (tales como comprimidos, cápsulas, soluciones o suspensiones); preparaciones inyectables (tales como soluciones o suspensiones inyectables, o polvos secos inyectables que pueden usarse inmediatamente añadiendo agua antes de la inyección). El vehículo en la composición farmacéutica comprende para preparaciones orales: Aglutinantes (tales como almidón, siendo típicamente almidones de maíz, de trigo o de arroz, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y / o polivinilpirrolidona), diluyentes (tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y / o glicerol), lubricantes (tales como dióxido de silicio, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, siendo típicamente estearato de magnesio o estearato de calcio, y / o polietilenglicol), si se desea, comprende además agentes disgregantes tales como almidón, agar, ácido alginico o sales de los mismos, típicamente alginato sódico, y / o mezclas de efervescencia, codisolventes, agentes estabilizantes, agentes de suspensión, agente colorante, agente aromatizante, etc.; para preparaciones inyectables: conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, etc.; para preparaciones tópicas: sustratos, diluyentes, lubricantes, conservantes, etc. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral o parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, por vía subcutánea o por vía tópica), y si algunos fármacos no son estables en condiciones gástricas, se pueden formular comprimidos con recubrimiento entérico.

45 Más específicamente, la composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía oral, rectal, parenteral, por vía endoluminal, endovaginal, intraperitoneal, tópica (tal como a través de polvo, pomada o gotas), bucalmente a un ser humano u otro mamífero, o administrarse como aerosol oral o aerosol nasal. El término "parenteral" en el contexto se refiere a maneras de administración que incluyen inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratorácica, subcutánea e intraarticular o transfusión.

50 La composición adecuada para inyección parenteral puede comprender disolvente estéril acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable, dispersante, agente de suspensión o agente emulsionante, así como dispersante estéril para la reforma de una solución o dispersión inyectable estéril. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o medios acuosos o no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol etc.), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo, y mezclas adecuadas de los mismos.

55 Estas composiciones pueden comprender además excipientes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y dispersantes. El uso de diversos agentes antibacterianos y agentes antifúngicos, tales como nipagina, nautisan, fenol, ácido sórbico, etc. puede asegurar efectos de lucha contra los microorganismos. También se desea para comprender agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico, etc. El uso de sustancias para retrasar la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina, puede lograr la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable.

Además del compuesto activo, la suspensión puede comprender además un agente de suspensión, tal como

isooctadecanol etoxilado, sorbitol de polioxietileno y sorbitán de polioxietileno, celulosa microcristalina, hidróxido de meta-aluminio, bentonita, agar y goma de tragacanto, o mezclas de estas sustancias.

En algunos casos, se desea reducir la velocidad de absorción del fármaco administrado por vía subcutánea o por vía intramuscular para prolongar el efecto del fármaco. Esto se puede alcanzar mediante el uso de una suspensión líquida de cristal o una forma amorfa con escasa solubilidad en agua. Por lo tanto, la velocidad de absorción del fármaco depende de su velocidad de disolución, mientras que la velocidad de disolución depende del tamaño y de la forma del cristal. O bien, la absorción retardada del fármaco en la administración parenteral se puede alcanzar por disolución o dispersión del fármaco en un medio oleoso.

Una forma de dosificación de depósito inyectable se puede preparar mediante la formación de sustrato de microcápsulas del fármaco en un polímero biodegradable, tal como polilactida-policólico. La velocidad de liberación del fármaco puede controlarse de acuerdo con la relación entre el fármaco y el polímero y de las propiedades del polímero usado específicamente. Otros ejemplos de polímeros biodegradables comprenden poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). La forma de dosificación de depósito inyectable también se puede preparar mediante la incorporación del fármaco en un liposoma o una microemulsión compatible con los tejidos corporales.

La preparación inyectable se puede esterilizar mediante filtración utilizando un filtro de eliminación bacteriana o por incorporación de un agente esterilizante en forma de una composición sólida estéril, y la composición sólida puede disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de la aplicación clínica.

El compuesto de la presente invención o composición del mismo puede administrarse por vía oral o parenteral. Aquellos para administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, formas de dosificación recubiertas y preparaciones farmacéuticas para la administración parenteral pueden ser inyecciones y supositorios. Estas preparaciones se preparan de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Con el fin de fabricar comprimidos, cápsulas y formas de dosificación recubiertas, los excipientes utilizados son excipientes de uso habitual, tales como almidón, gelatina, goma arábiga, sílice, polietilenglicol, los disolventes utilizados para las formas de dosificación líquidas son agua, etanol, propilenglicol, aceites vegetales (tales como aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de oliva etc.). Las preparaciones que comprenden el compuesto de la presente invención pueden comprender además otros excipientes, tales como tensioactivos, lubricantes, disgregantes, conservantes, agentes saborizantes y agentes colorantes, etc. En los comprimidos, cápsulas, formas de dosificación recubiertas, inyecciones y supositorios, la dosis del compuesto de fórmula I de la presente invención se expresa en una cantidad del compuesto que existe en forma de dosificación unitaria. En la forma de dosificación unitaria, la cantidad del compuesto de fórmula I de la presente invención generalmente es 1 – 5.000 mg, una forma de dosificación unitaria preferible contiene 10 – 500 mg preferible, una forma de dosificación unitaria más preferible contiene 20 – 300 mg. Específicamente, la forma de dosificación sólida para administración oral conforme a lo dispuesto en la presente invención comprende cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y / o las siguientes sustancias: a) una carga o agente de carga, tal como almidón, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) agente aglutinante, tal como carboximetilcelulosa, alginato, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga; c) humectante, tal como glicerol; d) agente disgregante, tal como agar, carbonato de calcio, almidón de patata o yuca, ácido algínico, algunos silicatos y carbonato sódico; e) agente bloqueante de solución, tal como cera de parafina; f) acelerador de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agente humectante, tales como cetanol y monoestearato de glicerol; h) adsorbentes, tales como caolín y bentonita; y i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol sólido, dodecilsulfato sódico y sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, estas formas de dosificación pueden también comprender agentes tampón.

Una composición sólida de tipo similar utiliza excipientes tales como lactosa y polietilenglicol de alto peso molecular que también se puede utilizar como cargas de cápsulas blandas y cápsulas duras.

Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con agentes de recubrimiento y materiales de cubierta tales como materiales de recubrimiento entéricos y otros materiales de recubrimiento bien conocidos en el campo de las preparaciones médicas. Estas formas de dosificación sólidas pueden comprender opcionalmente un agente de filtro solar y su composición pueden permitir que sólo o preferentemente liberen el ingrediente activo en algunos sitios del tracto intestinal, opcionalmente de una manera retardada. Ejemplos de la composición de incorporación comprenden materiales y ceras de alto peso molecular. Si es apropiado, el compuesto activo se puede formular en forma de microcápsulas con uno o más excipientes mencionados anteriormente.

La forma de dosificación líquida para administración oral comprende agente emulsionante, disolvente, agente de suspensión, jarabe y elixir farmacéuticamente aceptable. Además del compuesto activo, la forma de dosificación líquida puede comprender además un diluyente inerte utilizado habitualmente en la técnica, tales como agua u otro disolvente, solubilizante y agente emulsionante, tal como etanol, isopropanol, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, butano-1,3-diol, dimetil formamida, aceites (tales como aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de embrión, aceite de oliva, aceite de ricino y

aceite de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y sorbitán, y sus mezclas. Además de los diluyentes inertes, las composiciones para administración oral pueden comprender además excipientes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y sabores.

5 La composición para administración rectal o vaginal preferentemente es un supositorio. El supositorio se puede preparar mezclando el compuesto de la presente invención con un excipiente o vehículo no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, polietilenglicol o cera para supositorios, que pueden ser sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal, y pueden liberar un compuesto activo en la luz rectal o el canal vaginal.

10 También se desea usar el compuesto de la presente invención para la administración tópica. La forma de dosificación del compuesto de la presente invención para la administración tópica comprende polvo, aerosol, pomada e inhalación. El compuesto activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable se pueden mezclar en condiciones estériles con cualquier conservante, agente tampón o propelente deseado. La preparación oftálmica, el colirio, el polvo y la solución entran todos dentro del alcance de la presente invención.

15 El compuesto de la presente invención se puede administrar en una forma de liposoma. Es bien conocido en la técnica, los liposomas por lo general se preparan mediante el uso de fosfolípidos u otros lípidos. El liposoma se forma con una monocapa o múltiples capas de cristal líquido hidratado que se dispersa en un medio acuoso. Puede utilizarse cualquier lípido metabolizable no tóxico fisiológicamente aceptable capaz de formar liposomas. La composición de la presente invención en forma de liposoma puede comprender un agente estabilizante, conservante, excipiente, además del compuesto de la presente invención. Lípidos preferidos son los fosfolípidos y fosfatidilcolinas (lecitina) naturales y sintéticos que pueden usarse únicamente o en conjunto. Los métodos para formar liposomas son bien conocidos en la técnica. Las referencias se pueden ver, por ejemplo, en Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33.

25 Los inventores de la presente solicitud han encontrado, sorprendentemente, que los derivados de quinazolina de fórmula I exhiben una actividad inhibitoria sobre las tirosinas quinasas EGFR y HER2 tirosina quinasas, y mientras tanto, inhibir cepas de células en las que las tirosina quinasas EGFR y Her2 están altamente expresadas. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención se puede utilizar para el tratamiento de enfermedades mediadas exclusivamente o parcialmente por tirosina quinasas receptoras EGFR y Her2, inhibiendo principalmente una o más tirosina quinasas de la familia del EGFR, y generando efectos antiproliferación, antimigración y de estimulación de la apoptosis mediante la inhibición de la actividad quinasa. Específicamente, por un efecto inhibitorio sobre las tirosina quinasas EGFR y HER2, el compuesto de la presente invención se puede utilizar para la profilaxis y el tratamiento de uno o más tumores sensibles a la tirosina quinasa receptora erbB, particularmente tumores dirigidos por EGF y tumores en los que EGFR o Her2 están altamente expresados, incluyendo tumores sólidos tales como cánceres de las vías biliares, de huesos, de la vejiga, de cerebro / sistema nervioso central, de mama, colorrectal, de endometrio, de estómago, de cabeza y cuello, de hígado, de pulmón (especialmente cáncer de pulmón de células no pequeñas), neuronal, de esófago, de ovarios, de la glándula pancreática, de riñón, de piel, de testículos, de la glándula tiroideas, de útero y de vulva, y tumores no sólidos tales como leucemia, mieloma múltiple o linfoma.

Ejemplos

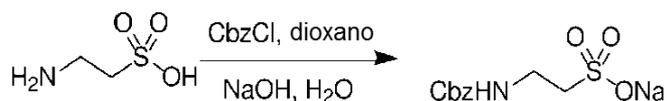
40 La presente invención se ilustra adicionalmente con los ejemplos de preparación específicos 2 (compuesto 2) y 7 (compuestos 8 y 10) y ejemplos de ensayo biológico, y debe entenderse que estos ejemplos y ejemplos de ensayo se utilizan simplemente para demostración en detalles, pero no para limitar la presente invención de ninguna manera

45 Los materiales y métodos utilizados en los ejemplos se describen en general y / o específicamente en la presente invención. Aunque muchos materiales y métodos de operación utilizados para cumplir el propósito de la presente invención son conocidos en la técnica, todavía se describen lo más detalladamente posible. Los expertos en la técnica saben claramente que si no se describen particularmente, los materiales y métodos utilizados en la presente invención son bien conocidos en la técnica.

50 En la presente invención, a menos que se describa lo contrario, (i) la temperatura se expresa en grados centígrados ($^{\circ}$ C), las operaciones se realizan a temperatura ambiente o a la temperatura del medio ambiente; (ii) el disolvente orgánico se seca con sulfato sódico anhidro, la evaporación del disolvente se realiza usando un evaporador rotatorio a vacío reducido, y una temperatura del baño no superior a 60° C; (iii) el procedimiento de reacción se controla mediante el uso de cromatografía en capa fina (TLC); (iv) un producto final tiene un espectro de la resonancia magnética nuclear de protones satisfactoria (RMN de 1 H) y datos del espectro de masas (EM).

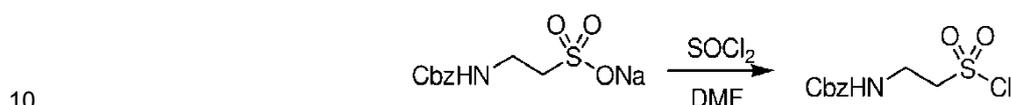
Ejemplo 1: Síntesis de N-(4-(3-fluorobenciloxi)3-clorofenil)-6-(5-((2-(sulfamoil)etilamino)metil)-2-furil)-quinazolin-4-amina (Compuesto 1):

a. Síntesis de taurato sódico protegido con amino-Cbz:



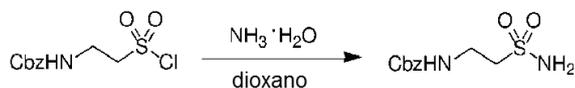
5 25,0 g de taurina se disolvieron en 200 ml de solución 1 M de NaOH, y una solución de cloruro de carbobenzoil (CbzCl, 51 g) en dioxano y 300 ml de solución 1 M de hidróxido sódico se añadieron gota a gota de forma simultánea en agitación enérgica. Al final de la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y se concentró la reacción bajo una presión reducida para obtener 46,1g de un sólido blanco, rendimiento del 82 %.

b. Síntesis de cloruro de 2-benciloxiformamidoetilsulfonilo:



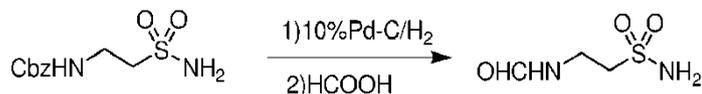
15 En un matraz de reacción se añadieron 20,0 g de taurato sódico protegido con amino-Cbaz, SOCl₂ (30 ml) y 1 ml de DMF. La mezcla se hizo reaccionar a reflujo durante 3 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró, y se destiló bajo una presión reducida para eliminar el disolvente para obtener 17,9 g de un producto oleoso, rendimiento del 91 %.

c. Síntesis de 2-benciloxiformamidoetilsulfonamida:



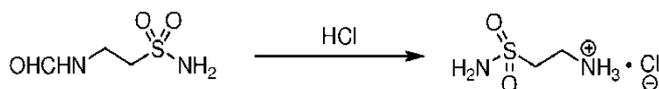
20 En un matraz de reacción, se añadieron 100 ml de amoníaco acuoso y 100 ml de dioxano, y se añadió una solución de 17,9 g de cloruro de 2-benciloxiformamidoetilsulfonilo en acetonitrilo (30 ml) gota a gota en condiciones de un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Al final de la adición, la mezcla se concentró a presión reducida, y después se filtró, la torta del filtro se lavó con agua y se secó para obtener 12,3 g de un sólido blanco, rendimiento del 74 %.

25 d. Síntesis de 2-formamidoetilsulfonamida:



30 En un matraz de reacción, se añadieron 10,3 g de 2-benciloxiformamidoetilsulfonamida, 10 % Pd / C (3,0 g) y 600 ml de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de hidrógeno, se añadieron 35 ml de ácido fórmico, se agitó durante 30 minutos, se filtró, y se concentró a presión reducida para obtener 5,6 g de producto oleoso, rendimiento 93 %.

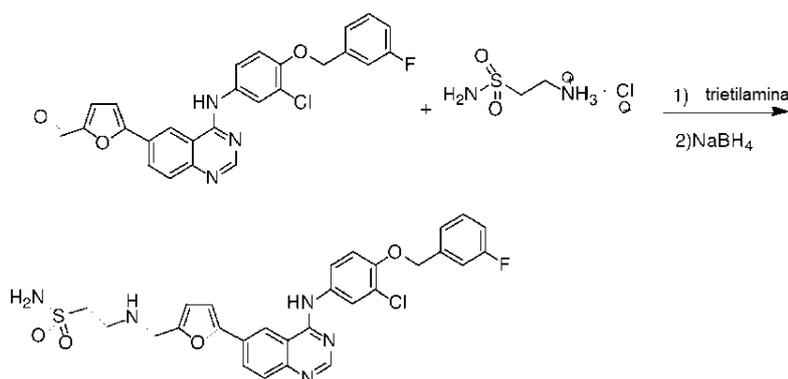
e. Síntesis de hidrocloreto de 2-sulfonamidoetilamina:



5

Se añadió 2-formamidoetilsulfonamida al éter dietílico anhidro. La mezcla se agitó durante 3 horas bajo gas cloruro de hidrógeno, se filtró, la torta del filtro se lavó con éter dietílico anhidro, y se secó para obtener 4,6 g de un sólido blanco, rendimiento del 87 %.

f. Síntesis de N-(4-(3-fluorobenciloxi)3-clorofenil)-6-(5-((2-(sulfamoil)etilamino)metil)-2-furil)-quinazolin-4-amina:



- 10 2,4 g del compuesto 5- (4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-cloroanilino)-6-quinazolinil) furan-2-formaldehído se disolvieron en la mezcla de diclorometano / metanol (3: 1). La mezcla se añadió con 1,0 g de trietilamina, se agitó durante 10 minutos, se añadió 1,6 g de hidrocloreto de 2-aminoetilsulfonamida, y se agitó a temperatura ambiente. Tras el consumo de los materiales de partida detectado por TLC, se añadieron 0,57 g de borohidruro sódico en lotes bajo baño de hielo. Al final de la reacción detectado por TLC, se añadió diclorometano (c.s.). La mezcla se lavó con
- 15 solución de cloruro de amonio saturado y luego con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se sometió a una cromatografía en columna para obtener 2,2 g de un sólido amarillo, rendimiento del 74 %.

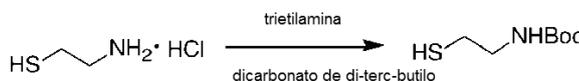
- 20 RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 10,06 (s, 1 H), 9,1 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,20 (dd, 1H, $J = 1,8$ Hz, $J = 9$ Hz), 8,15 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,82 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 7,48 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,34 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,32 (s, 1 H), 7,29 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,21 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,12 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,13 (m, 2H).

EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 582,1.

- 25 El compuesto 1 se disolvió en tetrahidrofurano, y la solución se añadió lentamente gota a gota a una solución de ácido p-toluenosulfónico en etanol. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, precipitó para dar un depósito flavo-verde, se filtró y se secó para obtener un p-tosilato del compuesto 1.

Ejemplo 2: Síntesis de N-(4-(3-fluorobenciloxi)3-clorofenil)-6-(5-((2-(metilsulfinil)etilamino)metil)-2-furil)-quinazolin-4-amina (Compuesto 2):

a. Síntesis de 2-mercaptoetilamina protegida con Boc:



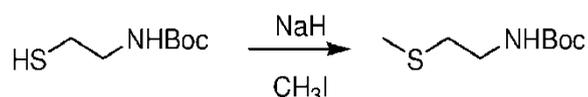
30

En un matraz de reacción, se añadieron 35,3 g de dicarbonato de di-terc-butilo, 20,4 g de hidrocloreto de 2-

mercaptoetilamina y 200 ml de diclorometano. La mezcla se añadió en lotes con 25 ml de trietilamina en condiciones baño de hielo, y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se añadió una cantidad excesiva de solución 0,5 M de ácido clorhídrico para el lavado. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se destiló de los disolventes para obtener 8 g de líquido oleoso, rendimiento del 87 %.

5

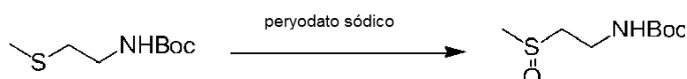
a. Síntesis de 2-metiltioetilamina protegida con Boc:



- 10 Se añadieron 4,8 g de NaH en lotes a la solución de 28 g de 2-mercaptoetilamina protegida con Boc en tetrahidrofurano anhidro (250 ml) en baño de hielo y protección de nitrógeno. La temperatura se aumentó hasta la temperatura ambiente, y la mezcla se hizo reaccionar durante 1 hora, se añadieron gota a gota 12 ml de yodometano en tetrahidrofurano en condición baño de hielo. Al final de la adición, la reacción se realizó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, y una solución saturada de carbonato sódico se añadió para inactivar la reacción.
- 15 El líquido de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se destiló del disolvente para obtener el líquido oleoso que se sometió a una cromatografía en columna para obtener 14,2 g del producto deseado, rendimiento del 47 %.

c. Síntesis de 2-metilsulfiniletilamina protegida con Boc:

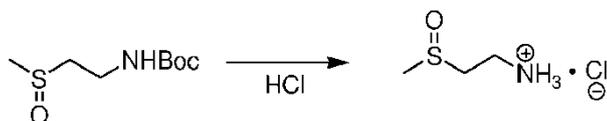
20



- 25 En condiciones baño de hielo, 14,0 g de 2-metiltioetilamina protegida con BOC se disolvieron en metanol, y se añadió gota a gota una solución acuosa de perodato sódico. Al final de la adición, la mezcla se hizo reaccionar con agitación a temperatura ambiente durante la noche, se filtró, y la torta del filtro se lavó con diclorometano. El filtrado fue destilado a presión reducida para eliminar los reactivos orgánicos, se añadió una solución saturada de cloruro sódico, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente para obtener 13,2 g del producto oleoso, rendimiento del 87 %.

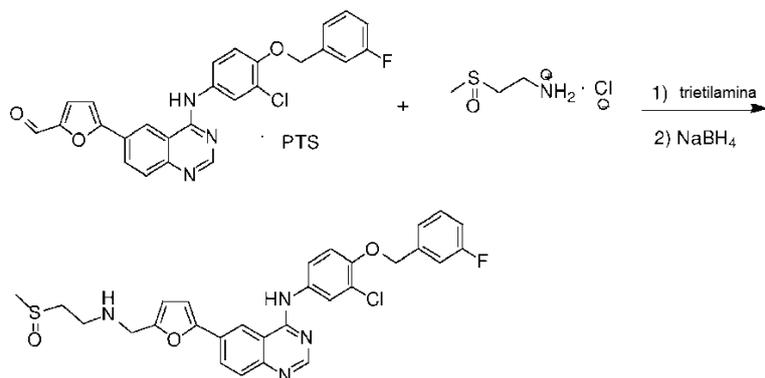
d. Síntesis de clorhidrato de 2-metilsulfiniletilamina protegida con Boc:

30



12 g de 2-metilsulfiniletilamina protegida con Boc se disolvieron en éter dietílico anhidro y se alimentaron con gas cloruro de hidrógeno. Tras el consumo de los materiales de partida detectado mediante TLC, la mezcla se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente para obtener 6,8 g de producto oleoso, rendimiento del 82 %.

e. Síntesis de N-(4-(3-fluorobenciloxi)3-clorofenil)-6-(5-((2-(metilsulfinil)etilamino)metil)-2-furil)-quinazolin4-amina:



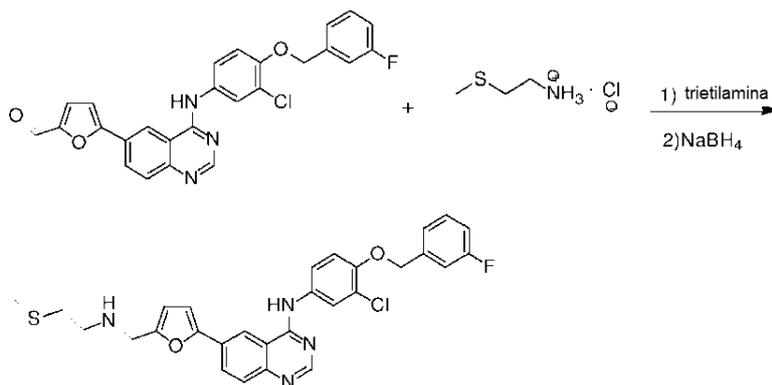
12 g del compuesto 5- (4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-cloroanilino)-6-quinazolinil) furan-2-formaldehído p-tosilato se disolvieron en la mezcla de diclorometano / metanol (3: 1). La mezcla se añadió con 12 ml de trietilamina, se agitó durante 10 minutos, se añadió 6,0 g de hidrocloreto de 2-metilsulfonietilamina, y se agitó a temperatura ambiente.

5 Tras el consumo de los materiales de partida detectado por TLC, se añadieron 2,0 g de borohidruro sódico en lotes bajo baño de hielo. Al final de la reacción detectado por TLC, se añadió diclorometano (c.s.). La mezcla se lavó con cloruro de amonio saturado y luego con cloruro amónico saturado se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se sometió a una cromatografía en columna para obtener 7,3 g de un sólido amarillo, rendimiento del 69 %.

10 RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 9,92 (s, 1 H), 9,044 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,41 (t, 1 H, $J = 6,6$ Hz), 7,93 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,64 (dd, 1 H, $J = 2,4$ Hz, $J = 9$ Hz), 7,50 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,48 (d, 1 H, $J = 9,6$ Hz), 7,36 (d, 1 H, $J = 9$ Hz), 7,25 (d, 1 H, $J = 3,0$ Hz), 7,22 (dd, 1 H, $J = 2,4$ Hz, $J = 9$ Hz), 7,11 (d, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 7,25 (d, 1 H, $J = 3,0$ Hz), 5,32 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,51 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,67 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,29 (s, 3H).

EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 565,5.

15 **Ejemplo 3: Síntesis de N-(4-(3-fluorobenciloxi)3-clorofenil)-6-(5-((2-(metiltio)etilamino)metil)-2-furil)-quinazolin-4-amina (Compuesto 3):**



20 10,0 g del compuesto 5- (4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-cloroanilino)-6-quinazolinil) furan-2-formaldehído se disolvieron en la mezcla de diclorometano / metanol (3: 1). A la mezcla se añadieron 4,3 g de trietilamina, se agitó durante 10 minutos, se añadió 6,9 g de hidrocloreto de 2-metiltioetilamina, y se agitó a temperatura ambiente. Tras el consumo de los materiales de partida detectado por TLC, se añadieron 2,4 g de borohidruro sódico en lotes bajo baño de hielo. Al final de la reacción detectado por TLC, se añadió diclorometano (c.s.). La mezcla se lavó con cloruro de amonio saturado y luego con cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se sometió a una cromatografía en columna para obtener 6,5 g de un sólido amarillo, rendimiento del 56 %.

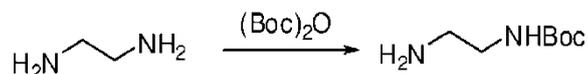
25 RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 9,93 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,16 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,80 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,74 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, $J = 9$ Hz), 7,45 (m, 1 H), 7,34 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,32 (s, 1 H), 7,29 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 7,19 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 7,05 (d, 1 H, $J = 3,0$ Hz), 6,48 (d, 1 H, $J = 3,0$ Hz), 5,25 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,77 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,59 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,04 (s, 3H).

EM (m/z): [M+H]⁺ 549,5.

Ejemplo 4: Síntesis de N-(4-(3-fluorobenciloxi)3-clorofenil)-6-(5-((2-(metilsulfonamido)etilamino)metil)2-furil)-quinazolin-4-amina (Compuesto 4):

a. Síntesis de 2 aminoetilaminoformiato de terc-butilo:

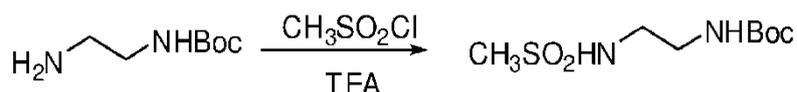
5



10 En un matraz de reacción de 500 ml, se añadieron 30 ml de etilendiamina y 18,0 g de dicarbonato de ditertbutilo en diclorometano (200 ml) gota a gota en condición baño de hielo, la temperatura se calentó de forma natural hasta la temperatura ambiente y la reacción se llevó a cabo durante la noche. A la mezcla se añadieron 100 ml de diclorometano, se lavó con solución saturada de carbonato sódico y luego con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente para obtener 10,9 g de la luz líquido oleoso de color amarillo, rendimiento del 82,6 %.

b. Síntesis de 2-metilsulfonamidoetilaminoformiato de terc-butilo:

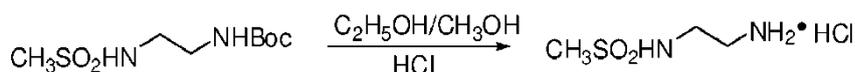
15



20 En un matraz de reacción de 1.000 ml, se añadieron 36,9 g de 2-aminoetilaminoformiato de terc-butilo y 200 ml de diclorometano. La mezcla se agitó con un agitador electromagnético, se enfrió con baño de hielo, se añadieron 96 ml de trietilamina, lentamente se añadieron gota a gota 35,9 g de cloruro de metilsulfonilo en 200 ml de diclorometano. La temperatura de la mezcla se calentó de forma natural hasta la temperatura ambiente y la mezcla se llevó a cabo durante la noche. Se añadió la mezcla gota a gota con agua de hielo para inactivar la reacción, la capa orgánica se separó, y la capa de agua se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con 5 mol / l de ácido clorhídrico diluido, solución de bicarbonato sódico saturado y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se destilaron a presión reducida para eliminar el disolvente para obtener 28,6 g de marrón sólido amarillo, rendimiento del 52,1 %.

25

c. Síntesis de N-(2-aminoetil)metilsulfonamida clorhidrato:

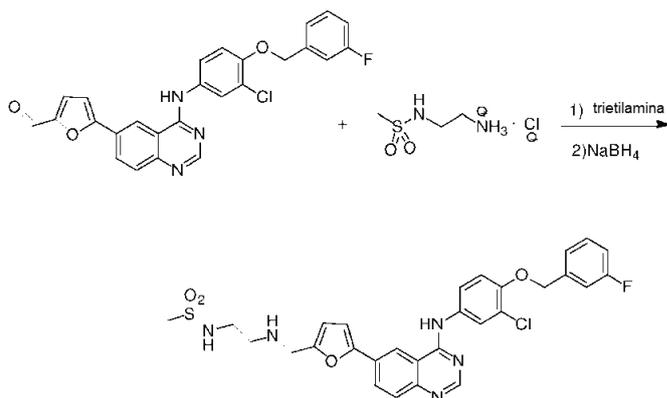


30 En un matraz de reacción de 500 ml se añadieron 2-metilsulfonamidoetilaminoformiato de terc-butilo (25 g) y 350 ml de una mezcla de etanol y metanol. La mezcla se agitó con un agitador electromagnético, alimentado con gas cloruro de hidrógeno seco durante 3 horas, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró a presión reducida hasta un volumen pequeño, se sometió a filtración por succión para obtener 14,6 g de polvo gris-marrón sólido, rendimiento del 79,3 %.

30

d. Síntesis de N-(4-(3-fluorobenciloxi)3-clorofenil)-6-(5-((2-(metilsulfonamido)etilamino)metil)-2-furil)-quinazolin-4-amina:

35



A temperatura ambiente, 10,0 g del compuesto 5-(4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-cloroanilino)-6-quinazolinil)furan-2-formaldehído, 6,5 g del compuesto N-(2-aminoetil)metanosulfonamida clorhidrato y 14,6 g de trietilamina en la mezcla de diclorometano / metanol (3:1) se agitaron durante la noche, luego se enfriaron con baño de hielo a 0 °C, y se añadieron 1,4 g de borohidruro sódico a esa temperatura. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se añadió bicarbonato sódico saturado para inactivar la reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se sometió a una cromatografía en columna para obtener 5,7 g del producto deseado, rendimiento del 45,0 %.

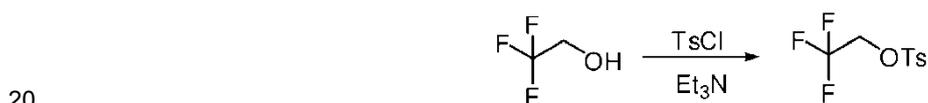
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8,65 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,847,73 (m, 3H), 7,53 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,33 - 7,28 (m, 1 H), 7,19□7,15 (m, 2H), 6,98 (t, 1 H, J = 8,4 Hz), 6,86 (d, 1 H J = 4,5 Hz), 6,57 (d, 1 H, J = 1,8 Hz), 6,20 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 5,04 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,18(t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,87 (s, 3H), 2,78 (t, 2H, J = 8,4);

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 164,4, 161,2, 157,8, 154,4, 153,7, 152,2, 150,7, 148,9, 139,0, 138,9, 132,4, 130,1, 130,0, 124,9, 128,6, 128,5, 124,9, 122,7, 122,4, 122,3, 115,3, 115,1, 114,8, 114,5, 113,9, 113,6, 109,7, 107,1, 70,1, 47,4, 45,2, 42,2, 40,0;

HR-EM (m/z): calculado: $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClFN}_5\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 596,1529, medido: 596,1533.

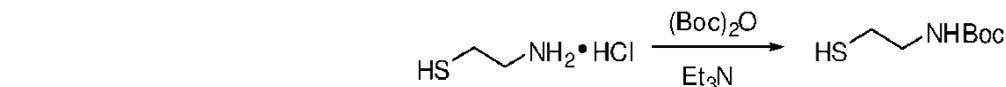
Ejemplo 5: Síntesis de N-(4-(3-fluorobenciloxi)3-clorofenil)-6-(5-((2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonyl)etilamino)metil)-2-furil)-quinazolin4-amina. (Compuesto (5)):

a. Síntesis de 2,2,2-trifluoroetil-(4-metilfenil)sulfonato:



2,1 ml de 2,2,2-trifluoroetanol y 4,4 ml de trietilamina se añadieron a 100 ml de diclorometano y 5,0 g de cloruro de p-toluenosulfonilo en lotes en condiciones de baño de hielo. Al final de la adición, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se lavó con agua y después con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se destiló para eliminar el disolvente para obtener 5,9 g de líquido oleoso de color amarillo claro, rendimiento del 98,7 %.

b. Síntesis de 2-mercaptoetilaminoformiato de terc-butilo:

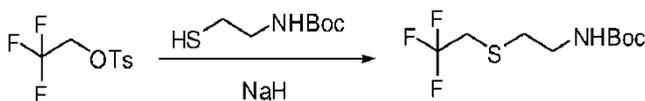


Se añadieron 3,5 g de dicarbonato de ditertbutilo y 2,0 g de hidrocloreuro de 2-mercaptoetilamina a 200 ml de diclorometano y l de trietilamina se añadió gota a gota en condiciones baño de hielo. La mezcla se calentó hasta la

temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M y después con solución de cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se destiló para eliminar el disolvente para obtener 2,7 g de líquido oleoso, rendimiento del 87,1 %.

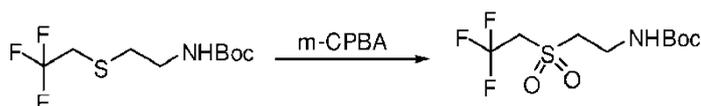
c. Síntesis de 2-(2,2,2-trifluoroetil)etilaaminoformiato de terc-butilo:

5



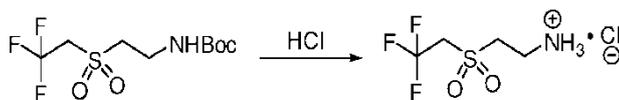
Se añadieron 1,7 g de hidruro sódico a 30 ml de dimetilformamida seca, y después 7,5 g de 2-mercaptoetilaminoformiato de terc-butilo. Al final de la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora y después se añadió lentamente 2,2,2-trifluoroetil (4-metilfenil)sulfonato. Al final de la adición, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con éter dietílico, se lavó con solución acuosa de hidróxido sódico 0,5 M y después con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se destiló para eliminar el disolvente, y se sometió a una cromatografía en columna para obtener 5,4 g de líquido oleoso de color amarillo, claro, rendimiento del 53,8 %.

15 d. Síntesis de 2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonyl)etilaminoformiato de terc-butilo:



3,9 g de 2-(2,2,2-trifluoroetil)etilaminoformiato de terc-butilo se disolvieron en 50 ml de diclorometano se añadieron 12,2 g de ácido m-cloroperoxibenzoico en lotes en condiciones de baño de hielo. La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La reacción se añadió a solución acuosa saturada de bisulfito sódico para detener la reacción, y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de carbonato sódico y después con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se destiló para eliminar el disolvente para obtener 3,9 g de un sólido blanco, rendimiento del 89,4 %.

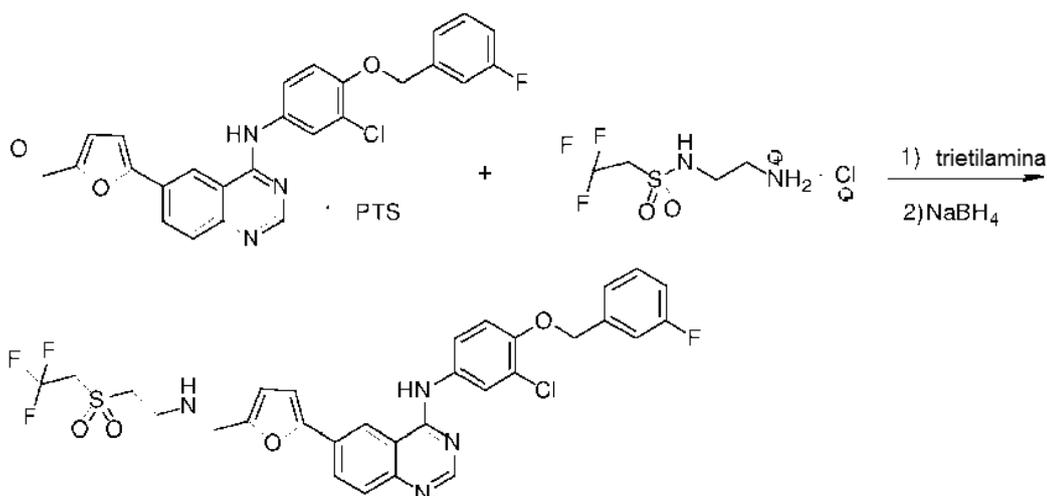
e. Síntesis de cloruro de 2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonyl)etilamonio:



30 Se añadieron 3,9 g de 2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonyl)etilaminoformiato de terc-butilo a 60 ml de éter dietílico anhidro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche en gas cloruro de hidrógeno, se sometió a filtración por succión, y se lavó con éter dietílico para obtener 2,7 g de un sólido blanco, rendimiento del 87,7 %.

f. Síntesis de N-(4-(3-fluorobenciloxi)3-clorofenil)-6-(5-((2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonyl)etilamino)metil)2-furil)-quinazolin4-amina:

35



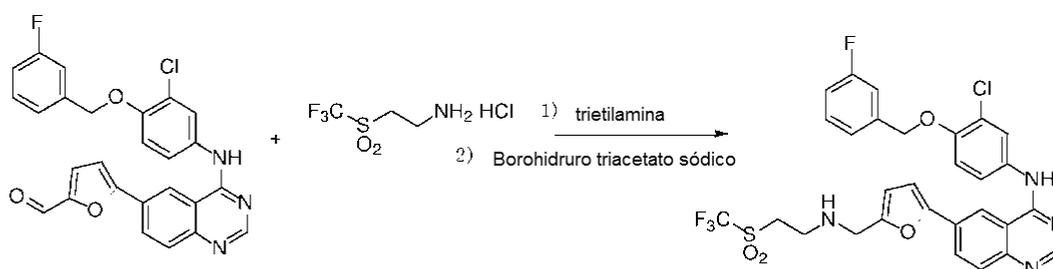
A temperatura ambiente, 10,0 g del compuesto p-tosilato de 5-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-cloroanilino)-6-quinazolinil)furan-2-formaldehído, 7,1 g del compuesto clorhidrato de 2-(2,2,2-trifluoroetil sulfonil)etilamina, 11 ml de trietilamina y 20 g de sulfato sódico anhidro en la mezcla de diclorometano / metanol (3:1) se agitaron durante la noche y después se enfriaron con baño de hielo hasta 0 °C. A la mezcla se añadieron 1,8 g de borohidruro sódico a esa temperatura, se calentó de forma natural a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. A la mezcla se añadió bicarbonato sódico saturado para inactivar la reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se sometió a una cromatografía en columna para obtener 5,4 g del producto deseado, rendimiento del 53,5 %.

RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6 , δ ppm): 9,33 (s, 1H), 8,77 - 8,75 (m, 2H), 8,30 - 8,28 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,90 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,61 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,53 - 7,35 (m, 3H), 7,24 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,08 (s, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,42 (s, 2H), 4,73 (q, $J = 10$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,40 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, acetona- d_6 , δ ppm): 171,0, 165,3, 162,9, 158,9, 155,9, 155,5, 153,4, 151,6, 150,7, 141,2, 141,2, 134,7, 131,6, 131,5, 130,1, 129,7, 126,4, 125,0, 124,9, 123,3, 122,2, 116,9, 115,8, 115,0, 110,7, 108,6, 71,0, 57,5, 57,2, 56,9, 56,6, 46,6, 43,5, 33,8;

HR-EM (m/z): calculado: $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 649,1294, medido: 649,1288.

Ejemplo 6: Síntesis de N-(4-(3-fluorobenciloxi)3-clorofenil)-6-(5-((2-(trifluorometilsulfonil)etilamino)metil)-2-furil)-quinazolin-4-amina (Compuesto 6):



temperatura ambiente, se mezclaron 240 mg del compuesto 5-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-cloroanilino)-6-quinazolinil)furan-2-formaldehído, 120 mg del compuesto clorhidrato de 2-trifluorometilsulfoniletilamina, 0,2 ml de trietilamina en 10 ml de diclorometano y se añadieron 0,2 ml de ácido acético glacial. La mezcla se agitó durante 4 horas, se enfrió hasta 0 °C con baño de hielo, temperatura a la que se añadieron 500 mg de triacetilborohidruro sódico, después se calentó a temperatura ambiente, se agitó adicionalmente durante 12 horas, se añadió bicarbonato sódico saturado para inactivar la reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se sometió a una cromatografía en columna para obtener

35,7 mg del sólido amarillo, rendimiento del 11,1 %.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8,70 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,98 - 7,96 (m, 1H), 7,90 - 7,88 (m, 2H), 7,84 (d, $J=1,2\text{Hz}$, 1H), 7,54 (dd, $J=2,4\text{Hz}$, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,24 - 7,22 (m, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 6,76 (d, $J=1,2\text{Hz}$, 1H), 6,45 (d, $J=1,6\text{Hz}$, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,55 - 3,49 (m, 2H), 3,37 - 3,34 (m, 2H);

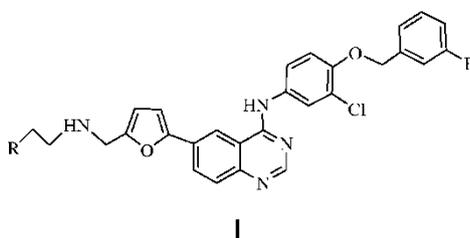
5 RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 164,20, 161,75, 157,80, 154,97, 153,55, 151,06, 149,77, 49,57, 139,14, 139,07, 132,14, 130,17, 130,09, 129,25, 128,80, 128,18, 125,18, 124,06, 23,40, 123,34, 122,45, 122,43, 122,29, 120,81, 117,56, 115,34, 115,01, 114,95, 114,74, 114,18, 114,08, 113,86, 112,46, 07,11, 70,37, 47,87, 46,12, 45,74;

HR-EM (m/z): calculado: $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 635,1137, medido: 635,1142.

10 La N-(4-(3-fluorobenciloxi)3-clorofenil)-6-(5-((2-(metilsulfonyl)etilamino)metil)-2-furil)-quinazolin-4-amina (Compuesto 61) se puede obtener fácilmente mediante el uso de procedimientos similares a los del procedimiento para preparar el Compuesto 6, excepto que el hidrocloruro de 2-trifluorometilsulfoniletilamina se reemplazó por clorhidrato de 2-metilsulfoniletilamina.

Ejemplo 7: Preparación de los otros compuestos

15 Los compuestos de fórmula I como se designan como compuestos 8 y 10 en la siguiente tabla se pueden obtener por procedimientos similares a los de los ejemplos correspondientes como se ha indicado anteriormente:



Nº de Compuesto	R	Espectro de masas (EM)
Compuesto 7	$\text{CF}_3\text{S}-$	603,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Compuesto 8	$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})-$	619,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Compuesto 9	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}-$	617,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Compuesto 10	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$	633,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Compuesto 11	$\text{CH}_3\text{CONH}-$	560,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Compuesto 12	$\text{CH}_3\text{NHS}(\text{O})_2-$	596,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Compuesto 13	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2-$	610,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Compuesto 14	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$	663,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ensayos biológicos

20 Los siguientes ensayos se pueden utilizar para determinar la actividad inhibidora de los compuestos de la presente invención sobre la tirosina quinasa EGFR y los efectos de los compuestos de la presente invención como células NCI-N87 e inhibidores de células BT474 *in vitro*.

A) Determinación de la fosforilación de la proteína tirosina quinasa

25 En el análisis de quinasa *in vitro* se realizó mediante el uso del Kit de ensayo de la quinasa receptora de EGF HTScan (nº 7909) y el Kit de ensayo de la quinasa HER2/ErbB2 HTScan (nº 7058) de Cell Signaling Technology Company. Las etapas de la operación se refieren a la especificación de los kits utilizados, y el método se utilizó para medir los efectos de inhibición del compuesto a ensayar sobre la fosforilación del péptido sustrato de EGFR o la tirosina quinasa receptora Her2. A temperatura ambiente, el ATP y el péptido sustrato, así como el compuesto a analizar se incubaron en tampón de reacción de quinasa, después de un periodo de incubación, se añadió un
30 tampón de detención para terminar la reacción y la muestra se transfirió a una placa de 96 pocillos revestida con estreptavidina, la placa se lavó y el nivel de fosforilación del péptido sustrato se detectó mediante el uso de

anticuerpo marcado con HRP contra la fosforilación del sustrato, coloreado con TMB, se terminó la reacción con ácido sulfúrico 2 M. Se detectó la absorción a 450 nm de longitud de onda, y se calculó el valor de la CI_{50} (μ M). Los resultados se proporcionan en la Tabla 1.

B) Inhibición de la proliferación celular

5 El ensayo se llevó a cabo haciendo referencia al método según lo descrito por Rusnak et al., Cell Prolif, 2007, 40, 580 - 594. El ensayo de inhibición de la proliferación celular utilizado células de cáncer de mama humano BT474 y la línea celular de cáncer gástrico humano NCI-N87, BT474 que sobreexpresa el receptor Her2, N87 que sobreexpresa los receptores EGFR y Her2.

10 En un medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que comprende 10 % de suero fetal bovino, glutamina 2 mM y aminoácidos no esenciales, las células se cultivaron a 37 °C en un incubador con un 5 % de CO_2 y se usó tripsina / ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) para cosechar las células en frasco de cultivo celular. Las células se añadieron a la placa de cultivo celular de 96 pocillos, 4.000 / pocillo (medio de 0,1 ml), de adhesión ala pared durante la noche, se añadieron 0,1 ml de solución diluida del compuesto a ensayar, la concentración final de DMSO fue de 0,25 %, la placa de cultivo celular se incubó en condiciones de 37 °C y 5 % de CO_2 durante 72 horas. Se observó el cambio de forma de células bajo el microscopio, se añadió luego 50 μ l de 50 % de ácido tricloroacético (TCA) (masa / volumen) a cada pocillo para fijar las células. La concentración final de TCA fue del 10 %, reposando durante 5 minutos y colocando en un refrigerador a 4 °C durante 1 hora, los pocillos de la placa de cultivo se lavaron con agua desionizada 5 veces para eliminar el TCA, se drenaron, se secaron al aire hasta que no se observó rastro mojado. A cada pocillo se añadieron 100 μ l de 0,4 % (masa/volumen) de SRB, se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 minutos, el líquido en cada pocillo se descartó, después se lavaron los pocillos con ácido acético al 1 % 5 veces, se secaron al aire, se extrajo con 150 μ l de la base Tris 10 mM (trihidroximetilaminometano, pH 10,5), se detectó la absorción a 540 nm de longitud de onda. Los resultados de los valores de la CI_{50} (μ M)) se dan en la Tabla 1.

Tabla 1: Análisis de la actividad inhibidora del compuesto 2 de la presente invención sobre EGFR y Her2

Sustancia analizada	Análisis in vitro de la CI_{50} de la quinasa (μ M)		Ensayo de la inhibición de la proliferación celular CI_{50} (μ M)	
	EGFR	Her2	N87	BT474
Compuesto 1	0,00271	0,00155	0,00728	0,01330
Compuesto 2	0,05267	0,02250	0,01266	0,01828
Compuesto 3	0,05624	0,03455	0,02494	0,02337
Compuesto 4	0,01554	0,00706	0,01783	0,01672
Compuesto 5	0,01461	0,00808	0,03367	0,01885
Compuesto 6	0,03240	0,02560	0,05455	0,04974

25 En el "ensayo de la inhibición de la proliferación celular" como ensayo importante para evaluar la actividad biológica del compuesto, se puede observar que el compuesto de la presente invención tiene una mejor actividad biológica.

30 Además, en el mismo ensayo, el Compuesto 61 tiene resultados de actividad biológica cercanos a los del compuesto 6; los compuestos 7 a 14 también tienen resultados de actividad biológica cercanos a los de los compuestos 2 o 3. Los resultados muestran que los compuestos de fórmula I de la presente invención son inhibidores eficaces contra la tirosina quinasa.

C) Evaluación de la actividad biológica in vivo

Ratones BALB / cA-atímicos, hembras de 4-6 semanas, de peso corporal de 22 ± 2 g, se adquirieron en Shanghai SLAC Laboratory Animal Co. Ltd, criados en ambiente de calidad SPF.

35 1) Efecto terapéutico de los presentes compuestos a una dosis única sobre tumor de cáncer gástrico humano NCI-N87 trasplantado en ratones atímicos:

40 Las células NCI-N87 cultivadas in vitro se inocularon por vía subcutánea en la fosa axilar derecha de los ratones atímicos, en cada uno se inocularon aproximadamente 5×10^6 células, y se pasaron dos veces in vivo después de la formación del tumor. En condiciones estériles, los tejidos tumorales eugónicos se cortaron en piezas de tumor de aproximadamente $1,5 \text{ mm}^3$, y se inoculó en la fosa axilar derecha de ratones atímicos. Los diámetros de los tumores se midieron mediante un compás vernier, los animales se dividieron al azar (DO) después de que los tumores crecieron a $100 - 200 \text{ mm}^3$. Los compuestos 2, 3 y 5 y el control positivo (compuesto 61) en una dosis de 200 mg /

5 kg se administraron por vía intragástrica, una vez al día, durante 28 días consecutivos, el grupo de control recibió una cantidad equivalente de disolvente. Durante el período de administración, el peso corporal de los ratones y el diámetro de los tumores se midieron 3 veces a la semana. El volumen del tumor y el volumen del tumor relativo se calcularon según los datos medidos, la formulación para el cálculo de volumen tumoral (TV) es: $TV=1/2 \times a \times b^2$, en la que a, b representan el diámetro mayor y el diámetro menor del tumor; la formulación para el cálculo de volumen tumoral relativo (RTV) es: $RTV= V_t/V_0$, en el que V_0 es el volumen del tumor medido al dividir los grupos de administración (es decir, do), V_t es el volumen del tumor medido cada vez. El índice de evaluación para la actividad antitumoral es la tasa de crecimiento relativo del tumor T / C (%), la formulación para el cálculo del mismo es: $T/C (\%)= (T_{RTV} / C_{RTV}) \times 100 \%$, donde T_{RTV} es RTV del grupo terapéutico, C_{RTV} es RTV del control negativo. La formulación para el cálculo de tasa de inhibición relativa del tumor es: $1-T / C (\%)$. $1-T/C (\%)$. La tasa de inhibición del tumor relativo es $\geq 60 \%$, el tratamiento estadístico muestra una $P \leq 0,05$, es decir, el fármaco es eficaz. Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla siguiente:

Tabla 2: Resultados experimentales de la inhibición tumoral de los presentes compuestos * a una dosis única sobre tumor de cáncer gástrico humano NCI-N87 trasplantado en ratones atímicos

Grupo	d ₀		d ₂₈				Tasa de inhibición tumoral d ₂₁ (%)	P	Número de animales en cada grupo	
	V _{ave}	SD	V _{ave}	SD	RTV	SD			Total	Regresión parcial
Control	152,72	± 88,84	786,92	± 752,93	4,838	± 1,612	0	-	10	0
Compuesto 2	165,77	± 81,20	49,42	± 61,40	0,251	± 0,245	94,8	0,001	6	6
Compuesto 3	164,69	± 70,99	143,01	± 150,40	0,743	± 0,607	84,6	0,001	6	4
Compuesto 5	169,55	± 115,00	414,78	± 270,89	2,574	± 1,436	46,8	0,013	6	1
Compuesto 61	160,30	± 71,16	106,20	± 180,54	0,495	± 0,625	89,8	0,001	6	5

*: Compuesto 2 es de acuerdo con la presente invención.

Los resultados del ensayo de cribado de la actividad in vivo muestran que: como para el modelo de tumor de cáncer gástrico humano NCI-N87 trasplantado en ratones atímicos, la tasa de inhibición del tumor del compuesto 2 (94,8 %) es significativamente mayor que la del compuesto 61 (89,8 %), el segundo es el Compuesto 3, que tiene una actividad (tasa de inhibición del tumor: 84,6 %) inferior a la del compuesto 61. Seis animales de grupo que para el Compuesto 2 mostraron todos regresión del tumor, cinco ratones del grupo control positivo (compuesto 61) mostraron regresión tumoral, y cuatro animales del grupo del compuesto 3 mostraron regresión del tumor.

2) Efecto terapéutico de los presentes compuestos a una dosificación única sobre tumor de cáncer de ovarios humano SK-OV-3 trasplantado en ratones atímicos:

A los ratones atímicos se inoculó por vía subcutánea células de cáncer de ovarios humano SK-OV-3, después de que los tumores crecieron de 60 a 150 mm³, los animales se dividieron al azar en grupos (do). A los grupos de los compuestos 2, 3, 5 y el control positivo (compuesto 61) se administró por vía intragástrica una dosis de 200 mg / kg una vez al día, durante 21 días consecutivos, el grupo de control recibió una cantidad equivalente de disolvente. Durante el periodo de administración, el peso corporal de los ratones y el diámetro de los tumores se midieron 3 veces a la semana. . El volumen del tumor, la tasa de inhibición relativa del tumor y así sucesivamente se calcularon de acuerdo con los métodos mencionados anteriormente. Los resultados del ensayo se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Resultados experimentales de la inhibición tumoral de los presentes compuestos * a una dosis única sobre tumor de cáncer de ovarios humano SK-OV-3 trasplantado en ratones atímicos:

Grupo	d ₀		d ₂₁				Tasa de inhibición tumoral d ₂₁ (%)	P	Número de animales en cada grupo	
	V _{ave} (mm ³)	SD	V _{ave} (mm ³)	SD	RTV	SD			Total	Regresión parcial
Control	124,4	± 20,5	1298,6	± 616,1	10,5	± 4,8	0	-	10	0
Compuesto 2	120,0	± 22,5	173,0	± 106,9	1,5	± 0,9	86	0,001	6	2
Compuesto 3	126,2	± 21,6	334,8	± 113,8	2,7	± 0,8	75	0,002	6	0
Compuesto 5	134,1	± 14,9	770,9	± 118,5	5,8	± 0,7	45	0,033	6	0
Compuesto 61	134,8	± 18,9	291,0	± 109,4	2,2	± 0,9	79	0,001	6	1

*: Compuesto 2 es de acuerdo con la presente invención.

Los resultados de los ensayos de actividad de inhibición de tumor en el modelo de tumor de cáncer de ovarios humano SK-OV-3 trasplantado a ratones atímicos muestran que la tasa de inhibición del tumor del compuesto 2 es significativamente mayor que la del compuesto 61 (86 % frente a 79 %), el segundo es el Compuesto 3, que tiene una actividad (tasa de inhibición del tumor 75 %) ligeramente inferior a la del compuesto 61. Dos animales del grupo para el Compuesto 2 mostraron regresión del tumor, mientras que uno de los animales del grupo de control (Compuesto 61) mostró regresión del tumor.

3) Efectos terapéuticos de los presentes compuestos a dosificaciones diferentes sobre tumor de cáncer de ovarios humano SK-OV-3 trasplantado en ratones atímicos:

A los ratones atímicos se inoculó por vía subcutánea células de cáncer de ovarios humano SK-OV-3, después de que los tumores crecieron de 60 a 150 mm³, los animales se dividieron al azar en grupos (do). Tres grupos se establecieron para el compuesto a dosis de 50 mg, 100 mg y 200 mg, el grupo de control negativo recibió 200 mg / kg de disolvente, el grupo de control positivo (Compuesto 61) tenía una dosis de 200 mg / kg, por vía intragástrica, una vez al día durante 21 días consecutivos. El volumen del tumor y el peso corporal de los ratones se midieron 3 veces a la semana, y se registraron todos los datos. El volumen del tumor, la tasa de inhibición relativa del tumor y así sucesivamente se calcularon de acuerdo con los métodos mencionados anteriormente. Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla siguiente:

Tabla 4: Resultados experimentales de la inhibición tumoral de los presentes compuestos * a diferentes dosis sobre tumor de cáncer de ovarios humano SK-OV-3 trasplantado en ratones atímicos:

Grupo	d ₀		d ₂₁				Tasa de inhibición tumoral d ₂₁ (%)	P	Número de animales en cada grupo	
	V _{ave} ₃ (mm ³)	SD	V _{ave} ₃ (mm ³)	SD	RTV	SD			Total	Regresión parcial
Control	123,2	± 23,1	1254,0	± 558,4	10,1	± 3,7	0	-	10	0
Compuesto 2 (50 mg/kg)	129,4	± 17,3	793,0	± 411,7	6,0	± 2,8	40	0,037	6	0
Compuesto 2 (100 mg/kg)	123,3	± 15,5	438,4	± 146,4	3,7	± 1,6	64	0,001	6	0
Compuesto 2 (200 mg/kg)	129,5	± 14,0	215,8	± 95,0	1,6	± 0,7	84	0,000	6	1
Compuesto 3 (50 mg/kg)	130,6	± 44,2	830,7	± 127,1	6,9	± 2,3	32	0,077	6	0
Compuesto 3 (100 mg/kg)	120,2	± 19,3	778,6	± 173,5	6,5	± 1,2	36	0,039	6	0
Compuesto 3 (200 mg/kg)	138,4	± 10,7	612,6	± 166,9	4,4	± 1,1	56	0,002	6	0
Compuesto 61 (200 mg/kg)	138,5	± 16,8	350,1	± 114,5	2,5	± 0,6	75	0,000	6	0

*: Compuesto 2 es de acuerdo con la presente invención.

Los resultados del ensayo de inhibición tumoral del compuesto a diferentes dosis sobre el tumor de cáncer de ovarios humano SK-OV-3 transplantado a ratones atímicos muestran que el compuesto 2 y el compuesto 3 ambos podrían inhibir el crecimiento de los tumores de cáncer de ovarios humano SK-OV-3 transplantado a ratones atímicos en diferentes grados, y el efecto de inhibición muestra dependencia de la dosis. El compuesto 2 da la mejor actividad, muestra una tasa de inhibición del tumor significativamente mayor que la del fármaco de control positivo (Compuesto 61) en dosis equivalentes, y podría alcanzar una inhibición efectiva de tumor (tasa de inhibición del tumor: 64 %) a una dosis de 100 mg / kg.

Los resultados anteriores muestran que los compuestos de la presente invención tienen buenos efectos de inhibición tumoral en tumores dirigidos por tirosina quinasas.

10 D) Evaluación de la farmacocinética del compuesto 2:

8 ratas SD sanas, macho, de peso corporal de 200-220 g, se dividieron aleatoriamente en 2 grupos (4 en cada grupo) a los que se administró por vía intragástrica, una dosis única del compuesto 2 y el compuesto 61, respectivamente, ambas a una dosis de 100 mg / kg, el volumen del fármaco para administración fue de 10 ml / kg, y todos los fármacos se formularon con 10 % de Tween-80 junto con 90 % de agua desionizada. Los animales se mantuvieron en ayunas durante 12 horas antes del ensayo, y se permitió acceso libre al agua de bebida. Se les alimentó a las 2 horas de la administración. A las 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 5,0, 7,0, 9,0, 12 y 24 horas de la administración, se tomaron muestras de sangre de 0,3 ml del plexo venoso detrás de globo ocular de las ratas y se introdujeron tubos de ensayo heparinizados, a continuación, se centrifugaron a 11.000 rpm durante 5 minutos, se separó el plasma se separaron, y se conservó a 20 °C. Las concentraciones de fármaco en su forma original y sus metabolitos en el plasma original se midieron por espectrometría de masa de cromatografía de líquido. Los resultados se muestran en la Tabla 5:

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos de control positivo y el prototipo

Sustancia analizada	Compuesto	
	Compuesto 61 ^{*1}	Compuesto 2
Tmax ± SD(h)	2,5 ± 0,6	3,5 ± 1,0
Cmax ± SD(ng/ml)	3902 ± 1208	8881 ± 2061
AUC _{0-t} ± SD(ng·h/ml)	26908 ± 9085	50299 ± 12863
AUC _{0-∞} ± SD(ng·h/ml)	26921 ± 9092	53236 ± 12248
MRT ± SD(h)	5,52 ± 0,90	5,38 ± 0,59
T _{1/2} ± SD(h)	1,91 ± 0,45	2,32 ± 0,5

*1. Positivo compuesto del control 61 detectado en el plasma;

Obviamente, el compuesto 2 tiene una mejor absorción y biodisponibilidad, y al mismo nivel de dosificación, proporciona una concentración plasmática máxima o el área bajo la curva de concentración-tiempo en el doble de la del control positivo. Como se expresa en el AUC_{0-t} del prototipo, el compuesto 2 tiene una biodisponibilidad relativa de 187 % en comparación con el grupo de control del compuesto 61.

E) Efectos del Compuesto 2 sobre las corrientes de potasio hERG:

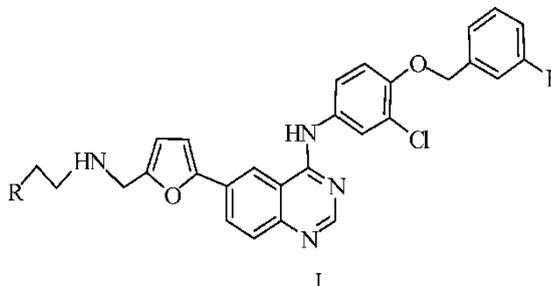
Células HEK293 se transfectaron con plásmidos que contienen ADNc de hERG por el método de transfección de liposomas, y los efectos de inhibición del compuesto 2 en diferentes concentraciones en las corrientes de potasio hERG (IKr) expresadas in vitro se observaron mediante el modo de grabación de fijación de membrana de célula completa, y el análisis y comparación de las diferencias del fármaco sobre el efecto IKr se realizaron utilizando el Compuesto 61 como control positivo.

Como para el Compuesto 2, su CI₅₀ de la dosis de inhibición semiefectiva para la corriente de impulsos IKr fue 10,06 ± 0,96 μM, y su CI₅₀ de la dosis de inhibición efectiva para la corriente de cola fue de aproximadamente 9,24 ± 0,33 μM. Como para el Compuesto 61, su nivel de dosis de CI₅₀ de inhibición semiefectiva para la corriente de impulsos IKr fue 1,09 ± 0,045 μM, y su nivel de dosis de CI₅₀ de inhibición semiefectiva para la corriente de cola fue de aproximadamente 0,98 ± 0,40 μM.

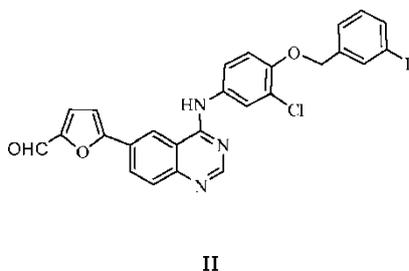
En cuanto a lo expresado in vitro del canal iónico de potasio hERG, la fuerza de inhibición del compuesto 2 sobre el mismo era menor que la del compuesto 61. Los resultados anteriores muestran que el Compuesto 2 tiene una mejor seguridad.

REIVINDICACIONES

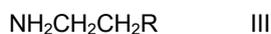
1. Un compuesto de fórmula I:



- 5
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que,
R es seleccionado de un alquilsulfinilo C₁₋₆ o un alquilsulfinilo C₁₋₆ sustituido con uno o más halógenos.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es seleccionado de un alquilsulfinilo C₁₋₆, un alquilsulfinilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halógenos.
- 10 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es
N-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-6-(5-((2-(metilsulfinil)etilamino)metil)-2-furil)-quinazolin-4-amina
o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
4. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas siguientes:
- 15 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II, o una sal o derivado reactivo del mismo:



con un compuesto de fórmula II o una sal apropiada del mismo



- en presencia de una base adecuada y en un disolvente adecuado, tal como un disolvente orgánico; y
- 20 b) tratar la mezcla de reacción con un agente reductor adecuado para dar el compuesto de fórmula I, en la que R tiene el significado definido en la reivindicación 1.
5. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y uno o más vehículo(s) o excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) del mismo.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento y / o profilaxis de una enfermedad o trastorno asociado con las tirosina quinasa receptoras en un mamífero, incluyendo un ser humano.
- 25 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento o el tratamiento adyuvante y / o la profilaxis de un tumor mediado por tirosina quinasa receptora o la proliferación y migración de las células tumorales dirigida por la tirosina quinasa receptora en un mamífero, incluyendo un ser humano.

8. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el tumor mediado por la tirosina quinasa receptora es un cáncer de conducto biliar, de huesos, de vejiga, de cerebro / sistema nervioso central, de mama, de intestino colorrectal, de endometrio, de estómago, de cabeza y cuello, de hígado, de pulmón, neuronal, de esófago, de ovarios, de páncreas, de próstata, de riñón, de piel, de testículos, de la glándula tiroides, de útero, de vulva, leucemia, mieloma múltiple o linfoma.
- 5