

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 404**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2011 PCT/EP2011/005691**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2012 WO12069146**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2011 E 11785338 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2643313**

54 Título: **Quinazolincarboxamida azetidinas**

30 Prioridad:

24.11.2010 US 417131 P

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

20.12.2016

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**HUCK, BAYARD, R.;
JONES, REINALDO;
XIAO, YUFANG;
NEAGU, CONSTANTIN;
BANKSTON, DONALD y
GOUTOPOULOS, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 594 404 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

Quinazolincarboxamida azetidinas

Campo de la invención

5 La invención se refiere a una serie de compuestos de quinazolincarboxamida azetidina que son de utilidad en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer en mamíferos. También está comprendido por la presente invención tales compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, en especial seres humanos y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Síntesis del arte relacionado

10 Las proteína quinasas constituyen una gran familia de enzimas de estructura relacionada que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (Hardie, G. y Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book*. I and II, Academic Press, San Diego, CA). Las quinasas se pueden categorizar en familias por medio de los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Los motivos de secuencia han identificado que emulsión general corresponden a cada una de estas familias de quinasas (por ejemplo, Hanks, S. K., Hunter, T., *FASEB J.*, 9:576–596 (1995); Knighton, et al., *Science*, 253:407–414 (1991); Hiles, et al., *Cell*, 70:419–429 (1992); Kunz, et al., *Cell*, 73:585–596 (1993); García-Bustos, et al., *EMBO J.*, 13:2352–2361 (1994)).

15 Las proteína quinasas se pueden caracterizar por sus mecanismos de regulación. Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, autofosforilación, transfosforilación por otras quinasas, interacciones de proteína-proteína, interacciones de proteína-lípidos e interacciones de proteína-polinucleótido. Una proteína quinasa individual puede ser regulada por más de un mecanismo.

20 Las quinasas regulan muchos diferentes procesos celulares incluyendo, pero sin limitación, proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, por adición de grupos fosfato a proteínas blanco. Estos eventos de fosforilación actúan como cambios moleculares sí/no que pueden modular o regular la función biológica de la proteína blanco. La fosforilación de proteínas blanco se produce en respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y de diferenciación, etc.), eventos del ciclo celular, estreses medioambientales o nutricionales, etc. La proteína quinasa apropiada funciona en las vías de señalización para activar o inactivar (ya sea directa o indirectamente), por ejemplo, una enzima metabólica, proteína de regulación, receptor, proteína citoesquelética, canal iónico o bomba o factor de transcripción. Una señalización descontrolada debida al control defectuoso de la fosforilación de proteínas fue implicada en una cantidad de enfermedades que incluyen, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y afecciones del sistema inmune, enfermedades y afecciones del sistema nervioso central y angiogénesis.

25 La proteína quinasa 70S6K, la proteína quinasa ribosomal de 70 kDa p70S6K (también conocida como SK6, p70/p85 S6 quinasa, p70/p85 ribosomal S6 quinasa y pp70S6K), es un miembro de la subfamilia AGC de proteína quinasas. p70S6K es una serina-treonina quinasa que es un componente de la vía de fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K)/AKT. p70S6K está corriente abajo de PI3K y la activación se produce mediante fosforilación en una cantidad de sitios en respuesta a numerosos mitógenos, hormonas y factores de crecimiento. La actividad de p70S6K también está bajo el control del un complejo que contiene mTOR (TORC1) dado que la rapamicina actúa para inhibir la actividad de p70S6K. p70S6K es regulada por blancos corriente abajo PI3K AKT y PKCζ. Akt fosforila directamente e inactiva TSC2, activando así mTOR. Además, estudios con alelos mutantes de p70S6K que son inhibidos por wortmannina pero no por rapamicina sugieren que la vía de PI3K puede exhibir efectos sobre p70S6K independientemente de la regulación de la actividad de mTOR.

30 La enzima p70S6K modula la síntesis de proteínas por fosforilación de la proteína ribosomal S6. La fosforilación de S6 se correlaciona con la traducción incrementada de componentes que codifican mRNAs del aparato traduccional, incluyendo proteínas ribosomales y factores de elongación traduccional cuya mayor expresión es esencial para el crecimiento y la proliferación celular. Estos mRNAs contienen un tracto de oligopirimidina en su inicio transcripcional 5' (denominado 5'TOP), que se mostró esencial para su regulación a nivel de la traducción.

35 Además de su participación en la traducción, la activación de p70S6K también fue implicada en el control del ciclo celular, la diferenciación de células neuronales, la regulación de la motilidad celular y una respuesta celular que es importante en metástasis tumorales, la respuesta inmune y la reparación tisular. Los anticuerpos de p70S6K suprimen la respuesta mitogénica que da entrada a fibroblastos de rata en la fase S, lo que indica que la función de p70S6K es esencial para la progresión de la fase G1 a S en el ciclo celular. Por otra parte, la inhibición de la proliferación del ciclo celular en la fase G1 a S del ciclo celular por rapamicina fue identificada como una consecuencia de la inhibición de la producción de la forma hiperfosforilada, activada de p70S6K.

5 Un papel para la p70S6K en la proliferación de células tumorales y la protección de células de la apoptosis es soportado sobre la base de su participación en la transducción de señales del receptor del factor de crecimiento, la sobreexpresión y la activación en tejidos tumorales. Por ejemplo, los análisis Northern y Western revelaron que la amplificación del gen PS6K fue acompañado por los correspondientes aumentos en la expresión de mRNA y proteína, respectivamente (Cancer Res. (1999) 59: 1408–11–Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Cancer).

10 El cromosoma 17q23 se amplifica en hasta el 20% de tumores de mama primarios, en el 87% de tumores de mama con mutaciones de BRCA2 y en el 50% de tumores con mutaciones de BRCA1, así como otros tipos de cáncer tales como cáncer de páncreas, vejiga y neuroblastoma (véase M. Barlund, O. Monni, J. Kononen, R. Cornelison, J. Torhorst, G. Sauter, O.–P. Kallioniemi y Kallioniemi A., Cancer Res., 2000, 60:5340–5346). Se mostró que las amplificaciones de 17q23 en cáncer de mama incluyen los genes PAT1, RAD51C, PS6K y SIGMA1B (Cancer Res. (2000): 60, pp. 5371–5375). El gen p70S6K se identificó como un blanco de amplificación y sobreexpresión en esta región y se observó una asociación estadísticamente significativa entre amplificación y baja prognosis.

15 Se observó inhibición clínica de activación de p70S6K en pacientes con carcinoma renal tratados con CCI–779 (éster de rapamicina), un inhibidor de la quinasa mTOR corriente arriba. Se informó acerca de una asociación lineal significativa entre progresión de la enfermedad e inhibición de la actividad de p70S6K.

20 En respuesta al estrés energético, el supresor tumoral LKB1 activa AMPK que fosforila el complejo TSC1/2 y permite que inactive la vía de mTOR/p70S6K. Las mutaciones en LKB1 producen el síndrome de Peutz–Jeghers (PJS), donde los pacientes con PJS tienen 15 veces más probabilidad de desarrollar cáncer que la población general. Además, 1/3 de los adenocarcinomas de pulmón se ocultan, inactivando las mutaciones de LKB1.

Se implicó la p70S6K en enfermedades y trastornos metabólicos. Se informó que la ausencia de p70S6K protege contra obesidad inducida por la edad y la dieta mientras mejora la sensibilidad a la insulina. Se sustenta un papel importante para la p70S6K en enfermedades y trastornos metabólicos tales como obesidad, diabetes, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperaminoacidemia y hiperlipidemia en base a los hallazgos.

25 Los compuestos descritos como apropiados para la inhibición de p70S6K se divulgan en los documentos WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947 y WO 10/093419.

30 En parte, las aurora quinastas modulan una progresión celular a través del ciclo celular y la mitosis. Los signos de identidad de fisiología de las células cancerosas son cambios patológicos a la progresión normal a través del ciclo celular y la mitosis. Se ha documentado que algunos compuestos que inhiben las aurora quinastas también están asociados con alineación cromosómica alterada, lo cual debilita el punto mitótico de control, la poliploidía y posterior muerte celular (Dar et al., Mol Cancer Ther 2010, 9, 268–278). Más específicamente, se mostró que la inhibición de la Aurora B quinasa causa neutropenia como toxicidad que limita la dosis en diversos ensayos clínicos (Dar et al., Mol Cancer Ther 2010, 9, 268–278). Además, la inhibición de la Aurora B quinasa puede ser un efecto blanco en inhibidores de quinasa ATP competitivas. Se espera que estos inhibidores de la Aurora B quinasa muestren neutropenia como toxicidad limitante de la dosis causada por la inhibición de aurora y, por ello, tiene una ventana terapéutica limitada. Más aún, algunos inhibidores de la aurora quinasa también pueden inducir poliploidía en cultivos de células epiteliales mamarias normales, elevando así el rendimiento de la clínica adversa a largo plazo.

40 En consecuencia, se espera que los inhibidores de p70S6K que ahorran sustancialmente o reducen significativamente la inhibición de la Aurora B quinasa se comprometan en especial en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, como el cáncer, al reducir la neutropenia como toxicidad limitante de la dosis y, así, mejorando la ventaja terapéutica para estos compuestos.

45 Por otra parte, se espera que los inhibidores de p70S6K que también inhiben la quinasa Akt (corriente arriba de p70S6K en la vía PI3K) proporcionen un cierre de la vía de PI3K más eficiente (Choo AY, Yoon SO, Kim SG, Roux PP, Blenis J. Proc. Natl Acad Sci U S A. 2008 nov 11;105(45):17414–9.), y permitan la captura de cualquier tipo de activación de bucle de realimentación de Akt (Tamburini et al. Blood 2008;111:379–82).

Descripción de las figuras

La Fig. 1 documenta la característica funcional deseable de un compuesto reivindicado de quinazolincarboxamida azetidina en comparación con otros compuestos.

50 Descripción de la invención

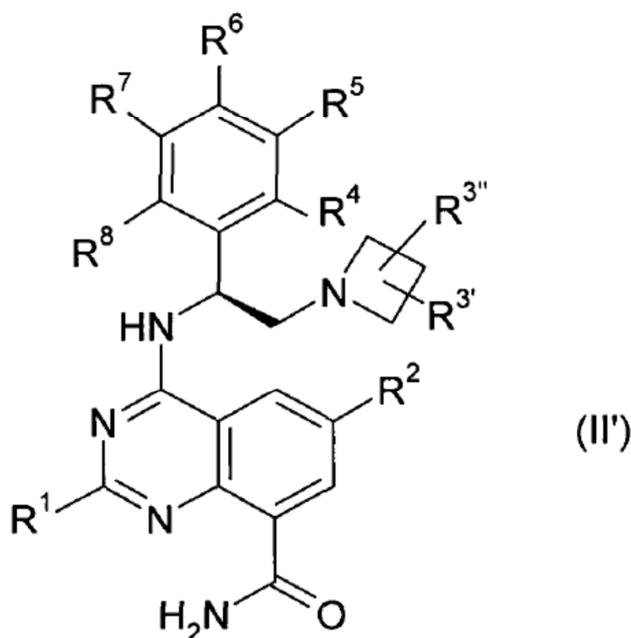
Es objeto de la presente invención proporcionar novedosos inhibidores de p70S6K útiles el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, en especial aquellas relacionadas con la hiperactividad de las proteína quinastas antes mencionadas tales como cáncer en mamíferos, con superiores propiedades farmacológicas tanto con respecto

a sus actividades como con respecto a sus características de solubilidad, aclaramiento metabólico y biodisponibilidad.

5 Como resultado, esta invención proporciona nuevos compuestos de quinazolincarboxamida azetidina de utilidad en el tratamiento de las enfermedades mencionadas en la presente, que son i) potentes inhibidores de p70S6K y ii) disminuye sustancialmente o muestra una inhibición de la Aurora B quinasa significativamente reducida en comparación con otros compuestos de quinazolincarboxamida de estructura relacionada (véase la Figura 1).

En una forma de realización preferida de la presente invención, los inhibidores de p70S6K también son inhibidores de Akt.

Los compuestos se definen por la fórmula (II'):



10 y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde:

R^1, R^2 son H;

R^3, R^3'' son de modo independiente H, LA o Hal,

15 R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 son, de modo independiente, H, Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH_2 , $NH(LA)$, $N(LA)_2$, NO_2 , CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), $CONH_2$, $CONH(LA)$, $CON(LA)_2$, $NHCO(LA)$, $NHCONH(LA)$, $NHCONH_2$, $NHSO_2(LA)$, CO(LA), SO_2NH_2 , $SO_2(LA)$ o SO_2Hal ,

20 R^5, R^6 pueden formar, junto con el grupo de fenilo al que están unidos, un sistema de anillos bicíclicos de 9 ó 10 miembros, en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono no fenilo pueden estar reemplazados, de modo independiente, por NH, O o S, en donde el ciclo formado por R^5 y R^6 puede no estar sustituido o puede estar mono- o disustituido con Hal o LA,

Uno de R^5, R^6, R^7 puede ser $Ar_1, O(Ar_1), NH(Ar_1), CONH(Ar_1), NHCO(Ar_1), NHCONH(Ar_1), NHSO_2(Ar_1), CO(Ar_1)$ o $SO_2(Ar_1)$,

25 mientras que los otros dos de R^5, R^6, R^7 no son $Ar_1, O(Ar_1), NH(Ar_1), CONH(Ar_1), NHCO(Ar_1), NHCONH(Ar_1), NHSO_2(Ar_1), CO(Ar_1)$ o $SO_2(Ar_1)$,

Ar_1 es un homo- o heterociclo aromático monocíclico que tiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N, O y/o S y 5 ó 6 átomos del esqueleto, que puede no estar sustituido o, de modo independiente entre sí, puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH_2 , $NH(LA)$, $N(LA)_2$, NO_2 , CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), $CONH_2$, $CONH(LA)$, $CON(LA)_2$, $NHCO(LA)$, CHO, CO(LA), SO_2NH_2 , $SO_2(LA)$ y/o SO_2Hal ,

ES 2 594 404 T3

LA es alquilo lineal no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, en donde 1, 2 ó 3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, y

Hal es F, Cl o Br.

- 5 En general, todos los residuos que aparecen más de una vez pueden ser iguales o diferentes, es decir, son independientes entre sí. Antes y después, los residuos y parámetros tienen los significados indicados para la fórmula (II'), a menos que se indique expresamente otra cosa.

También se prefieren compuestos de las subfórmulas 1 a 11 de la fórmula (II'), en donde

en la subfórmula 1

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, OH, LA, O(LA), CN, C(Hal)₃, OC(Hal)₃,

- 10 en la subfórmula 2

$R^{3'}, R^{3''}$ son independientemente H o F,

en la subfórmula 3

R^4, R^8 son, de modo independiente, H, F o Cl,

en la subfórmula 4

- 15 R^5, R^7 son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, CN, metoxi o CF₃,

en la subfórmula 5

R^5, R^6 forman, junto con el grupo fenilo al que están unidos, benzo-1,2-dioxolilo, de los cuales el átomo de carbono que une en puente los dos átomos de oxígeno puede no estar sustituido o puede estar mono- o disustituido con F o metilo,

- 20 en la subfórmula 6

R^6 es H, F, Cl o CF₃,

en la subfórmula 7

R^5, R^6 son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, metilo, CHF₂ o CF₃,

en la subfórmula 8

- 25 $R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^7, R^8$ son H,

en la subfórmula 9

$R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^7, R^8$ son H,

R^5, R^6 son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, metilo, CHF₂ o CF₃,

en la subfórmula 10

- 30 $R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^8$ son H,

R^5 es Br, metilo, CHF₂ o CF₃,

R^6 es F, Cl o CF₃,

R^7 es H o F,

en la subfórmula 11

- 35 R^1, R^2, R^4, R^8 son H,

$R^{3'}$ es F o metilo,

- R^{3'} es H,
 R⁵ es Br, metilo, CHF₂ o CF₃,
 R⁶ es F, Cl o CF₃,
 R⁷ es H o F,

5 y los demás residuos tienen el significado indicado para la fórmula (II').

Los compuestos de la fórmula (II') pueden tener uno o más centros de quiralidad. Conforme a ello, pueden aparecer en diversas formas enantioméricas y pueden estar en forma racémica u ópticamente activa. La invención, por lo tanto, también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos y los diastereómeros de estos compuestos.

10 Como la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención pueden diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los intermediarios se pueden separar en compuestos enantioméricos por medio de acciones químicas o físicas conocidas por los expertos en el arte o incluso se pueden emplear como tales en la síntesis.

15 En el caso de aminoracémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Los ejemplos de agentes de resolución apropiados son ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos apropiadamente N–protegidos (por ejemplo N–benzoilprolina o N–bencensulfonilprolina) o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato quiralmente derivados inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes apropiados para esta finalidad son mezclas de solventes acuosos o alcohólicos tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetronitrilo, por ejemplo, en la relación de 82:15:3. Un método elegante para la resolución de racematos que contienen grupos éster (por ejemplo, ésteres de acetilo) es el uso de enzimas, en particular esterasas.

25 "Compuesto profármaco" significa un derivado que se convierte en un compuesto biológicamente activo de acuerdo con la presente invención en condiciones fisiológicas en el organismo vivo, por ejemplo, por oxidación, reducción, hidrólisis o similares, cada uno de los cuales se lleva a cabo enzimáticamente o sin participación enzimática. Los ejemplos de profármacos son compuestos, en los que el grupo amino en un compuesto de la presente invención se acila, alquila o fosforila, por ejemplo, eicosanoilamino, alanilamino, pivaloiloximetilamino o en donde el grupo hidroxilo se acila, alquila, fosforila o se convierte en el borato, por ejemplo, acetiloxi, palmitoiloxi, pivaloiloxi, succiniloxi, fumariloxi, alaniloxi o en los que el grupo carboxilo se esterifica o amida o en los que un grupo sulfhidrilo forma un puente de disulfuro con una molécula portadora, por ejemplo, un péptido que proporciona selectividad farmacológica a un blanco y/o al citosol de una célula. Estos compuestos se pueden producir a partir de compuestos de la presente invención de acuerdo con métodos bien conocidos. Otros ejemplos de profármacos son compuestos, en los que el carboxilato en un compuesto de la presente invención se convierte, por ejemplo, en el éster de alquilo, arilo, colina, amino, aciloximetilo, linolenoilo.

40 Cuando se puede producir tautomerismo, por ejemplo, tautomerismo de ceto–enol, de compuestos de la presente invención o sus profármacos, las formas individuales, por ejemplo, la forma ceto o la forma enol se reivindican por separado y junta como mezclas en cualquier proporción. Lo mismo se aplica para estereoisómeros, por ejemplo, enantiómeros, isómeros cis/trans, confórmers y similares. Si se desea, los isómeros se pueden separar por medio de métodos bien conocidos en el arte, por ejemplo, por cromatografía líquida. Lo mismo se aplica para enantiómeros, por ejemplo, usando fases estacionarias quirales. Además, los enantiómeros se pueden aislar convirtiéndolos en diastereómeros, es decir, por acoplamiento con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, posterior separación de los diastereómeros resultantes y clávale del residuo auxiliar. De modo alternativo, cualquier enantiómero de un compuesto de la presente invención se puede obtener de la síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros.

50 Los compuestos de la presente invención pueden ser en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En los casos en los que los compuestos de la presente invención contienen uno o varios grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables, en particular sus sales de utilidad farmacéutica. Así, los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en forma salina y se pueden usar de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Más precisamente, los ejemplos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminoracémicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la

presente invención que contienen uno o varios grupos básicos, es decir, grupos que pueden ser protonados, pueden estar presentes en forma salina y se pueden usar de acuerdo con la invención en forma de sus sales por adición de ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos apropiados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos por los expertos en la técnica. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las respectivas sales se pueden obtener por medio de métodos convencionales que son conocidos por un experto en el arte, por ejemplo, poniéndolos en contacto con un ácido o base orgánico o inorgánico en un solvente o dispersante o por intercambio aniónico o catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención que, debido a baja compatibilidad fisiológica, no son directamente apropiados para usar en productos farmacéuticos que se pueden usar, por ejemplo, como intermediarios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

La expresión "solvatos farmacéuticamente aceptables" implica las formas de adición con solventes farmacéuticamente aceptables que contienen ya sea cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato, por ejemplo, un mono- o dihidrato. Si el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato, por ejemplo, un metanolato o etanolato. Si el solvente es un éter, el solvato formado es un eterato, por ejemplo, dietileterato.

En consecuencia, los ítems siguientes también están de acuerdo con la invención:

- a) todos los estereoisómeros o tautómeros de los compuestos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,
- b) sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y de los ítems mencionados bajo (a),
- c) solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos y de los ítems mencionados bajo (a) y (b).

Se ha de entender que todas las referencias a compuestos antes y después incluyen estos ítems, en particular los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos o solvatos farmacéuticamente aceptables de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por otra parte, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención como un ingrediente activo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

"Composición farmacéutica" implica uno o varios ingredientes activos y uno o varios ingredientes inertes que componen el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejización o agregación de dos o más cualesquiera de los ingredientes o de la disociación de uno o varios de los ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o varios de los ingredientes. Conforme a ello, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden cualquier composición hecha por mezcla de un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o varios de otros compuestos como ingredientes activos, tales como uno o varios compuestos adicionales de la presente invención o un compuesto profármaco u otros inhibidores de p70S6K.

Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones apropiadas para la administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o administración nasal, a pesar de que la ruta más apropiadas en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y la gravedad de las condiciones en tratamiento y de la naturaleza del ingrediente activo. Se pueden presentar convenientemente en una forma de unidad de dosis y preparar por medio de cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia.

En una forma de realización, dichos compuestos y composición farmacéutica son para uso en el tratamiento de cáncer tales como cáncer de cerebro, de pulmón, de colon, epidermoide, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovario, de próstata, colorrectal, uterino, rectal, esofágico, testicular, ginecológico, de tiroides, melanoma, malignidades hematológicas tales como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides, glioma, sarcoma de Kaposi o cualquier otro tipo de tumores sólidos o líquidos. Con preferencia, el cáncer por tratar se selecciona de cáncer de mama, colorrectal, de pulmón, de próstata o pancreático o glioblastoma.

La invención también se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de p70S6K, así como enfermedades modulada por la cascada de p70S6K en mamíferos o trastornos mediados por proliferación aberrante, como cáncer e inflamación.

- 5 La invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal, profármaco o hidrato de él farmacéuticamente aceptable y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 En una forma de realización, dicho compuesto o composición farmacéutica es para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica como artritis reumatoidea, enfermedad de intestino inflamatorio, aterosclerosis, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, insulinoresistencia, hiperglucemia, hiperaminoacidemia, hiperlipidemia, retinopatía diabética, retinopatía de la premadurez y degeneración macular relacionada con la edad.

15 Esta invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para uso en la inhibición del crecimiento celular anormal/cáncer en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o su solvato o profármaco, en combinación con una cantidad de otro agente terapéutico anticáncer, en donde las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco y del agente quimioterapéutico son efectivos juntos para inhibir el crecimiento celular anormal/cáncer. Muchos agentes
20 terapéuticos anticáncer son actualmente conocidos en el arte. En una forma de realización, el agente terapéutico anticáncer es un agente quimioterapéutico seleccionado del grueso que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos. En otra forma de realización, el agente terapéutico anticáncer es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en bevacizumab, anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, zanolimumab, anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, edrecolomab, WX G250, rituximab, ticilimumab, trastuzumab y cetuximab. En otra forma de realización más, el agente terapéutico anticáncer es un inhibidor de otra proteína quinasa, también como Akt, Axl, dyrk2, efa2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (también conocida como Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2,
30 PI3K, NPM-Aik, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3, PDK1 y Erk.

Esta invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero que comprende la administración al mamífero de una cantidad de un compuesto de la presente invención, en combinación con radioterapia, en donde las cantidades del compuesto están combinadas con radioterapia eficaz para tratar cáncer en el mamífero. Las técnicas para administrar la radioterapia son conocidas en
35 el arte y estas técnicas se pueden usar en la terapia combinada descrita en la presente. La administración de un compuesto de la invención en esta terapia combinada se puede determinar tal como se describe en la presente. Se cree que los compuestos de la presente invención pueden dejar las células anormales más sensibles al tratamiento con radicación con fines de aniquilar y/o inhibir el crecimiento de tales células.

40 Conforme a ello, esta invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para uso en la sensibilización de las células anormales en un mamífero el tratamiento con radiación que comprende la administración al mamífero de una cantidad de un compuesto de la presente invención, cantidad que es efectiva para sensibilizar las células anormales al tratamiento con radiación. La cantidad de compuesto en este método se puede determinar de acuerdo con los medios para comprobar cantidades efectivas de tales compuestos descritos en la presente. La invención también se refiere a un método para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero
45 que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención o uno de sus derivados isotópicamente rotulados y una cantidad de una o varias sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénicos, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

En el uso práctico, los compuestos de la presente invención se pueden combinar como el ingrediente activo en mezcla íntima con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales. El portador puede adoptar una amplia variedad de formas según la manera de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluso intravenosa). Al preparar las composiciones para forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, p.ej., agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. En el caso de preparaciones líquidas orales, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, p.ej., suspensiones, elixires y soluciones; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. En el caso de preparaciones sólidas orales, la composición puede adoptar formas tales como, p.ej., polvos, cápsulas y comprimidos duros y blandos, prefiriendo preparaciones sólidas orales a las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de unidad de dosis oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente los portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir por medio de técnicas estándar acuosas o no acuosas. Estas composiciones y preparaciones deberán contener al menos 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones, de hecho, puede variar y puede ser, de modo conveniente, de entre aproximadamente 2% a aproximadamente 60% en peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones de utilidad terapéutica es tal que se obtendrá una dosificación efectiva. Los compuestos activos también se pueden administrar por vía intranasal como, por ejemplo, gotas líquidas o spray.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tales como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico; un lubricante como estearato de magnesio; y un agente endulzante como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de unidad de dosis es una cápsula, puede contener además de materiales del tipo anterior, un portador líquido como un aceite graso.

Otros diversos materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosis. Por ejemplo, los comprimidos se pueden recubrir con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como un agente endulzante, metilo y propilparabenos como conservantes, una tintura y un saborizante como sabor cereza o naranja.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos se pueden preparar en agua mezclada apropiada con un tensioactivo como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de ellos en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas apropiadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispositivos inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida que exista una fácil aplicación por jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe preservar de la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o un medio de dispersión con, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), sus mezclas apropiadas y aceites vegetales.

Se puede emplear cualquier vía de administración apropiada para suministrar a un mamífero, en especial un ser humano, una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se puede emplear la ruta oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similares. Las formas de dosis incluyen comprimidos, tabletas, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. Los compuestos de la presente invención se administran preferentemente por vía oral.

La dosificación efectiva de ingrediente activo empleado puede variar según el compuesto particular empleado, el modo de administración, la condición tratada y la gravedad de la condición en tratamiento. Esta dosis puede ser averiguada con facilidad por un experto en el arte.

Cuando se tratan o previenen las enfermedades mencionadas antes y después, se obtienen en general resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran en una dosificación diaria de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, administrados con preferencia como una dosis diaria única. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosificación diaria total va de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, con preferencia de aproximadamente 0,2 miligramos a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será en general de aproximadamente 0,2 miligramos a aproximadamente 200 miligramos. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

La invención también se refiere a un conjunto (kit) que consiste en envases separados de

- a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y
- b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

El conjunto comprende recipientes apropiados tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas por separado donde cada una contiene una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones y una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso en forma disuelta o liofilizada.

Sección experimental

ES 2 594 404 T3

Algunas abreviaturas que pueden aparecer en esta solicitud son las siguientes:

Abreviaturas

Designación	
ACN	Acetonitrilo
ATP	Adenosina trifosfato
b	Pico amplio
cBut	Grupo ciclobutilo
cPr	Grupo ciclopropilo
d	Doblete
DMSO	Dimetilsulfóxido
DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
DTT	Ditiotreitol
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
equiv.	Equivalentes
Et	Etilo
h	Hora
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
iPr	Grupo isopropilo
LC/MS	Cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masa
m	Multiplete
M	Ion molecular
m/z	Relación de masa a carga
Me	Metilo
min	Minuto
MS	Espectrometría de masa
N	Normal (unidad de concentración)
NMO	N-óxido de 4-metilmorfolina
RMN	Resonancia magnética nuclear
PG	Grupo protector
psi	Libras por pulgada cuadrada
q	Cuarteto

Rf	Factor de retención
TA	Temperatura ambiente
Rt.	Tiempo de retención
s	Singulete
Ter	Terciario
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THAB	Bromuro de tetrahexilamonio
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
VIS	Visible

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando los materiales apropiados y también se ejemplifican por medio de los siguientes ejemplos específicos.

- 5 Más aún, al utilizar los procedimientos descritos en la presente, junto con la pericia en el arte, los compuestos adicionales de la presente invención reivindicados aquí se pueden preparar con facilidad. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no se construyen, sin embargo, para formar sólo el género considerado como invención. Los ejemplos también ilustran detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica comprenderán con facilidad que variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos de preparación se pueden usar para preparar estos compuestos.

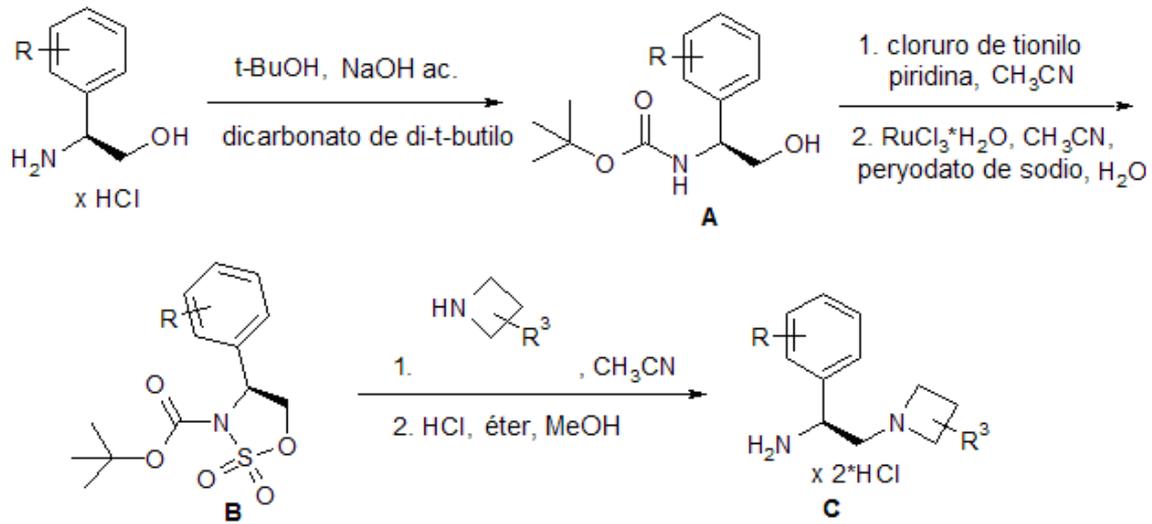
- 10 Los presentes compuestos se aíslan en general en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas con anterioridad. Las bases libres de amina correspondientes a las sales aisladas se pueden generar por neutralización con una base apropiada, tales como hidrógeno-carbonato de sodio acuoso, carbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio y extracción de la base liberada libre de amina en un solvente orgánico, seguido de evaporación. La base libre de amina, aislada de esta manera, se puede convertir luego en otra sal farmacéuticamente aceptable por disolución en un solvente orgánico, seguido de adición del ácido apropiado y posterior evaporación, precipitación o cristalización.

- 15 La invención se ilustrará, pero sin limitación, por referencia a las formas de realización específicas descritas en los siguientes esquemas y ejemplos. A menos que se indique otra cosa en los esquemas, las variables tienen el mismo significado que se describió con anterioridad.

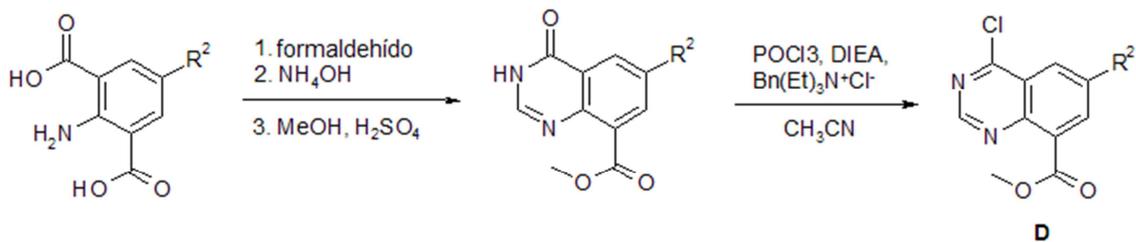
- 20 A menos que se especifique otra cosa, todos los materiales de partida se obtienen comercialmente de proveedores y se usan sin ulteriores purificaciones. A menos que se especifique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C y todas las reacciones se realizan a temperatura ambiente. Los compuestos se purificaron por cromatografía en sílice o HPLC preparativa.

- 25 La presente invención también se refiere a procesos para preparar los compuestos de la fórmula (II') de acuerdo con los esquemas y ejemplos de trabajo descritos a continuación.

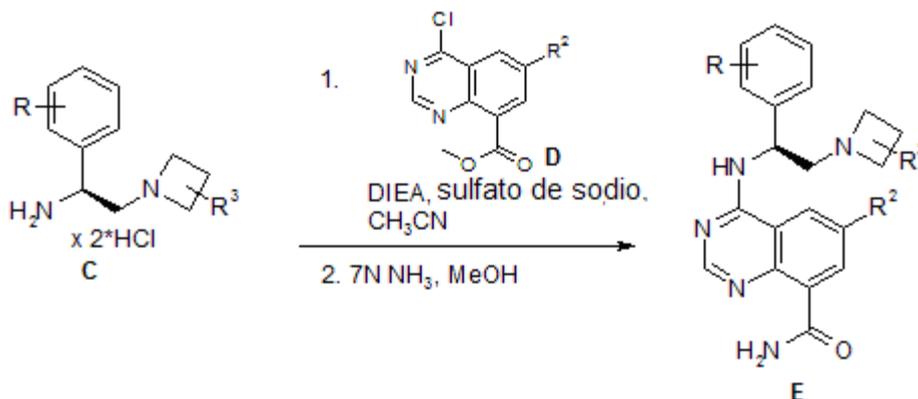
Esquemas de síntesis generales



- 5 Esquema 1. Se trató clorhidrato de aminoalcohol con dicarbonato de di-ter-butilo en presencia de hidróxido de sodio 2 N y t-butanol como solvente para obtener el amino alcohol Boc-prottegido A. La ciclización con cloruro de tionilo en el intermediario de sulfóxido fue seguida de oxidación con peryodato de sodio en presencia de catalizador de rutenio para proporcionar el intermediario cíclico B. El ataque nucleofílico de B con un resto de azetidina y desprotección de Boc in situ con ácido clorhídrico / metanol dio el intermediario C de sal di*clorhidrato de amida deseado.



- 10 Esquema 2. El ácido 2-aminoisofáltico sustituido en reflujo se trató con formaldehído a 185 °C durante 4 horas. El posterior tratamiento con hidróxido de amonio concentrado dio como resultado un intermediario de ácido quinazolincarboxílico. La esterificación con metanol y ácido sulfúrico en condiciones de reflujo dio como resultado el éster metílico que se convirtió en el éster metílico del ácido 4-cloro-quinazolincarboxílico D después del tratamiento con oxiclورو de fósforo y DIEA en presencia de un catalizador de transferencia de fases.

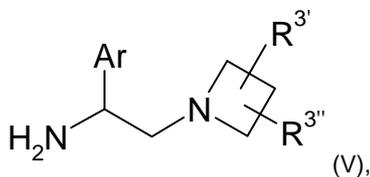


- 15 Esquema 3. El derivado de 4-cloroquinazolina D se hizo reaccionar con el intermediario de sal di*clorhidrato de amina C en presencia de base de Hünig para proporcionar el intermediario de éster metílico de quinazolina. La amonólisis del grupo éster con solución 7 N de amoníaco / metanol dio como resultado carboxamida E.

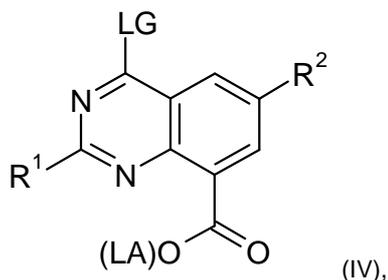
Conforme a ello, la presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (II'), en donde LG es un grupo saliente, y los demás sustituyentes tienen el significado definido para la fórmula (I'), en donde un compuesto de

la fórmula (V)

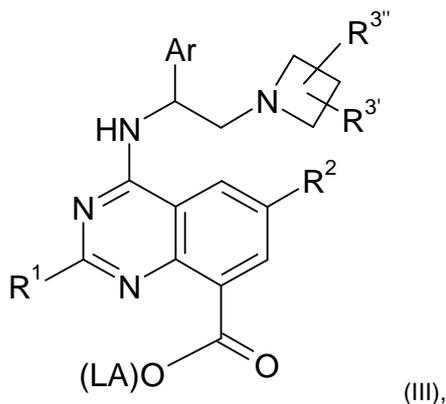
5



se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (IV)



para obtener un compuesto de éster carboxílico de la fórmula (III),



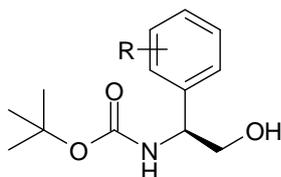
10 que luego se convierte en un compuesto de carboxamida de la fórmula (II').

Con preferencia, LA es metilo, etilo, isopropilo o ter-butilo, con máxima preferencia, metilo.

Los grupos salientes apropiados son, por ejemplo, Cl, Br, I, mesilato, tosilato, fenilsulfonato o trifluoroacetato. Con preferencia, LG es Cl.

Síntesis en detalle

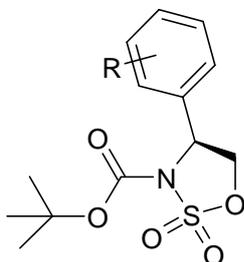
15



Aminoalcohol Boc-protegido (A)

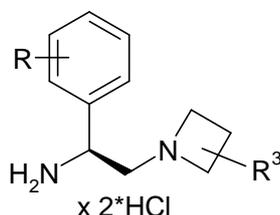
Una mezcla del clorhidrato de aminoalcohol (192,22 mmol) y dicarbonato de di-*t*-butilo (262,63 mmol, 1,37 eq) se suspendió en *t*-BuOH (250 mL, 6,25 volúmenes) y luego se trató con NaOH acuoso 2 N (120 mL, 240 mmol). Los contenidos se calentaron hasta 75 °C (se observó una efervescencia inmediata) durante 4 h. La temperatura interna

se redujo luego hasta 50 °C, y los contenidos se añadieron al agua (2 L) con vigorosa agitación. Después de 15 min, se precipitó un sólido blanco puro (A), y los contenidos se enfriaron hasta 5 °C, antes de la filtración. El sólido recogido se lavó con agua (0,5 L) y se secó al vacío a 35 °C durante 18 h (90–99% de rendimiento).



5 Sulfona cíclica (B)

Una solución de cloruro de tionilo (184,42 mmol, 2,5 eq) en CH₃CN (25 mL) se enfrió hasta –40 °C, antes de la adición gota a gota de A (73,60 mmol) en CH₃CN (100 mL). La temperatura interna se mantuvo a –40 °C durante la adición. Luego se añadió piridina (372,94 mmol, 5 eq), y la suspensión espesa se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente (durante véase 2–3 h). Los contenidos se volvieron una solución amarilla que eventualmente se tornó de un tono verde. En ese momento, los contenidos se concentraron en un residuo verde o amarillo que se suspendió en EtOAc (200 mL) y se filtró en un tapón de gel de sílice (250 cc, equilibrado en EtOAc). La filtración se continuó hasta no detectar más material activo a los rayos UV. El filtrado resultante (~700 mL) se concentró y nuevamente se concentró a partir de CH₃CN (2 x 50 mL) y se secó al vacío durante 16 h para eliminar la piridina residual. El sólido amarillo resultante se disolvió en CH₃CN (170 mL), se trató con cloruro de rutenio (III) hidratado (8,0 mmol, 0,11 eq), seguido de peryodato de sodio (88,32 mmol, 1,2 eq), y H₂O (170 mL). La solución oscura se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. En ese tiempo, los contenidos se diluyeron con EtOAc (300 mL) y H₂O (300 mL), y las capas se separaron. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron por medio de evaporación rotativa y se secaron al vacío durante 16 h para obtener B como un sólido tostado (82–89%). Una segunda extracción no dio producto adicional.



20

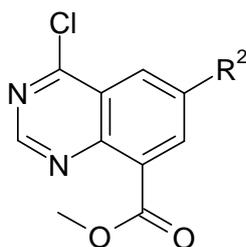
Diclorhidrato de azetidinenilalanina (C)

Una suspensión de B (52,52 mmol) en CH₃CN (100 mL) se trató con azetidina (65,67 mmol, 1,25 eq), y los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante 30–60 minutos. Un sólido precipitó que se filtró, se lavó con MeOH o acetona (100 mL) y se secó al vacío durante 2 horas para proporcionar el intermediario de azetidinenilalanina Boc–protegido (60–77%) en forma de un sólido blanco.

25

Una suspensión del intermediario de azetidinenilalanina Boc–protegido (38,61 mmol) en MeOH anhidro (50 mL) se trató con HCl 2,0 M en éter dietílico (200 mmol, ~5 eq), y los contenidos se agitaron a temperatura ambiente. Se produjo una disolución, seguido de precipitación de un sólido. Después de 3 horas, el sólido se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (100 mL) y se secó al vacío durante 2 horas para obtener C en forma de un sólido blanco o blanquecino (69–75%).

30



4-cloroquinazolin-8-carboxilato (D)

Ácido 4-oxo-4H-3,1-benzoxazin-8-carboxílico

- 5 Se combinaron un resto de ácido 2-aminoisoftálico (50,0 g; 276,0 mmol) y formaldehído (250,0 ml; 5,00 V) y se calentaron hasta 140 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se destiló a alto vacío en el evaporador rotativo. El formaldehído restante se eliminó por destilación azeotrópica con tolueno. El residuo se suspendió con éter etílico, se filtró y el sólido se secó al vacío para proporcionar el intermediario deseado (50,3 g, 89% de rendimiento).

Ácido 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-carboxílico

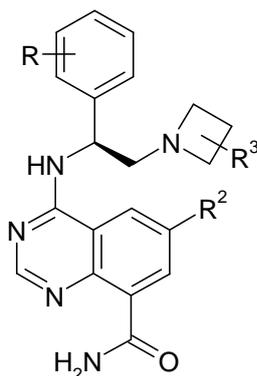
- 10 Se disolvió el derivado de ácido 4-oxo-4H-3,1-benzoxazin-8-carboxílico (51,5 g; 251,26 mmol) en NH₄OH (360,0 ml; 6,98 V; solución al 28%). Se añadió acetato de amonio (77,5 g; 1,005 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con MeOH (40 mL), luego se calentó durante 72 h a 80 °C en una botella a presión. La mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo, luego se enfrió en hielo y se filtró. El sólido se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (33,5 g, 65% de rendimiento).

4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-carboxilato de metilo

- 15 El derivado de ácido 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-carboxílico (28,2 g; 138,11 mmol) se disolvió en MeOH seco (1000 mL). Se añadió ácido sulfúrico (29,4 ml; 552,44 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción bajo argón. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se concentró. El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el intermediario deseado en forma de una sal de sulfato.
- 20 La sal de sulfato (40,6 g, 128,36 mmol) se trató con K₂CO₃ (8,87 g, 64,18 mmol) en H₂O (100 mL). Después de disolver, se formó un precipitado blanquecino. Se añadió más H₂O (100 mL), y el pH se ajustó entre 6 y 7. El sólido blanquecino se filtró, se lavó con H₂O (150 mL), y se secó al vacío para proporcionar el intermediario deseado (17,90 g, 64% de rendimiento). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (250 mL) para proporcionar otros 1,10 g (4% de rendimiento).

4-cloro-2-metilquinazolin-8-carboxilato de metilo

- 30 Una suspensión de 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-carboxilato de metilo (48,97 mmol) y cloruro de benciltrietilamonio (195,99 mmol) en CH₃CN seco (25 mL) se trató con DIEA (9 mL, 6,68 g, 51,68 mmol) y agitado como POCl₃ (40 mL, 65,80 g, 429,14 mmol) se añadió lentamente al frasco. Los contenidos se calentaron hasta 90 °C durante 30 min, se enfriaron hasta -50 °C, y lentamente se vertieron en NaOH acuoso 2 N (400 mL, 1600 mmol) y agua (400 mL) que se enfrió en un baño de acetona/hielo seco (hielo formado en el recipiente). El sólido blanquecino que precipitó se filtró, se lavó con K₂CO₃ acuoso al 10% (100 mL), y la torta resultante se secó al vacío a 35 °C durante 19 h, para proporcionar D en forma de un sólido blanquecino (8,10 g, 36,38 mmol, 74%).

Quinazolincarboxamida azetidina (E)

- 35 Una suspensión de C (17,63 mmol) y sulfato de sodio (52,89 mmol, 3 eq) en CH₃CN (10V) se trató con DIEA (105,77 mmol, 6 eq), y los contenidos se agitaron durante 10 minutos, antes de añadir D (17,63 mmol, 1 eq). Se continuó agitando durante 2-3 horas a 45-60 °C, y MeOH (20 mL) se añadió al recipiente para neutralizar la reacción. Los contenidos se concentraron hasta sequedad, y nuevamente se concentraron en MeOH (3 x 100 mL). El residuo resultante se disolvió en MeOH (20 mL) y se transfirió a un recipiente a presión. Los contenidos del recipiente a presión se concentraron hasta sequedad, antes de la adición de NH₃ 7 N en MeOH (100 mL). Los contenidos se calentaron luego hasta 60 °C, y la agitación se continuó durante 18 horas. En ese tiempo, los contenidos se concentraron en un residuo que se suspendió en EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua. La capa agua se
- 40

extrajo repetidamente con EtOAc hasta que todo el compuesto estaba en la capa orgánica. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante luego se purificó por precipitación en MeOH o mezclas de MeOH/acetona (30–50%).

Metodología analítica

5 La LC/MS analítica se llevó a cabo usando los siguientes tres métodos:

Método A: Se usó una columna Discovery C¹⁸, 5 µm, 3 x 30 mm a una velocidad de flujo de 400 µL/min, bucle de muestra 5 µL, fase móvil: (A) agua con 0,1% de ácido fórmico, fase móvil, (B) metanol con 0,1% de ácido fórmico; los tiempos de retención se dan en minutos. Detalles del método: (I) corre en una bomba Quaternary G1311A (Agilent) con detector de diodos UV/VIS G1315B (Agilent) y detector Finnigan LCQ Duo MS en modo ESI + con detección UV a 254 y 280 nm con un gradiente de 15–95% (B) en un gradiente lineal de 3,2 min (II) mantenido durante 1,4 min a 95% (B) (III) reducción del 95–15% (B) en un gradiente lineal de 0,1 min (IV) mantenido durante 2,3 min al 15% (B).

Método B: Se usó una columna Waters Symmetry C¹⁸, 3,5 µm, 4,6 x 75 mm a una velocidad de flujo de 1 mL /min, bucle de muestra 10 µL, fase móvil (A) es agua con 0,05% de TFA, fase móvil (B) es ACN con 0,05% de TFA; los tiempos de retención se dan en minutos. Detalles del método: (I) corre en una bomba Binary Pump G1312A (Agilent) con detector de diodos UV/Vis G1315B (Agilent) y detector Agilent G1956B (SL) MS en modo ESI + con detección UV a 254 y 280 nm con un gradiente de 20–85% (B) en un gradiente lineal de 10 min (II) mantenido durante 1 min al 85% (B) (III) reducción del 20–85% (B) en un gradiente lineal de 0,2 min (IV) mantenido durante 3,8 min al 20% (B).

Método C: Gradiente: 4,2 min/ flujo: 2 ml/min 99:01 – 0:100 agua + 0,1% (Vol.) TFA; acetonitrilo + 0,1% (Vol.) TFA; 0,0 a 0,2 min: 99:01; 0,2 a 3,8 min: 99:01 → 0:100; 3,8 a 4,2 min: 0:100; columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de largo, 3 mm de diámetro; longitud de onda: 220 nm.

HPLC quiral analítica

Se realizó la HPLC quiral analítica usando una columna ChiralPak AD–H (250 X 4,6 mm) de Daicel Chemical Industries, Ltd. en un sistema Agilent 1100 Series. El método usó un volumen de inyección de 5,0 µL, con una tasa de flujo de 1 mL/min de 100% de metanol durante 15 min a 25 °C, y detección UV a 254 y 280 nm.

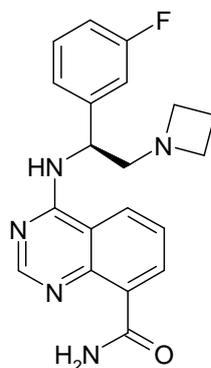
HPLC preparativa

Se realizó la HPLC preparativa usando ya sea una columna Waters Atlantis dC₁₈ OBD™ 10 µM (30 X 250 mm) o una columna Waters Sunfire Prep C₁₈ OBD 10 µM (30 X 250 mm). Las columnas se usaron a una velocidad de flujo de 60 mL/min en un sistema Waters Prep LC 4000 equipado con un bucle de muestra (10 mL) y un detector ISCO UA–6 UV/Vis. La fase móvil se quitó de dos reservorios de solvente que contenían (A) agua y (B) acetonitrilo de grado HPLC. Una corrida preparativa típica usó un gradiente lineal (por ejemplo, 0–60 % de solvente B durante 60 min).

Ejemplos

Los ejemplos de trabajo presentados más abajo pretenden ilustrar las formas de realización particulares de la invención.

Compuestos de ejemplo de acuerdo con la fórmula (II')



Amida del ácido 4–[(S)–2–azetidin–1–il–1–(3–fluorofenil)–etilamino]–quinazolin–8–carboxílico (1)

IC₅₀ p70S6K [nM]: 5,6

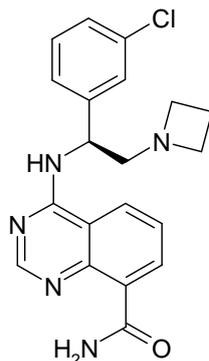
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 70

Akt1 IC₅₀ [nM]: 22

Aurora B IC₅₀ [nM]: 45

Relación de inhibición de Aurora B / p70S6K: 28

- 5 **Ejemplo 1** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-fluoro-fenil)-etanol. LC-MS [366 (M+1)]



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (2)

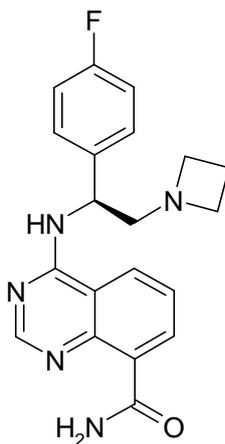
IC₅₀ p70S6K [nM]: 1,1

- 10 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 16

Akt1 IC₅₀ [nM]: 10

Aurora B IC₅₀ [nM]: 47

- 15 **Ejemplo 2** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etanol. LCMS [381,9 (M+1)]. ¹H RMN (DMSO-d₆, ppm) 1,91 (2H), 2,75 (1H), 2,95 (1H), 3,15 (4H), 5,43 (1H), 7,30 (2H), 7,50 (1H), 7,68 (1H), 7,79 (1H), 7,98 (1H), 8,53 (1H), 8,54 (2H), 8,58 (1H), 10,30 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (3)

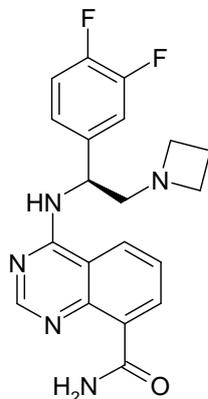
IC₅₀ p70S6K [nM]: 7,8

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 103

- 20 Akt1 IC₅₀ [nM]: 23

Aurora B IC₅₀ [nM]: 41

El Ejemplo 3 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [366,2 (M+1)]. ¹H RMN (DMSO-d₆, ppm) 1,92 (2H), 2,71 (1H), 2,99 (1H), 3,14 (4H), 5,44 (1H), 7,14 (2H), 7,49 (2H), 7,67 (1H), 7,83 (1H), 8,53 (1H), 8,57 (1H), 8,73 (2H), 10,34 (1H).



- 5 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3,4-difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (4)

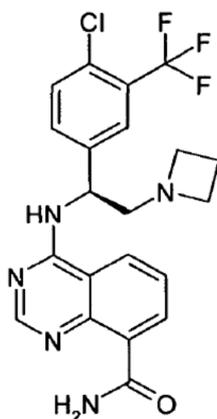
IC₅₀ p70S6K [nM]: 1,2

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 74

Akt1 IC₅₀ [nM]: 4,1

Aurora B IC₅₀ [nM]: 56

- 10 **El Ejemplo 4** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3,4-di-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [384,20 (M+1)]. ¹H RMN (DMSO-d₆, ppm) 1,92 (2H), 2,75 (1H), 2,93 (1H), 3,15 (4H), 5,43 (1H), 7,34 (2H), 7,53 (1H), 7,68 (1H), 7,81 (1H), 8,58 (4H), 10,30 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (5)

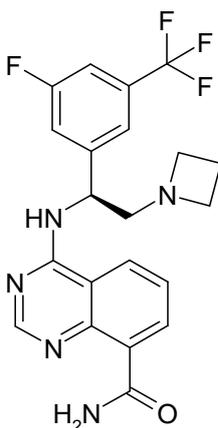
- 15 IC₅₀ p70S6K [nM]: 0,9

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 11

Akt1 IC₅₀ [nM]: 1,4

Aurora B IC₅₀ [nM]: 100

- 20 **El Ejemplo 5** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etanol. LCMS [450,10 (M+1)]. ¹H RMN (DMSO-d₆, ppm) 1,92 (2H), 2,74 (1H), 2,94 (1H), 3,15 (4H), 5,45 (1H), 7,67 (2H), 7,76 (1H), 7,78 (1H), 7,79 (1H), 8,54 (3H), 8,75 (1H), 10,27 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (6)

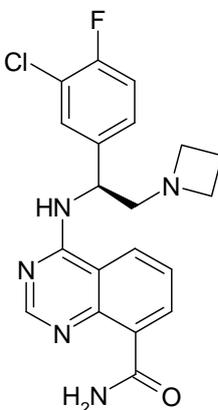
IC₅₀ p70S6K [nM]: 2,3

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 98

5 Akt1 IC₅₀ [nM]: 9,1

Aurora B IC₅₀ [nM]: 270

El Ejemplo 6 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etanol. LCMS [434,20 (M+1)]. ¹H RMN (DMSO-d₆, ppm) 1,92 (2H), 2,73 (1H), 2,93 (1H), 3,19 (4H), 5,51 (1H), 7,51 (1H), 7,70 (2H), 7,82 (1H), 8,54 (3H), 8,73 (1H), 10,27 (1H).



10

Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (7)

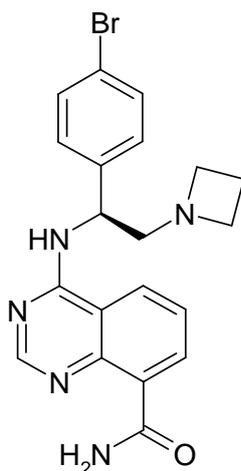
IC₅₀ p70S6K [nM]: 1,3

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 1,3

Akt1 IC₅₀ [nM]: 12

15 Aurora B IC₅₀ [nM]: 58

El Ejemplo 7 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-etanol. LCMS [400,10 (M+1)]. ¹H RMN (DMSO-d₆, ppm) 1,91 (2H), 2,72 (1H), 2,94 (1H), 3,16 (4H), 5,41 (1H), 7,38 (1H), 7,47 (1H), 7,68 (2H), 7,81 (1H), 8,58 (4H), 10,29 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-bromofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (8)

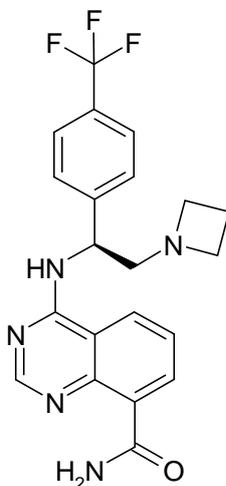
IC₅₀ p70S6K [nM]: 1,6

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 39

5 Akt1 IC₅₀ [nM]: 48

Aurora B IC₅₀ [nM]: 65

El Ejemplo 8 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-bromo-fenil)-etanol. LCMS [427,10 (M+1)].



10 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (9)

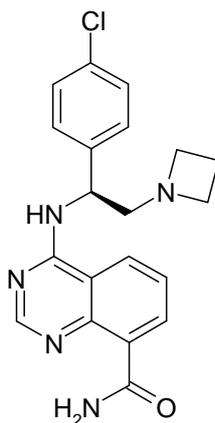
IC₅₀ p70S6K [nM]: 0,8

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 10,0

Akt1 IC₅₀ [nM]: 17

Aurora B IC₅₀ [nM]: 260

15 **El Ejemplo 9** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-trifluorometil-fenil)-etanol. LCMS [416,15 (M+1)].



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (10)

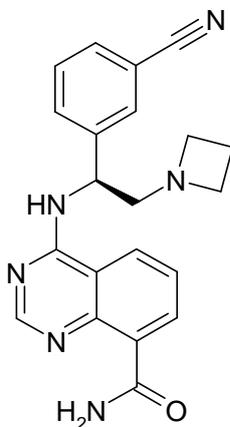
IC₅₀ p70S6K [nM]: 1

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 36

5 Akt1 IC₅₀ [nM]: 21

Aurora B IC₅₀ [nM]: 43

El Ejemplo 10 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-etanol. LCMS [382,20 (M+1)]. ¹H RMN (DMSO-d₆, ppm) 1,91 (2H), 2,71 (1H), 2,96 (1H), 3,15 (4H), 5,40 (1H), 7,36 (2H), 7,46 (2H), 7,67 (1H), 7,79 (1H), 8,51 (1H), 8,57 (1H), 8,62 (2H), 10,30 (1H).



10

Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-cianofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (11)

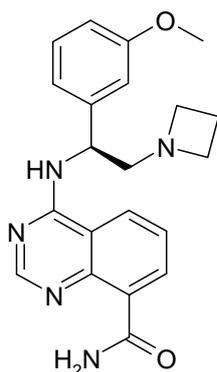
IC₅₀ p70S6K [nM]: 3,3

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 382

Akt1 IC₅₀ [nM]: 270

15 Aurora B IC₅₀ [nM]: 690

El Ejemplo 11 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de 3-((S)-1-amino-2-hidroxi-etil)-benzonitrilo. LCMS [373,20 (M+1)]. ¹H RMN (DMSO-d₆, ppm) 1,9200 (2H), 2,7371 (1H), 2,9724 (1H), 3,1720 (4H), 5,4625 (1H), 7,5225 (1H), 7,7136 (2H), 7,7961 (2H), 7,9454 (1H), 8,5327 (1H), 8,5828 (1H), 8,6154 (1H), 8,7316 (1H), 10,2982 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-íl-1-(3-metoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (12)

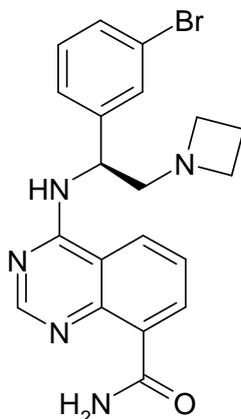
IC₅₀ p70S6K [nM]: 4,4

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 204

5 Akt1 IC₅₀ [nM]: 250

Aurora B IC₅₀ [nM]: 67

El Ejemplo 12 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-metoxi-fenil)-etanol. LCMS [373,20 (M+1)]. ¹H RMN (DMSO-d₆, ppm) 1,92 (2H), 2,69 (1H), 2,98 (1H), 3,16 (4H), 3,72 (3H), 5,44 (1H), 6,81 (1H), 7,03 (2H), 7,23 (1H), 7,66 (1H), 7,83 (1H), 8,52 (2H), 8,67 (2H), 10,34 (1H).



10

Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-íl-1-(3-bromofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (13)

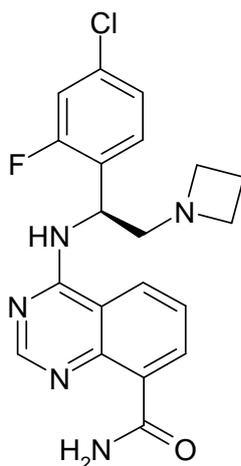
IC₅₀ p70S6K [nM]: 0,3

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 25,0

Akt1 IC₅₀ [nM]: 5

15 Aurora B IC₅₀ [nM]: 17

El Ejemplo 13 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-etanol. LCMS [427,10 (M+1)]. ¹H RMN (DMSO-d₆, ppm) 1,91 (2H), 2,75 (1H), 2,97 (1H), 3,15 (4H), 5,41 (1H), 7,25 (1H), 7,45 (2H), 7,67 (2H), 7,84 (1H), 8,53 (1H), 8,54 (1H), 8,61 (1H), 8,63 (1H), 10,31 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(2-fluoro-4-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (14)

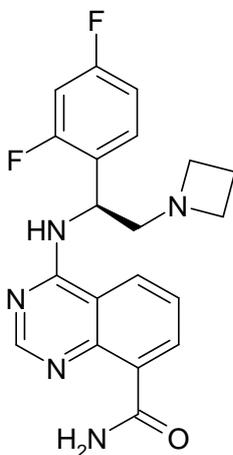
IC₅₀ p70S6K [nM]: 1,1

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 86,0

5 Akt1 IC₅₀ [nM]: 25

Aurora B IC₅₀ [nM]: 69

El Ejemplo 14 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [400,10 (M+1)]. ¹H RMN (DMSO-d₆, ppm) 1,93 (2H), 2,71 (1H), 2,99 (1H), 3,15 (4H), 5,62 (1H), 7,23 (1H), 7,39 (1H), 7,54 (1H), 7,68 (1H), 7,82 (1H), 8,53 (1H), 8,58 (1H), 8,69 (2H), 10,27 (1H).



10

Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(2,4-difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (15)

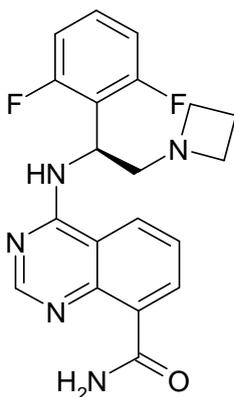
IC₅₀ p70S6K [nM]: 6

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 144

Akt1 IC₅₀ [nM]: 84

15 Aurora B IC₅₀ [nM]: 200

El Ejemplo 15 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(2,4-di-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [384,20 (M+1)]. ¹H RMN (DMSO-d₆, ppm) 1,92 (2H), 2,69 (1H), 2,99 (1H), 3,17 (4H), 5,66 (1H), 7,04 (1H), 7,21 (1H), 7,56 (1H), 7,69 (1H), 7,84 (1H), 8,53 (1H), 8,53 (1H), 8,63 (2H), 10,29 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,6-difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (16)

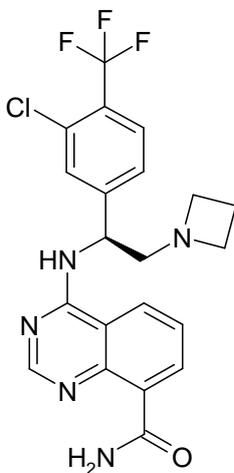
IC₅₀ p70S6K [nM]: 5,4

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 183

5 Akt1 IC₅₀ [nM]: 91

Aurora B IC₅₀ [nM]: 170

El Ejemplo 16 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(2,6-di-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [384,20 (M+1)]. ¹H RMN (DMSO-d₆, ppm) 1,92 (2H), 2,69 (1H), 2,99 (1H), 3,17 (4H), 5,65 (1H), 7,01 (2H), 7,31 (1H), 7,66 (1H), 7,83 (1H), 8,53 (1H), 8,56 (1H), 8,71 (2H), 10,27 (1H).



10

Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (17)

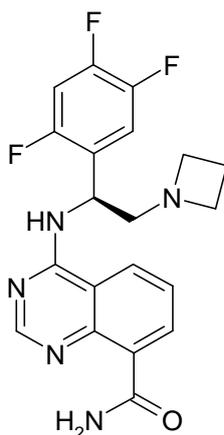
IC₅₀ p70S6K [nM]: 2,3

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 8

Akt1 IC₅₀ [nM]: 3,7

15 Aurora B IC₅₀ [nM]: 130

El Ejemplo 17 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-etanol. LCMS [450,10 (M+1)].



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,4,5-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (18)

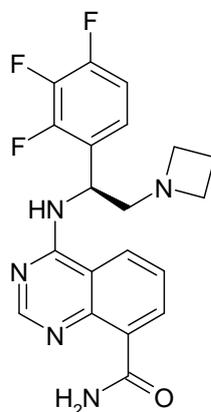
IC₅₀ p70S6K [nM]: 3,8

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 85,0

5 Akt1 IC₅₀ [nM]: 36

Aurora B IC₅₀ [nM]: 220

El Ejemplo 18 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(2,4,5-trifluorofenil)-etanol. LCMS [384,20 (M+1)]. ¹H RMN (DMSO-d₆, ppm) 1,93 (2H), 2,72 (1H), 2,96 (1H), 3,17 (4H), 5,66 (1H), 7,55 (1H), 7,69 (1H), 7,70 (1H), 7,85 (1H), 8,55 (1H), 8,56 (2H), 10,28 (1H).



10

Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,3,4-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (19)

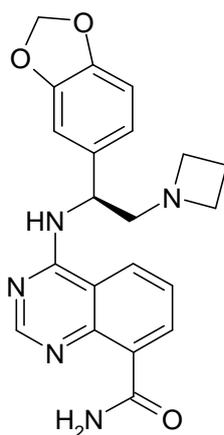
IC₅₀ p70S6K [nM]: 2,1

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 62,0

Akt1 IC₅₀ [nM]: 23

15 Aurora B IC₅₀ [nM]: 360

El Ejemplo 19 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(2,3,4-trifluorofenil)-etanol. LCMS [384,20 (M+1)]. ¹H RMN (DMSO-d₆, ppm) 1,91 (2H), 2,75 (1H), 2,99 (1H), 3,16 (4H), 5,66 (1H), 7,26 (1H), 7,37 (1H), 7,77 (1H), 7,84 (1H), 8,55 (2H), 8,71 (1H), 8,79 (1H), 10,26 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(1-benzo[1,3]dioxol)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (20)

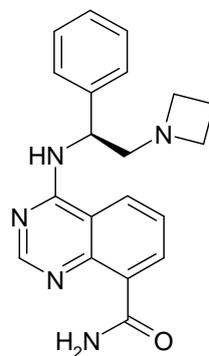
IC₅₀ p70S6K [nM]: 1,7

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 68

5 Akt1 IC₅₀ [nM]: 120

Aurora B IC₅₀ [nM]: 300

El Ejemplo 20 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etanol. LCMS [392,20 (M+1)]. ¹H RMN (DMSO-d₆, ppm) 1,92 (2H), 2,68 (1H), 2,97 (1H), 3,13 (4H), 5,38 (1H), 5,95 (2H), 6,84 (1H), 6,90 (1H), 7,06 (1H), 7,66 (1H), 7,84 (1H), 8,54 (m, 4H), 10,35 (1H).



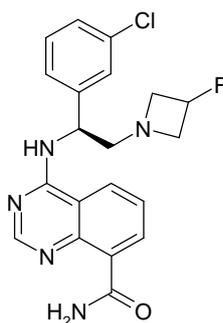
10

Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-fenil-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (21)

IC₅₀ p70S6K [nM]: 11

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 3100

15 **El Ejemplo 21** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-fenil-etanol. LCMS [348,20 (M+1)].



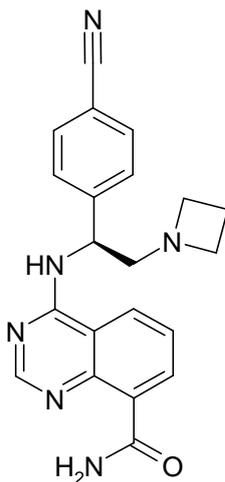
Amida del ácido 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidín-1-il)-1-(3-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (22)

IC₅₀ p70S6K [nM]: 2,4

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 324

Akt1 IC₅₀ [nM]: 72

- 5 **El Ejemplo 22** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etanol y 3-F-azetidina. LCMS [399,9 (M+1)].



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-ciano-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (23)

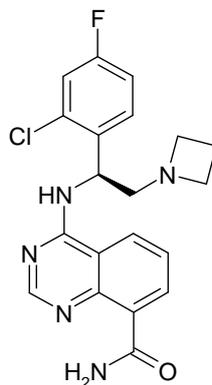
IC₅₀ p70S6K [nM]: 1,3

- 10 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 29

Akt1 IC₅₀ [nM]: 11

Aurora B IC₅₀ [nM]: 150

- El Ejemplo 23** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de 4-((S)-1-amino-2-hidroxi-etil)-benzonitrilo. LCMS [373,20 (M+1)].



- 15

Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (24)

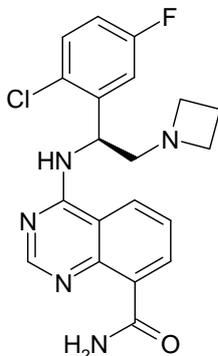
IC₅₀ p70S6K [nM]: 8,7

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 1030

Akt1 IC₅₀ [nM]: 77

Aurora B IC₅₀ [nM]: 107

El Ejemplo 24 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [400,10 (M+1)].



5 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (25)

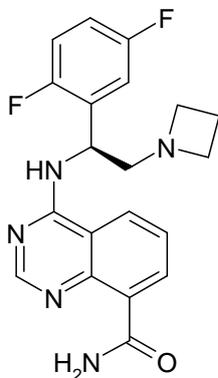
IC₅₀ p70S6K [nM]: 3,1

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 486,0

Akt1 IC₅₀ [nM]: 370

Aurora B IC₅₀ [nM]: 259

10 **El Ejemplo 25** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [400,10 (M+1)].



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,5-di-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (26)

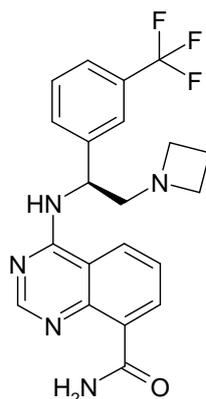
IC₅₀ p70S6K [nM]: 5,3

15 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 359

Akt1 IC₅₀ [nM]: 98

Aurora B IC₅₀ [nM]: 230

El Ejemplo 26 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(2,5-di-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [384,10 (M+1)].



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (27)

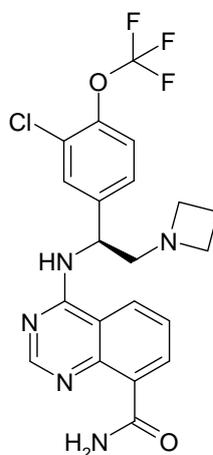
IC₅₀ p70S6K [nM]: 1,4

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 56,0

5 Akt1 IC₅₀ [nM]: 5,6

Aurora B IC₅₀ [nM]: 180

10 **El Ejemplo 27** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-trifluorometil-fenil)-etanol. LCMS [416,10 (M+1)]. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,69 (dd, J = 7,5, 1,4, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 8,3, 1,4, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,6, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 3H), 7,65 – 7,55 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 3,90 (s, 4H), 3,52 (d, J = 37,9, 2H), 2,40 – 2,26 (m, 2H).



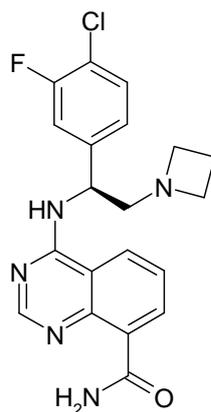
Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (28)

IC₅₀ p70S6K [nM]: 2,4

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 61,0

15 Aurora B IC₅₀ [nM]: 690

El Ejemplo 28 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-etanol. LCMS [466,10 (M+1)].



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (29)

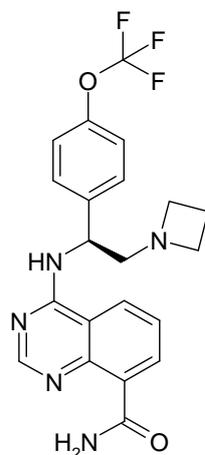
IC₅₀ p70S6K [nM]: 1,6

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 19,0

5 Akt1 IC₅₀ [nM]: 7,7

Aurora B IC₅₀ [nM]: 75

El Ejemplo 29 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etanol. LCMS [466,10 (M+1)].



10 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (30)

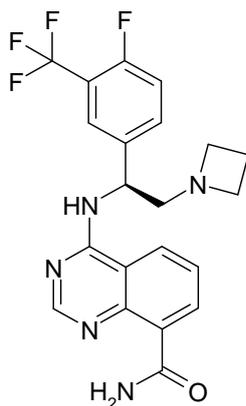
IC₅₀ p70S6K [nM]: 1,7

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 199

Akt1 IC₅₀ [nM]: 187

Aurora B IC₅₀ [nM]: 370

15 **El Ejemplo 30** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanol. LCMS [432,10 (M+1)].



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-yl-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (31)

IC₅₀ p70S6K [nM]: 2,4

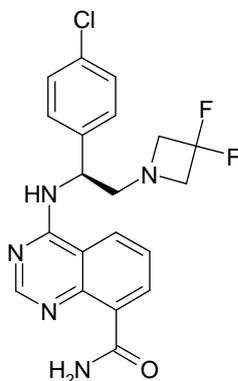
pS6 MDA-MB-468 [nM]: 28

5 Akt1 IC₅₀ [nM]: 7,3

Aurora B IC₅₀ [nM]: 285

El Ejemplo 31 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etanol. LCMS [434,20 (M+1)].

10 ¹H RMN (DMSO-d₆, ppm) 2,33 (2H), 3,78 (2H), 4,02 (3H), 4,42 (1H), 5,93 (1H), 7,54 (1H), 7,56 (1H), 7,72 (1H), 7,86 (1H), 8,57 (3H), 9,07 (1H), 10,14 (2H).



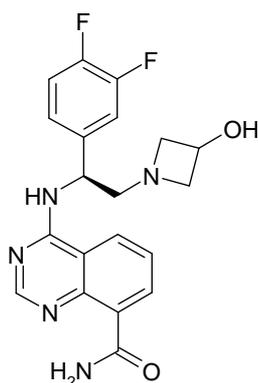
Amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-2-(3,3-difluoro-azetidin-1-yl)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (32)

IC₅₀ p70S6K [nM]: 42

pS6 MDA-MB-468 [uM]: >10

15 Aurora B IC₅₀ [nM]: 340

El Ejemplo 32 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-etanol y 3,3'-di-fluoro azetidina. LCMS [418,10 (M+1)]. ¹H RMN (DMSO-d₆, ppm) 3,10-3,50(6H), 5,50 (1H), 7,40 (2H), 7,7 (1H), 7,80 (1H), 8,75 (5H), 10,20 (1H).

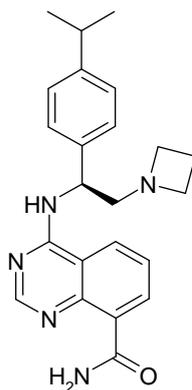


Amida del ácido 4-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-2-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (33)

IC₅₀ p70S6K [nM]: 4,6

Aurora B IC₅₀ [nM]: 210

- 5 **El Ejemplo 33** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3,4-di-fluoro-fenil)-etanol y 3-hidroxiazetidina. LCMS [400,20 (M+1)]. ¹H RMN (MeOH-d₄, ppm) 2,90 (3H), 3,18 (1H), 3,60 (2H), 4,30 (1H), 5,50 (1H), 7,20 (2H), 7,35 (1H), 7,65 (1H), 8,5 (2H), 8,65 (1H).

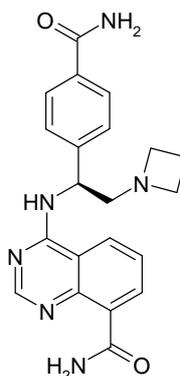


Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-isopropilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (34)

10 IC₅₀ p70S6K [nM]: 0,8

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 63

- El Ejemplo 34** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-isopropil-fenil)-etanol. LCMS [390,20 (M+1)]. ¹H RMN (DMSO-d₆, ppm) 1,16 (6H), 1,90 (2H), 2,69 (1H), 2,81 (1H), 2,86 (1H), 3,14 (4H), 5,42 (1H), 7,18 (2H), 7,35 (2H), 7,66 (1H), 7,82 (1H), 8,52 (1H), 8,56 (1H), 8,67 (2H), 10,35 (1H).



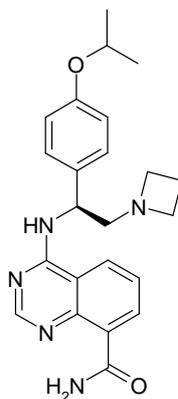
15

Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-carbamoyl-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (35)

IC₅₀ p70S6K [nM]: 8,6

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 577

El Ejemplo 35 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-carbamoilfenil)-etanol. LCMS [391,20 (M+1)].



5

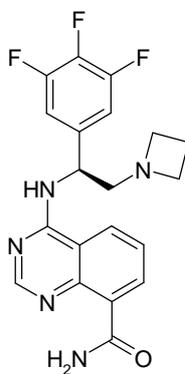
Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-isopropoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (36)

IC₅₀ p70S6K [nM]: 400

pS6 MDA-MB-468 [uM]: >10

El Ejemplo 36 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-isopropoxifenil)-etanol. LCMS [406,20 (M+1)].

10



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3,4,5-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (37)

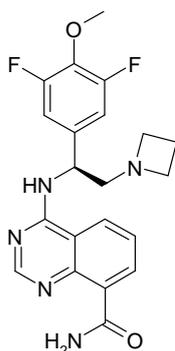
IC₅₀ p70S6K [nM]: 2,8

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 130

15 Akt1 IC₅₀ [nM]: 25

Aurora B IC₅₀ [nM]: 200

El Ejemplo 37 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3,4,5-trifluorofenil)-etanol. LCMS [402,20 (M+1)].



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (38)

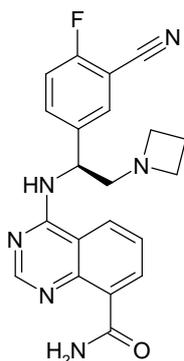
IC₅₀ p70S6K [nM]: 1,8

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 113

5 Akt1 IC₅₀ [nM]: 140

Aurora B IC₅₀ [nM]: 280

El Ejemplo 38 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-etanol. LCMS [414,20 (M+1)].



10 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-ciano-4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (39)

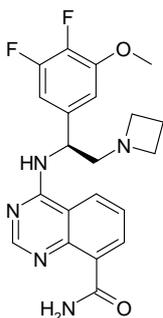
IC₅₀ p70S6K [nM]: 3,3

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 246

Akt1 IC₅₀ [nM]: 83

Aurora B IC₅₀ [nM]: 650

15 **El Ejemplo 39** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-ciano-4-fluorofenil)-etanol. LCMS [391,20 (M+1)].



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (40)

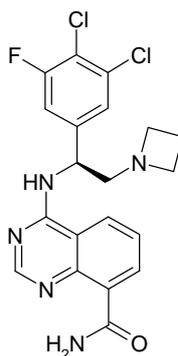
IC₅₀ p70S6K [nM]: 130

pS6 MDA-MB-468 [uM]: >10

Akt1 IC₅₀ [uM]: >1

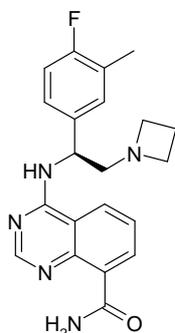
5 Aurora B IC₅₀ [uM]: >1

El Ejemplo 40 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-etanol. LCMS [414,25 (M+1)].



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3-fluoro-4,5-diclorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (41)

10 **El Ejemplo 41** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-fluoro-4,5-diclorofenil)-etanol. LCMS [434,20 (M+1)].



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-fluoro-3-metilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (42)

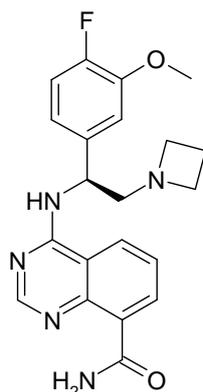
IC₅₀ p70S6K [nM]: 1,6

15 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 32

Akt1 IC₅₀ [nM]: 23

Aurora B IC₅₀ [nM]: 120

20 **El Ejemplo 42** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-metilfenil)etanol. LCMS [380,2 (M+1)]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,33 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 11,3, 4,4 Hz, 2H), 8,59 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,80 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 – 7,24 (m, 2H), 7,13 – 7,00 (m, 1H), 5,42 (dd, J = 13,8, 8,8 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 2,99 (dd, J = 11,8, 9,3 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 11,9, 5,4 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,92 (p, J = 6,9 Hz, 2H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-yl-1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (43)

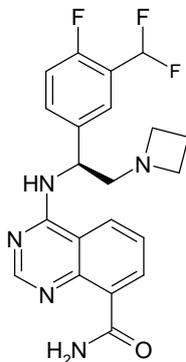
IC₅₀ p70S6K [nM]: 4

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 484

5 Akt1 IC₅₀ [nM]: 21

Aurora B IC₅₀ [nM]: 69

El Ejemplo 43 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)etanol. LCMS [396,2 (M+1)]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,32 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,70 – 8,50 (m, 4H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,45 (dd, J = 13,9, 8,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,15 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 3,05 – 2,93 (m, 1H), 2,72 (dd, J = 11,9, 5,2 Hz, 1H), 1,91 (p, J = 6,9 Hz, 2H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-yl-1-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (44)

IC₅₀ p70S6K [nM]: 1,7

15 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 41

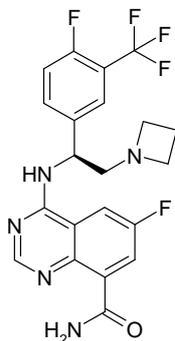
Akt1 IC₅₀ [nM]: 7,3

Aurora B IC₅₀ [nM]: 75

El Ejemplo 44 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)etanol. LCMS [416,2 (M+1)]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,28 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,70 – 8,49 (m, 2H), 7,89 – 7,64 (m, 3H), 7,34 (dd, J = 11,1, 7,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,60 – 2,72 (m, 9H), 1,97 (s, 2H).

20

Ejemplo de referencia 45



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-yl-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-6-fluoro-quinazolin-8-carboxílico (45)

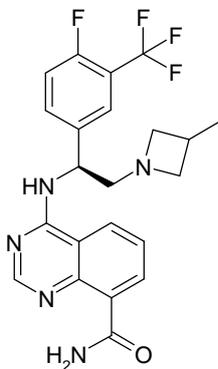
5 IC₅₀ p70S6K [nM]: 1,5

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 33

Akt1 IC₅₀ [nM]: 5,9

Aurora B IC₅₀ [nM]: 290

10 El Ejemplo de referencia 45 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanol y usando el derivado de 6-fluoro de D. LCMS [452,2 (M+1)]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,24 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,58 – 8,48 (m, 2H), 8,33 (dd, J = 9,6, 2,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 1H), 7,56 – 7,37 (m, 1H), 5,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 14,9, 7,1 Hz, 4H), 3,06 – 2,90 (m, 1H), 2,79 (dd, J = 11,7, 5,9 Hz, 1H), 1,92 (p, J = 6,9 Hz, 2H).



15 Amida del ácido 4-[(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-(3-metil-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (46)

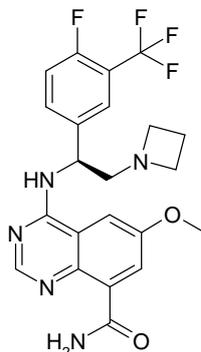
IC₅₀ p70S6K [nM]: 4,9

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 427

Akt1 IC₅₀ [nM]: 7,5

20 Aurora B IC₅₀ [nM]: 390

25 El Ejemplo 46 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanol y usando 3-metilazetidina. LCMS [448,2 (M+1)]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,26 (s, 1H), 8,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 15,9, 7,8 Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,94 – 7,86 (m, 1H), 7,86 – 7,75 (m, 2H), 7,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 1H), 5,49 (dd, J = 14,1, 8,0 Hz, 1H), 3,48 – 3,35 (m, 2H), 3,07 – 2,94 (m, 1H), 2,87 – 2,70 (m, 2H), 2,39 (tt, J = 16,8, 8,5 Hz, 1H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 47

Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-6-metoxi-quinazolin-8-carboxílico (47)

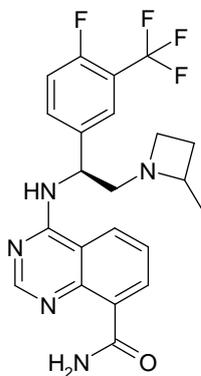
5 IC₅₀ p70S6K [nM]: 2,2

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 27

Akt1 IC₅₀ [nM]: 1,5

Aurora B IC₅₀ [nM]: 200

10 El Ejemplo de referencia 47 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanol y usando el derivado de 6-metoxi de D. LCMS [464,2 (M+1)]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,34 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,94 – 7,77 (m, 3H), 7,54 – 7,41 (m, 1H), 5,51 (dd, J = 14,4, 8,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,20 (dq, J = 17,2, 6,8 Hz, 5H), 3,02 (dd, J = 11,9, 8,8 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 11,9, 6,1 Hz, 1H), 1,94 (p, J = 6,9 Hz, 2H).



15 Amida del ácido 4-[(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-(2-metil-azetidín-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (48)

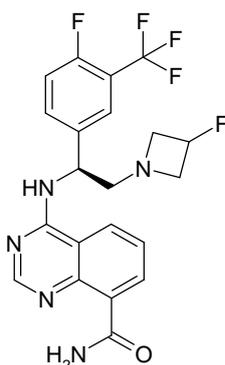
IC₅₀ p70S6K [nM]: 3

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 391

Akt1 IC₅₀ [nM]: 11

20 Aurora B IC₅₀ [nM]: 120

25 **El Ejemplo 48** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanol y usando 2-metilazetidina. LCMS [448,2 (M+1)]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,26 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 29,4, 7,8 Hz, 1H), 8,60 (ddd, J = 8,7, 7,9, 1,7 Hz, 2H), 8,55 (s, 1H), 7,93 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,89 – 7,75 (m, 2H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,53 – 7,40 (m, 1H), 5,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,25 – 3,06 (m, 2H), 3,03 – 2,61 (m, 3H), 2,08 – 1,91 (m, 1H), 1,62 (dd, J = 15,8, 8,6 Hz, 1H), 1,07 (dd, J = 47,8, 6,0 Hz, 3H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-il)-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (49)

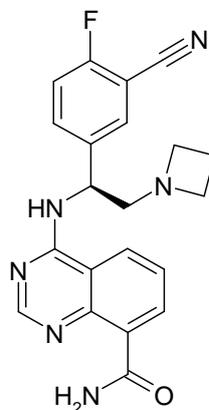
IC₅₀ p70S6K [nM]: 5

5 pS6 MDA-MB-468 [nM]: 116

Akt1 IC₅₀ [nM]: 16

Aurora B IC₅₀ [nM]: 540

10 **El Ejemplo 49** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanol y usando 3-fluoroazetidina. LCMS [452,2 (M+1)]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,26 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,68 – 8,50 (m, 3H), 7,97 – 7,89 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 – 7,41 (m, 1H), 5,54 (dd, J = 14,0, 8,5 Hz, 1H), 5,24 – 4,99 (m, 1H), 3,58 (ddd, J = 24,2, 15,2, 6,9 Hz, 2H), 3,25 (dd, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 3,23 – 3,16 (m, 1H), 3,11 (dd, J = 11,9, 9,2 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H).



15 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (50)

IC₅₀ p70S6K [nM]: 3,3

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 246

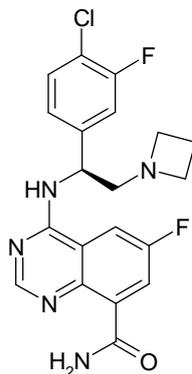
Akt1 IC₅₀ [nM]: 83

Aurora B IC₅₀ [nM]: 650

20 **El Ejemplo 50** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-5-(1-amino-2-hidroxietil)-2-fluorobenzonitrilo. LCMS [391,2 (M+1)]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,27 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,64 – 8,57 (m, 2H), 8,53 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 6,2, 2,2 Hz, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 1H), 7,80 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (td, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 5,51 – 5,35 (m, 1H), 3,25 – 3,08 (m, 4H), 2,95 (dt, J = 16,3, 8,1 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 11,9, 6,2 Hz, 1H), 1,92 (p, J = 7,0 Hz, 2H).

25

Ejemplo de referencia 51



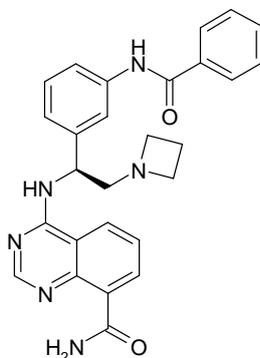
Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etilamino]-6-fluoro-quinazolin-8-carboxílico (51)

5 IC₅₀ p70S6K [nM]: 1

pS6 MDA-MB-468 [nM]: 64

Aurora B IC₅₀ [nM]: 54

10 El Ejemplo de referencia 51 se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)etanol y usando el derivado de 6-fluoro del compuesto D. LCMS [418,2 (M+1)]. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 9,4, 2,8 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 10,2, 1,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,63 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 2H), 3,55 (s, 4H), 3,13 (s, 1H), 2,28 – 2,09 (m, 2H).

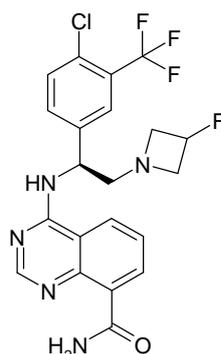


Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-benzoilamino-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (52)

15 IC₅₀ p70S6K [nM]: 440

Aurora B IC₅₀ [uM]: >10

20 **El Ejemplo 52** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-N-(4-(1-amino-2-hidroxietil)fenil)benzamida. LCMS [467,2 (M+1)]. ¹H RMN (500 MHz, cd₃od) δ 8,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 – 7,45 (m, 5H), 5,86 (s, 1H), 3,91 (s, 5H), 3,55 (d, J = 48,2 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-il)-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (53)

5 **El Ejemplo 53** se preparó de acuerdo con la síntesis general de A-E partiendo de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)etanol y usando 3-fluoroazetidina. LCMS [468,2 (M+1)].

Actividad biológica

Ensayo enzimático p70S6K

10 Se diluyeron compuestos inhibidores de p70S6K y se plaquearon en placas de 96 pozos. Una mezcla de reacción incluyendo los siguientes componentes se añadió luego a la placa con compuesto para iniciar la reacción enzimática; P70S6K (3 nM, mutante de T412E, Millipore) se mezcló con 24 μ M de ATP en un tampón de ensayo con 100 mM de Hepes (pH 7,5), 5 mM de $MgCl_2$, 1 mM de DTT, 0,015% de Brij y 1 μ M de sustrato peptídico FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH (derivado de la secuencia proteica ribosomal S6, FITC = isotiocianato de fluoresceína, AHA = ácido 6-aminohexanoico). La reacción se incubó durante 90 min a 25 °C, antes de la adición de 10 mM de EDTA para detener la reacción. La proporción de sustrato y producto (fosforilado) peptídico se analizó en un Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, usando una presión de -1,4 psi y voltajes corriente arriba y corriente abajo de -3000 y -700, respectivamente. Los picos de producto se resolvieron antes de los picos del sustrato en los cromatogramas resultantes.

15 Para evaluar el potencial de inhibición de los compuestos, se determinaron los valores de IC_{50} , tal como se muestra en la sección de síntesis químicas anterior.

20 Ensayo de actividad celular

Se cultivaron células MDA-MB-468 en DMEM que contenía glutamina suplementada con 10% de suero bovino fetal (FBS) y 1X antibióticos. Las células se mantuvieron por división 1:3 dos veces por semana.

25 Para el ensayo, las células se plaquearon la tarde anterior a una densidad de 4000 células por cavidad en placas de 384 pozos revestidos con poliD lisina. Las células se incubaron durante la noche (16 a 20 horas) en medio de crecimiento. Los compuestos con una concentración apropiada se añadieron a los pozos y se incubaron durante 2 h. Los controles incluían: i) no primario, ii) isotipo de conejo, iii) yoduro de propidio (rojo) solo y iv) anticuerpo anti-fosfo-S6 solo (sólo verde). Las células se fijaron luego en 4% de paraformaldehído durante 15 - 20 minutos a temperatura ambiente, luego se lavaron 3 x 80 μ l con PBS.

30 Se añadieron 50 μ l de suero de cabra normal al 10% (NGS) con 0,2% de Triton X 100 en PBS y se incubaron durante 30 a 60 minutos a temperatura ambiente. Se diluyó el anticuerpo anti-fosfo-S6 1:800 2% con NGS en 0,2% de Triton X-100 y se añadieron 30 μ l a los pozos apropiados. Los pozos se incubaron durante la noche a 4 grados Celsius.

35 Luego se lavaron los pozos con 3 x 80 μ l de PBS. El anticuerpo con rótulo secundario verde fluorescente (Alexa Fluor® 488 F(ab')₂ fragmento de cabra anti-conejo IgG (H+L)), se diluyó 1:1500 en 2% de NGS con 0,2% de Triton X-100, y se añadieron 30 μ l a los pozos apropiados que luego se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 60 minutos. Luego se lavaron con 4 x 80 μ l de PBS. Se diluyó el yoduro de propidio (detención 1,5 mM) 1:1000 en PBS, y se añadieron 50 μ l a los pozos apropiados y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. El yoduro de propidio no se lavó. Las placas se leyeron en el Acumen Explorer.

40 Se determinaron poblaciones celulares rojas y verdes usando controles. Luego se contó la cantidad de células verdes (pS6) y la cantidad total de células (rojas) y se calculó el porcentaje de células verdes. Los datos de células positivas en % se representan en una escala de log respecto de la concentración de compuestos y los valores de IC_{50} se calcularon a partir de las curvas de dosis-respuesta.

ES 2 594 404 T3

Ensayo de Aurora B quinasa

5 Para medir la actividad inhibidora de los inhibidores de Aurora B en el Caliper Life Sciences LC3000, un instrumento de manipulación de líquido TTP Mosquito se usó para colocar 0,25 ul de la concentración apropiada de inhibidor en 100% de DMSO (para el cálculo de una curva de dosis–respuesta) en cada cavidad de una placa de 384 pozos. A esta reacción, se añadieron componentes hasta un volumen final de 25 ul:

0,1 ng/ul de GST–Aurora B (1–344 aminoácidos) (Carna Biosciences 05–102. Fusión GST N–terminal con INCEP con rótulo tag, número de acceso Q96GD4).

10 uM de ATP (Fluka, 02055)

1 mM de DTT (Sigma, D0632)

10 1 mM de MgCl₂ (Sigma, M1028)

1 uM de sustrato peptídico (secuencia FITC–LRRASLG–(CONH₂), sintetizado por Tufts Peptide Synthesis Service.

100 mM de HEPES pH 7,5 (Calbiochem, 391338)

0,015% de Brij–35 (Sigma, B4184)

15 La reacción se incubó durante 90 min a 25 °C, y luego se detuvo por adición de 70 ul de tampón de detención (100 mM de HEPES pH 7,5, 0,015% de Brij–35, 10 mM de EDTA (Sigma, E7889)).

20 La placa se leyó en un Caliper LC 3000 en un formato de ensayo de desplazamiento de movilidad Off–Chip, usando los siguientes parámetros para un 12–sipper chip: presión de control –1,8 psi, voltaje corriente arriba –2700, voltaje corriente abajo –1000. Estas condiciones causaron que el sustrato no fosforilado y el producto peptídico fosforilado se resolvieran como picos separados, lo que permitió una medición directa del porcentaje de conversión del sustrato en producto. El porcentaje de conversión se representó respecto de la concentración de inhibidor para producir una curva sigmoidal de dosis–respuesta, de la cual se calculó una IC₅₀ usando XLFit para Microsoft Excel.

Ensayo de AKT/PKB quinasa

25 A fin de medir la inhibición de de AKT en el Caliper Life Sciences LC3000, se usó un instrumento de manipulación de líquido TTP Mosquito para colocar 125 nl de la concentración apropiada de inhibidor en 100% de DMSO (para un cálculo de la curva de dosis–respuesta) en cada cavidad de una placa de 384 pozos. A esta reacción, se añadieron componentes hasta un volumen final de 12,5 ul:

0,1 ng/ul de His–AKT (longitud total) (Invitrogen, Parte # P2999, Lote # 641228C)

160 uM de ATP (Fluka, 02055)

1 mM de DTT (Sigma, D0632)

30 1 mM de MgCl₂ (Sigma, M1028)

1 uM de sustrato peptídico (secuencia FITC–AHA–GRPRTSSFAEG–NH₂), sintetizado por Tufts Peptide Synthesis service.

100 mM de HEPES pH 7,5 (Calbiochem, 391338)

0,015 % de Brij–35 (Sigma, B4184)

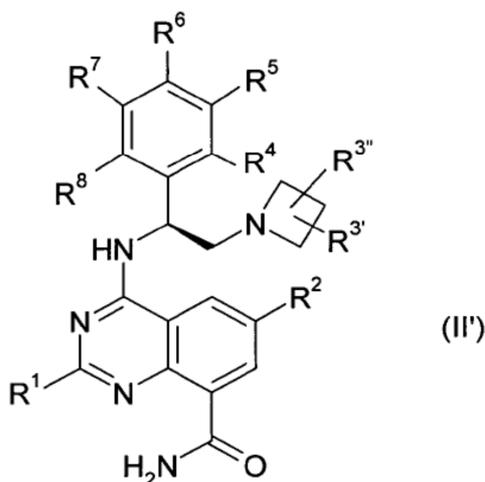
35 La reacción se incubó durante 90 min a 25 °C, y luego se detuvo por adición de 70 ul de tampón de detención (100 mM de HEPES pH 7,5, 0,015% de Brij–35, 10 mM de EDTA (Sigma, E7889)).

La placa se leyó en un Caliper LC 3000 en un formato de ensayo de desplazamiento de movilidad Off–Chip, usando los siguientes parámetros para un 12–sipper chip: presión de control –2,3 psi, voltaje corriente arriba –500, voltaje corriente abajo –3000.

40 Estas condiciones causaron que el sustrato no fosforilado y el producto peptídico fosforilado se resolvieran como picos separados, lo que permitió una medición directa del porcentaje de conversión del sustrato en producto. El porcentaje de conversión se representó respecto de la concentración de inhibidor para producir una curva sigmoidal de dosis–respuesta, de la cual se calculó una IC₅₀.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (II')



5 y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde:

R^1 , R^2 son H;

R^3 , $R^{3''}$ son de modo independiente H, LA o Hal,

10 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 son, de modo independiente, H, Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH_2 , $NH(LA)$, $N(LA)_2$, NO_2 , CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), $CONH_2$, $CONH(LA)$, $CON(LA)_2$, $NHCO(LA)$, $NHCONH(LA)$, $NHCONH_2$, $NHSO_2(LA)$, $CO(LA)$, SO_2NH_2 , $SO_2(LA)$ o SO_2Hal ,

R^5 , R^6 pueden formar, junto con el grupo de fenilo al que están unidos, un sistema de anillos bicíclicos de 9 ó 10 miembros, en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono no fenilo pueden estar reemplazados, de modo independiente, por NH, O o S, en donde el ciclo formado por R^5 y R^6 puede no estar sustituido o puede estar mono- o disustituido con Hal o LA,

15 Uno de R^5 , R^6 , R^7 puede ser Ar1, O(Ar1), $NH(Ar1)$, $CONH(Ar1)$, $NHCO(Ar1)$, $NHCONH(Ar1)$, $NHSO_2(Ar1)$, $CO(Ar1)$ o $SO_2(Ar1)$,

mientras que los otros dos de R^5 , R^6 , R^7 no son Ar1, O(Ar1), $NH(Ar1)$, $CONH(Ar1)$, $NHCO(Ar1)$, $NHCONH(Ar1)$, $NHSO_2(Ar1)$, $CO(Ar1)$ o $SO_2(Ar1)$,

20 Ar1 es un homo- o heterociclo aromático monocíclico que tiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N, O y/o S y 5 ó 6 átomos del esqueleto, que puede no estar sustituido o, de modo independiente entre sí, puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH_2 , $NH(LA)$, $N(LA)_2$, NO_2 , CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), $CONH_2$, $CONH(LA)$, $CON(LA)_2$, $NHCO(LA)$, CHO, $CO(LA)$, SO_2NH_2 , $SO_2(LA)$ y/o SO_2Hal ,

LA es alquilo lineal no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, en donde 1, 2 ó 3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, y

25 Hal es F, Cl o Br.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que conforma la fórmula (II') o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde los residuos no designados con mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula (II'), pero en donde

30 en la subfórmula 1

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, OH, LA, O(LA), CN, $C(Hal)_3$, $OC(Hal)_3$,

en la subfórmula 2

$R^3, R^{3''}$ son, de modo independiente, H, OH o F,

en la subfórmula 3

R^4, R^8 son, de modo independiente, H, F o Cl,

5 en la subfórmula 4

R^5, R^7 son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, CN, metoxi o CF_3 ,

en la subfórmula 5

10 R^5, R^6 forman, junto con el grupo fenilo al que están unidos, benzo-1,2-dioxolilo, del cual el átomo de carbono que une en puente a los dos átomos de oxígeno puede no estar sustituido o puede estar mono- o disustituido con F o metilo,

en la subfórmula 6

R^6 es H, F, Cl o CF_3 ,

en la subfórmula 7

R^5, R^6 son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, metilo, CHF_2 o CF_3 ,

15 en la subfórmula 8

$R^1, R^2, R^3, R^{3''}, R^4, R^7, R^8$ son H,

en la subfórmula 9

$R^1, R^2, R^3, R^{3''}, R^4, R^7, R^8$ son H,

R^5, R^6 son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, metilo, CHF_2 o CF_3 ,

20 en la subfórmula 10

$R^1, R^2, R^3, R^{3''}, R^4, R^8$ son H,

R^5 es Br, metilo, CHF_2 o CF_3 ,

R^6 es F, Cl o CF_3 ,

R^7 es H o F,

25 en la subfórmula 11

R^1, R^2, R^4, R^8 son H,

R^3 es F o metilo,

$R^{3''}$ es H,

R^5 es Br, metilo, CHF_2 o CF_3 ,

30 R^6 es F, Cl o CF_3 ,

R^7 es H o F.

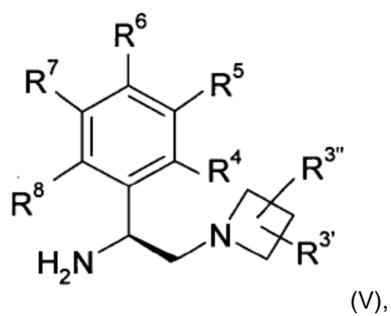
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

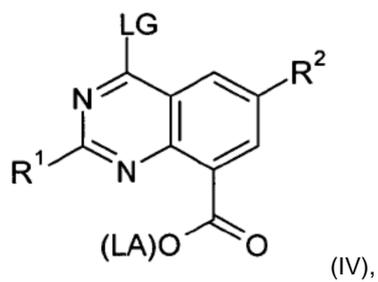
35 amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3,4-difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 5 amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(4-bromofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(4-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(4-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-cianofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 10 amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-metoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-bromofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(2-fluoro-4-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(2,4-difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(2,6-difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 15 amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(2,4,5-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(2,3,4-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(1-benzo[1,3]dioxol)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-fenil-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 20 amida del ácido 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-il)-1-(3-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(4-ciano-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(2,5-di-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 25 amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 30 amida del ácido 4-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(4-isopropilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(4-carbamoilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(4-isopropoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3,4,5-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

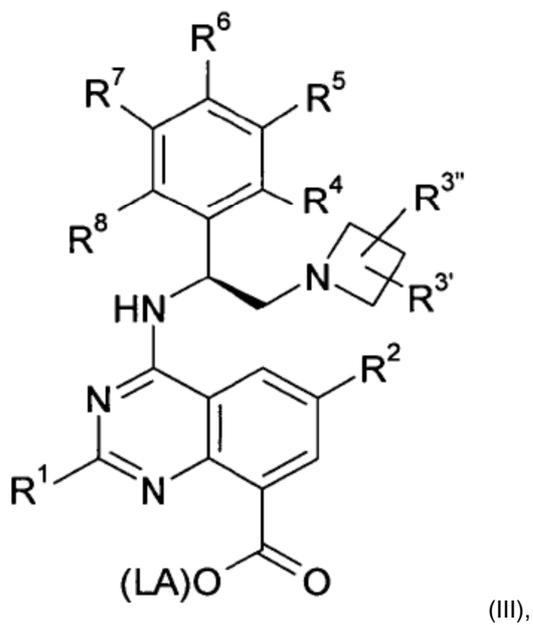
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-ciano-4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-fluoro-4,5-diclorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 5 amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-(3-metil-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-(2-metil-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 10 amida del ácido 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-il)-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(4-benzoilamino-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- amida del ácido 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-il)-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;
- 15 y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, como ingrediente activo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 20 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para usar como un medicamento.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.
- 25 7. El compuesto para uso de la reivindicación 6 y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde la enfermedad proliferativa es cáncer
8. El compuesto para uso de la reivindicación 7 y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, en donde el cáncer es seleccionado del grupo que consiste de cáncer de cerebro, de pulmón, de colon, epidermoide, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovario, de próstata, colorrectal, uterino, rectal, esofágico, testicular, ginecológico, o de tiroides, o melanoma, malignidades hematológicas tales como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de
- 30 células mieloides, glioma, sarcoma de Kaposi.
- 35 9. Conjunto (kit) que consiste en envases separados de
- a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y
- 40 b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.
10. Proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (II'), en donde LG es un grupo saliente, y los demás sustituyentes tienen el significado como se define para la fórmula (II') en la reivindicación 1,
- en donde un compuesto de la fórmula (V)



se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (IV)



para obtener un compuesto de éster carboxílico de la fórmula (III),

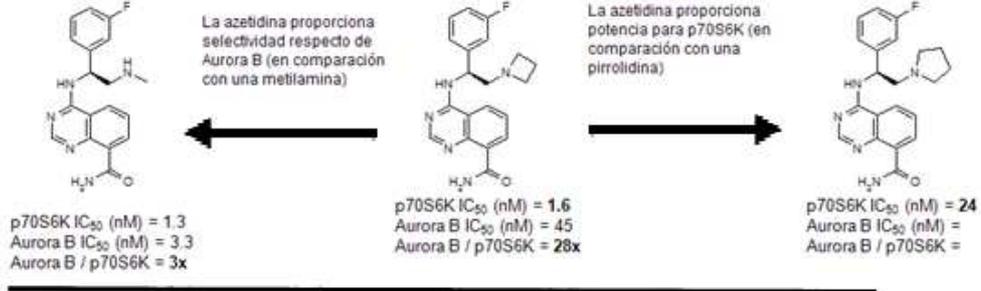


5

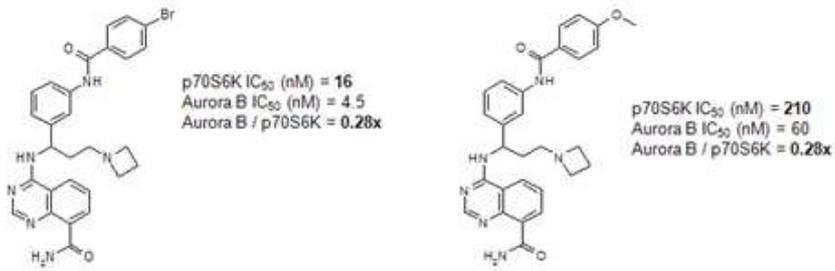
que luego se convierte en un compuesto de carboxamida de la fórmula (II').

Fig.1

Panel A



Panel B



Los compuestos con etilazetidina no son potentes contra p70S6K y son selectivos para Aurora B.