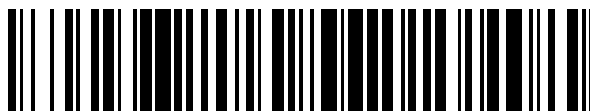


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 829**

51 Int. Cl.:

C07F 9/60 (2006.01)

C07F 9/6512 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.08.2010 PCT/CN2010/001293**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2011 WO11029265**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2010 E 10814867 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2479174**

54 Título: **Derivados 6-amino quinazolinoo 3-ciano quinolina, métodos de preparación y usos farmacéuticos de los mismos**

30 Prioridad:

14.09.2009 CN 200910195823

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.12.2017

73 Titular/es:

**JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (50.0%)
No. 145 Renmin East Road, Xipu District
Lianyungang, Jiangsu 222002, CN y
SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO.
LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**TANG, PENG CHO;
LI, XIN;
WANG, BIN;
WANG, JUN y
CHEN, LIJUN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 647 829 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados 6-amino quinazolina o 3-ciano quinolina, métodos de preparación y usos farmacéuticos de los mismos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados 6-amino quinazolina o 3-ciano quinolinas novedosas, los métodos de preparación de los mismos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos derivados y uso de dichos derivados como agentes terapéuticos, particularmente como inhibidores de proteína quinasa.

10

Antecedente de la invención

15

La transducción de señal es un mecanismo fundamental por el cual se transmiten los estímulos extracelulares al interior de las células. Estas señales regulan una amplia variedad de respuestas físicas en la célula que incluyen proliferación, diferenciación y apoptosis. Muchos de estos procesos de transducción de señal utilizan procesos de fosforilación reversibles de proteínas que implican proteína quinasa y fosfatasa específicas.

20

Existen dos clases de proteínas quinasas (PK): las proteínas tirosinas quinasas (PTK) y las serina-treonina quinasas (STK). Las PTK pueden fosforilar residuos tirosina en una proteína. Las STK pueden fosforilar residuos serina y/o treonina. Las tirosinas quinasas se pueden dividir en el tipo receptor (tirosina quinasa receptora, RTK) o el tipo no-receptor (tirosina quinasa no receptora). Ahora aproximadamente se han identificado 90 tirosina quinasas en el genoma humano, de las cuales aproximadamente 60 pertenecen al tipo receptor y aproximadamente 30 pertenecen al tipo de no receptor.

25

30

La familia de tirosina quinasas receptoras (RTK) incluye: (1) la familia EGF de tirosina quinasas receptoras tal como EGFR, HER-2, HER-3 y HER-4; (2) la familia de insulina de tirosina quinasas receptoras tal como el receptor de insulina (IR) y el receptor de factor I de crecimiento similar a insulina (IGF-IR) y el receptor relacionado con insulina (IRR); (3) la familia de tirosina quinasas receptoras clase III tal como las tirosinas quinasas receptoras del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la tirosina quinasa SCF receptoras del factor de células madre (conocida comúnmente como c-Kit), la tirosina quinasa receptora de tirosina quinasa 3 relacionada con fms (Flt3) y la tirosina quinasa de receptor 1 del factor de estimulación de colonias (CSF-1R) y similares. De otra forma, el receptor de factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR) c-Met y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) pertenecen a la familia RTK. Cumplen una función crítica en el control del crecimiento y diferenciación celular y son mediadores claves de señales celulares que conducen a la producción de citoquinas tal como los factores de crecimiento (Schlessinger y Ullrich, Neuron 1992, 9, 383).

35

40

45

El EGFR (ErbB, HER) cumple una función crítica en el control del crecimiento y proliferación celular. Estos RTK consisten en un dominio de unión de ligando glicosilado extracelular, un dominio de transmembrana y un dominio catalítico del citoplasma intracelular. La actividad enzimática de las tirosinas quinasas receptoras se pueden estimular mediante homodimerización mediada por ligando o heterodimerización. La dimerización resulta en fosforilación de residuos tirosina en receptores en dominio catalítico, produce un sitio de unión futuro. Esto esta seguido por la activación de rutas de señalización intracelulares, tal como aquellas que implican los microtúbulos asociados a la proteína quinasa (quinasa MAP) y la fosfatidilinositol 3-quinasa (quinasa PI3). La activación de estas rutas se ha mostrado que conduce a la proliferación celular y a la inhibición de apoptosis. Se ha identificado que dicha forma mutada y sobre expresada de tirosina quinasas, como EGFR, HER-2, están presentes en una gran proporción de cánceres humanos comunes tal como el cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de esófago, cáncer de ovario y cáncer pancreático y similares. Se confirma la prevalencia y relevancia de la tirosina quinasas en la oncogenia y crecimiento del cáncer.

50

55

60

Como la familia de tirosinas quinasas receptoras clase III, el grupo de receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), que incluye tirosinas quinasas 3 similares a c-Kit y Fm (FLT-3), tiene procesos estructura y activación iguales aquellos de la familia EGFR. Transmiten señales a través de dimerización, posteriormente regulan respuestas físicas en proliferación celular, diferenciación, motilidad y crecimiento vascular. Por lo tanto, los integrantes de esta familia están estrechamente relacionados con el inicio y desarrollo del cáncer. El patrón de expresión de c-Kit se ha estudiado, por ejemplo, en un panel de diferentes tumores sólidos primarios. Se puede encontrar una alta expresión de c-Kit inter alia en carcinoma bronquial microcítico, neoplasias intraepiteliales testiculares, melanomas, carcinoma de mama, neuroblastomas, especialmente en tumores estromales gastrointestinales (GIST) [véase Weber et al., J. Clin. Oncol. 22(14S), 9642 (2004)]. La mayor parte (50 a 80%) de GIST ocurre a través de mutaciones del gen de c-Kit. Las mutaciones pueden hacer que el c-Kit tenga continuación de activación de tirosina quinasas receptoras, que conducen a un alto índice de división celular y posiblemente inestabilidad genómica. De esta manera se induce cáncer.

65

Otro elemento importante de las tirosinas quinasas receptoras es el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEG-FR). El VEGFR está cercanamente implicado con la angiogenia. El VEGF puede activar rutas de señalización relacionadas para promover la angiogenia mediante la unión con el VEGFR. Reciente evidencia indica que el VEGF puede inducir proliferación de celular endotelial y la migración que posteriormente conduce a la formación de tubos capilares que promueven la formación de la red vascular inmadura, hiperpermeable, que nutre el crecimiento de

5 cáncer. Adicionalmente a su actividad antigénica, el VEGFR y VEGF pueden promover el crecimiento tumoral directamente mediante efectos pro-supervivencia en células tumorales. Se observa que el VEGFR está altamente expresado en una diversidad de tumores malignos sólidos, tal como carcinomas de pulmón, carcinomas de mama, carcinoma de ovario, cáncer pancreático y melanoma. Por lo tanto, se puede inhibir el desarrollo de tumores al inhibir la activación de VEGFR. Es beneficioso en el tratamiento del cáncer.

10 Como un elemento del RTK, se ha mostrado que el receptor (c-Met o HGFR) del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) en muchos cánceres humanos está implicado en la oncogenia, invasión tumoral y metástasis, así como la movilidad celular mejorada (véase, Ma, P.C. et al (2003b). Cancer metastasis Rev, 22, 309-25; Maulik, G. et al (2002b). Cytokine Growth Factor Rev, 13, 41-59).

15 Como otro elemento del PTK, las tirosinas quinasas no receptoras (abreviadas como "NRTK" o "CTK") es las proteínas tirosina quinasas en el citoplasma. En comparación con RTK, El CTK carece de un dominio de función extracelular y un dominio de transmembrana. La activación de la tirosina quinasas de CTK también esta cercanamente implicada con el cáncer. Se proporciona una descripción más detallada, de CTK en Bolen 1993, Oncogen 8: 2025-2031.

20 Dos características principales del cáncer son la inestabilidad genómica y las rutas de señal no controladas para regular la proliferación y el ciclo celular. La inestabilidad genómica conduce a cambiar o perder la función biológica de proteínas de regulación claves, interfiriendo o dañando luego las rutas de transducción de señal, y las rutas de señal aberrantes no pueden regular y controlar el progreso del ciclo celular y la apoptosis normalmente, mientras que la célula cancerígena puede continuar viviendo y proliferar en el estado de daño genético. Como los fundamentos para lograr esta regulación progresan, El PK incluyendo los RTK discutidos anteriormente y el PTK de citoplasma (CTK) están cercanamente implicados con la oncogenia y crecimiento del cáncer y llegan a ser un objetivo importante para tratar el cáncer.

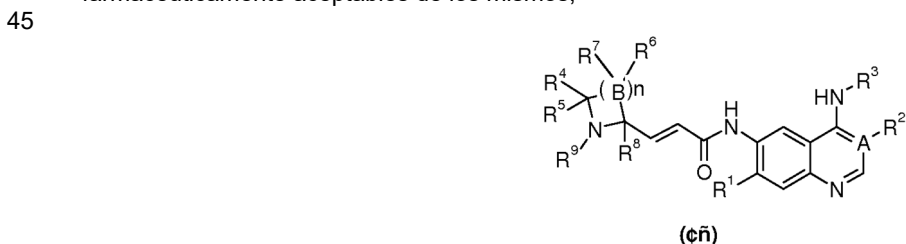
25 Se espera sintetizar compuestos novedosos que tengan actividades de proliferación celular antineoplásicas. Estos compuestos se esperan que inhiban uno o más RTK, CTK o STK y son útiles para tratar o aliviar trastornos fisiológicos mediados por angiogenia mediados por RTK, CTK o STK, con sobre-proliferación celular.

30 Hasta ahora, una serie de literaturas acerca de inhibidores de proteína quinasa se han divulgado, tal como WO00/18761A1, WO2003089439A1, WO2005028443A1, WO2007055514A1. Estas describen derivados de quinolina o quinazolina, el uso y la preparación de las mismas. Hwei-Ru Tsou et al. in J.Med.Chem. 48,1107-1131 (2005), también divulga derivados de quinolina como inhibidores de proteína quinasa.

35 Aunque algunos inhibidores de proteína quinasa para tratar cánceres se han divulgado, aún subsiste la necesidad de desarrollar nuevos compuestos que tengan mejor efecto curativo y absorción farmacocinética. Después de esfuerzos continuos, el inventor proporciona nuevos compuestos de la fórmula (I) en la presente invención y descubre que estos compuestos han mostrado mejor eficiencia y función.

40 Resumen de la invención

Con el fin de superar la deficiencia de la técnica anterior, la presente invención se dirige a proporcionar derivados 6-amino quinazolina o 3-ciano quinolina de la fórmula (I) y tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



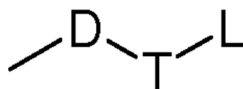
en la que:

50 A se selecciona del grupo que consiste de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

Cuando A es un átomo de carbono, R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alcoxilo; en el que dicho alcoxilo se sustituye adicionalmente opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno o alcoxilo; R² es ciano;

55 Cuando A es un átomo de nitrógeno, R¹ se seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno o alcoxilo; en el que dicho alcoxilo se sustituye adicionalmente opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno o alcoxilo; R² está ausente;

R³ es un radical que tiene la siguiente fórmula:



5 o -D;

en el que:

10 D se selecciona del grupo que consiste de arilo o heteroarilo, en el que dicho arilo o heteroarilo es cada uno independientemente opcionalmente y adicionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo o trifluorometilo;

T se selecciona del grupo que consiste de $-(CH_2)_r$, $-O(CH_2)_r$, $-NH(CH_2)_r$ o $-S(O)_r(CH_2)_r$;

15 L se selecciona del grupo que consiste de arilo o heteroarilo, en el que dicho arilo o heteroarilo cada uno es independientemente opcionalmente y adicionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno o alquilo;

20 R⁴ y R⁵ cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, Hidroxialquilo, halógeno, carbonilo, amino, ciano, nitro, carboxi o éster carboxílico;

B se selecciona del grupo que consiste de átomos de carbono, átomo de oxígeno o S(O) r;

25 Cuando B es un átomo de carbono, R⁶ y R⁷ cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, Hidroxialquilo, halógeno, carbonilo, amino, ciano, nitro, carboxi o éster carboxílico;

Cuando B es un átomo de oxígeno o S (O) r, R⁶ y R⁷ están ausentes;

30 R⁸ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carboxi o éster carboxílico;

r es 0, 1 ó 2; y

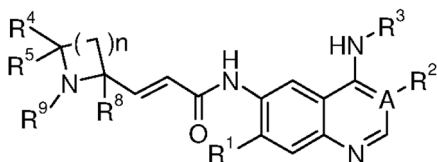
35 n es 1, 2, 3, 4 o 5.

40 Preferiblemente, los compuestos de la fórmula (I) o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que A es un átomo de carbono, R¹ es alcoxilo; R² es ciano.

45 Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que A es un átomo de nitrógeno, R¹ es hidrógeno; R² está ausente.

preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismo, en el que n es 2.

50 Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen los compuestos de la fórmula (II) o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(II)

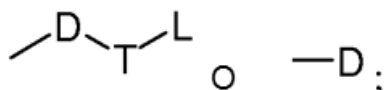
55 en el que:

A se selecciona del grupo que consiste de un átomo de carbono o átomo de nitrógeno;

5 Cuando A es un átomo de carbono, R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alcoxilo; en el que dicho alcoxilo se sustituye opcionalmente adicionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno o alcoxilo; R² es ciano;

10 Cuando A es un átomo de nitrógeno, R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alcoxilo; en el que dicho alcoxilo se sustituye opcionalmente adicionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno o alcoxilo; R² está ausente;

R³ es un radical que tiene la siguiente fórmula:



15 en el que:

20 D se selecciona del grupo que consiste de arilo o heteroarilo, en el que dicho arilo o heteroarilo se sustituye independientemente opcionalmente y adicionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo y trifluorometilo;

T es seleccionado del grupo consistente de-(CH₂)_r, -O(CH₂)_r, -NH (CH₂)_r - o -S(O)_r(CH₂)_r-;

25 L se selecciona del grupo que consiste de arilo o heteroarilo, en el que dicho arilo o heteroarilo cada se sustituye independientemente opcionalmente y adicionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno o alquilo;

30 R⁴ y R⁵ cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, Hidroxialquilo, halógeno, carbonilo, amino, ciano, nitro, carboxi o éster carboxílico;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, arilo, carboxi o éster carboxílico;

35 r es 0, 1 ó 2; y

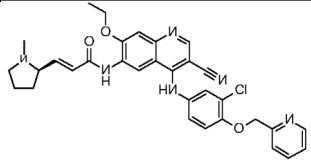
n es 1, 2, 3, 4 o 5.

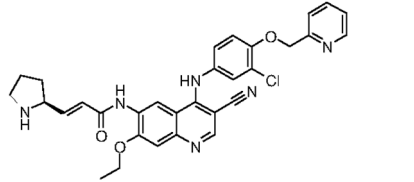
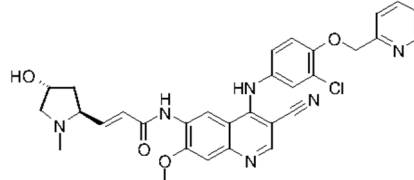
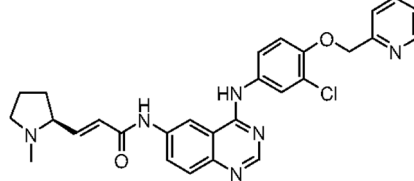
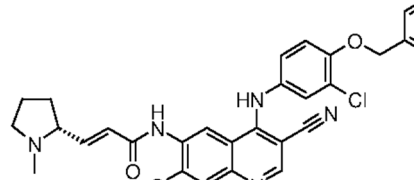
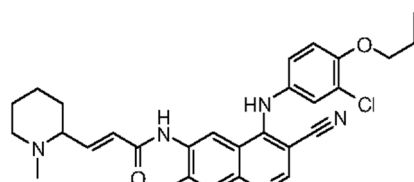
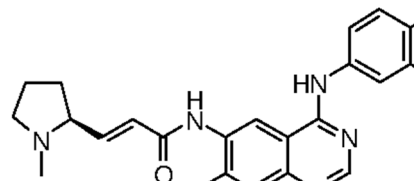
40 Preferiblemente, los compuestos de la fórmula (II) o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que A es un átomo de carbono, R¹ es alcoxilo; R² es ciano.

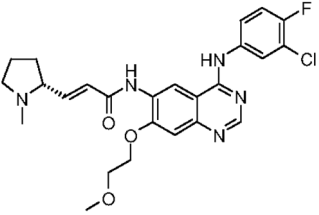
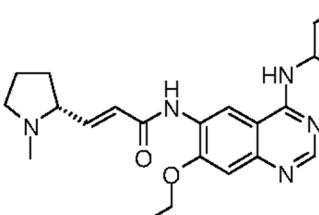
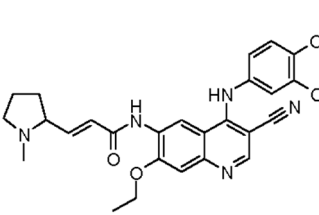
45 Preferiblemente, los compuestos de fórmula (II) o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que A es un átomo de nitrógeno, R¹ es hidrógeno; R² está ausente.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (II) o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismo, en el que n es 2.

50 los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a lo siguiente:

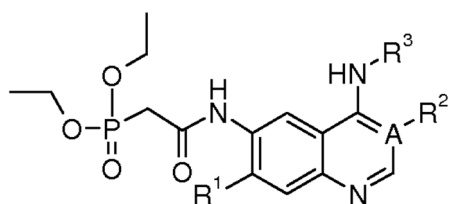
Ejemplo No.	Estructura y Nombre
1	 <p data-bbox="383 2004 1447 2060">(E)-N-[4-[[3-Chloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7 -etoxi-6-quinolil]-3-[(2S)-1- metilpirrolidin-2-il]prop-2-enamida</p>

2	 <p>(E)-N-[4-[[3-Chloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]-3-[(2S)-pirrolidin-2-il]prop-2-enamida</p>
3	 <p>(E)-N-[4-[[3-Chloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]-3-[(2S,4R)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-il]prop-2-enamida</p>
4	 <p>(E)-N-[4-[[3-Chloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]quinazolina-6-il]-3-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]prop-2-enamida</p>
5	 <p>(E)-N-[4-[[3-Chloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]-3-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]prop-2-enamida</p>
6	 <p>(E)-N-[4-[[3-Chloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]-3-(1-metil-2-piperidil)prop-2-enamida</p>
7	 <p>(E)-N-[4-[[3-Chloro-4-fluoro-fenil]amino]-7-etoxi-quinazolina-6-il]-3-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]prop-2-enamida</p>

8	 <p>(E)-N-[4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)quinazolina -6-il]-3-[(2R)-1- metilpirrolidin-2-il]prop-2-enamida</p>
9	 <p>(E)-N-[4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-etoxi-quinazolina-6-il]-3 -[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]prop-2-enamida</p>
10	 <p>(E)-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi -6-quinolil]-3-(1-metilpirrolidin-2-il)prop-2-enamida</p>

o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 En otro aspecto, esta invención se refiere a compuestos que tienen la siguiente fórmula (IA) como intermedios en la síntesis de los compuestos de la fórmula (I):



(IA)

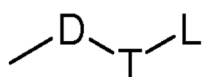
- 10 en el que:

A se selecciona del grupo que consiste de un átomo de carbono o átomo de nitrógeno;

- 15 Cuando A es un átomo de carbono, R¹ se seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno o alcoxilo; en el que dicho alcoxilo se sustituye opcionalmente adicionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno o alcoxilo; R² es ciano;

- 20 Cuando A es un átomo de nitrógeno, R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alcoxilo; en el que dicho alcoxilo se sustituye opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno o alcoxilo; R² está ausente;

R³ es un radical que tiene la siguiente fórmula:



;

5

D se selecciona del grupo que consiste de arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo es cada uno opcionalmente independientemente adicionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo o trifluorometilo;

T se selecciona del grupo que consiste de $-(\text{CH}_2)_r$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_r$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_r$ o $-\text{S}(\text{O})_r(\text{CH}_2)_r$;

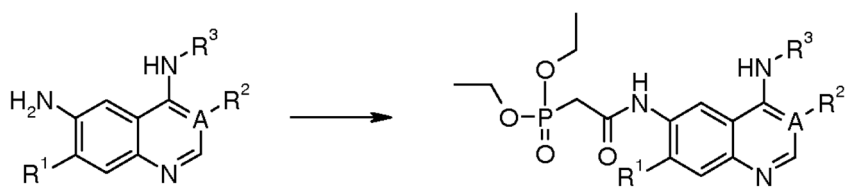
10

L se selecciona del grupo que consiste de arilo o heteroarilo, en el que dicho arilo o heteroarilo es donde cada uno se sustituye independientemente opcionalmente y adicionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno o alquilo;

r es 0, 1 o 2.

15

En otro aspecto, esta invención se refiere a un proceso de preparación del compuesto de fórmula (IA), que comprende las siguientes etapas:



(IA₁)

(IA)

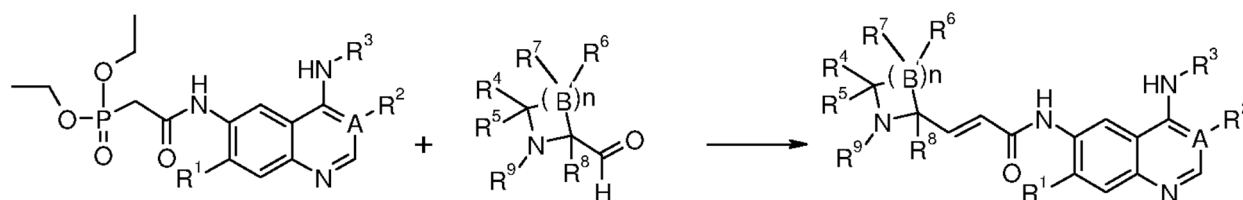
20

Que convierte los compuestos de fórmula (IA₁) a los compuestos de la fórmula (IA);

en el que A, R¹, R² y R³ se definen como aquellos de la fórmula (IA).

25

En otro aspecto, esta invención se refiere a un proceso de preparación de los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprende las siguientes etapas de:



(IA)

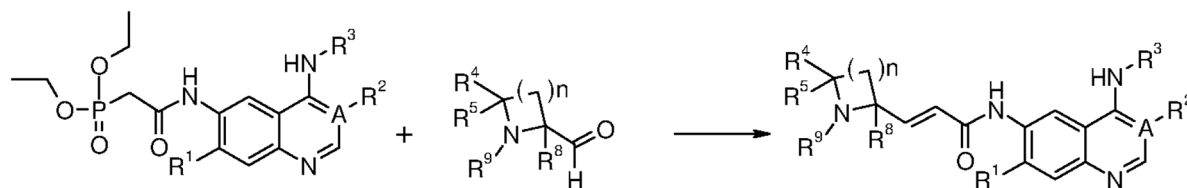
(IB)

(I)

30

Que reaccionan a los compuestos fosfato de la fórmula (IA) con los compuestos de la fórmula (IB) para obtener los compuestos de fórmula (I); en el que A, B, n, R¹ a R⁹ se definen como aquellos en la fórmula (I).

En otro aspecto, esta invención se refiere a un proceso de preparación de compuestos de la fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprenden las siguientes etapas de:



(IA)

(IIB)

(II)

35

Hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (IA) con los compuestos de fórmula (IIB) para obtener los compuestos de la fórmula (II); en el que A, n, R¹ a R⁵, R⁸ y R⁹ se definen como aquellos en la fórmula (II).

Esta invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso como inhibidores de tirosina quinasa receptora que inhibe VEGFR, EGFR, HER-2, HER-3, HER-4, c-Met, Jak3 o mezclas de los mismos.

Esta invención se refiere a un uso de los compuestos de fórmula (I) o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la preparación de la tirosina quinasa receptora seleccionada del grupo que consiste de VEGFR, EGFR, HER-2, HER-3, HER-4, c-Met, Jak3 o mezclas de los mismos inhibidores.

Esta invención se refiere a un uso de los compuestos de fórmula (I) o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con proteína de tirosina quinasa, en el que dichas proteína de tirosina quinasa se seleccionan del grupo que consiste de tirosina quinasa receptora, tirosina quinasa no receptora o serina-treonina quinasa; en el que la tirosina quinasa receptora se selecciona del grupo que consiste de VEGFR, EGFR, HER-2, HER-3, HER-4, c-Met, Jak3 o mezclas de los mismos.

En todavía otro aspecto, esta invención se relaciona con los compuestos de la fórmula (I) o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el uso como un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con proteína de tirosina quinasa, en el que dichas quinasa de proteína se seleccionan del grupo que consiste de tirosina quinasa receptora, tirosina quinasa no receptora o serina-treonina quinasa; en el que la tirosina quinasa receptora se selecciona del grupo que consiste de VEGFR, EGFR, HER-2, HER-3, HER-4, c-Met, Jak3 o mezclas de los mismos.

En todavía otro aspecto, esta invención se refiere a un uso de los compuestos de la fórmula (I) o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste de cáncer de pulmón, cáncer de mama, carcinoma de célula epidermoide o cáncer de estómago.

En todavía otro aspecto, esta invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el uso como un medicamento para el tratamiento del cáncer.

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la fórmula (I), o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Y la presente invención también se refiere a un uso de dicha composición farmacéutica en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con proteína quinasa, en el que dichas proteína quinasa son tirosina quinasa receptoras seleccionadas del grupo que consiste de VEGFR, EGFR, HER-2, HER-3, HER-4, c-Met, Jak3 o mezclas de los mismos. Adicionalmente la presente invención se refiere a un uso de dicha composición farmacéutica en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste de cáncer de pulmón, cáncer de mama, carcinoma de células epidermoide o cáncer de estómago.

En otro aspecto, esta invención se refiere a un proceso de preparación de dicha composición farmacéutica, que comprende la etapa de combinar los compuestos de la fórmula (I), o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con portadores farmacéuticamente aceptables o agentes diluyentes.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de regular la actividad catalítica de las proteína quinasa, que comprende poner en contacto las proteína de tirosina quinasa con los compuestos de la fórmula (I), o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en el que las proteína quinasa son tirosina quinasa receptoras seleccionadas del grupo que consiste de VEGFR, EGFR, HER-2, HER-3, HER-4, c-Met, Jak3 o mezclas de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I), o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento de cáncer, en el que los compuestos que se van administrar solos o co-administrar con otros fármacos al sujeto y necesidad del mismo en una cantidad terapéuticamente efectiva, en el que los fármacos co-administrados son fármacos antineoplásicos seleccionados del grupo que consiste de Trastuzumab, Herceptina, Cetuximab, Lapatinib, Neratinib, Letrozol, Topotecán, Capecitabina, Docetaxel, y así sucesivamente.

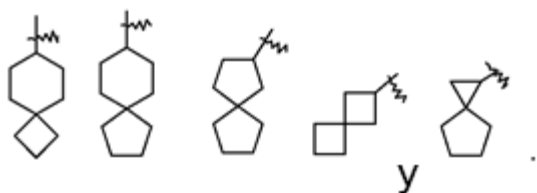
Descripción detallada de la invención

A menos que se indique lo contrario, se utiliza los siguientes términos en la especificación y reivindicaciones que tienen los significados discutidos adelante.

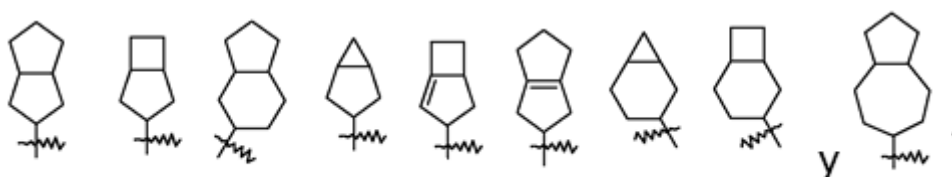
“Alquilo” se refiere a un grupo de hidrocarburos alifáticos saturados que incluye grupos de cadena recta y ramificada C₁-C₂₀. Preferiblemente un grupo Alquilo es un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, isopropílico, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, propil n-pentilo, 1, 1-dimetilo, propil Dimetil 1, 2, propil dimetilo 2, 2, 1-etil propilo, 2-metilbutiol, 3 metilbutilo , n-hexilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1.1.2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1, 3-dimetilbutilo, 2 etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2, 3-dimetilbutilo, heptil n, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilpentilo, 2, 4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, n-octilo, 2,3-dimetilhexilo, 2, 4-dimetilhexilo, 2,5dimetilhexilo, 2,2-dimetilhexilo , 3,3-dimetilhexilo 4,4-dimetilhexilo, 2-etilo, 3-etilo, 4-etilo, 2-metilo-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, n-nonil, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilo, 2, 2-dietilpentilo, n-decilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2 - Dietilhexilo y los isómeros de cadena ramificada de los mismos. Más preferiblemente un grupo Alquilo es un Alquilo inferior que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, isopropílico, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1, 2-dimetilpropilo, 2, 2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3 metilbutilo , n-hexilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1.1.2-trimetilpropilo 1.1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1, 3-dimetilbutilo, 2 etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2, 3-dimetilbutilo y etcétera. El grupo alquilo se puede sustituir o no sustituir. Cuando se sustituye, los grupos sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo alquienilos, alquinilo, alcoxilo, alquisulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxilo, alcoxilo heterocíclico, cicloalquilitio, alquilitio heterocíclico, carbonilo, carboxi o éster carboxílico.

“Cicloalquilo” se refiere a un grupo de hidrocarburos monocíclicos o policíclicos saturados y/o parcialmente insaturados y que tienen de 3 a 20 átomos de carbono. Preferiblemente un grupo de cicloalquilo es una cicloalquilo que tiene 3 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente un grupo de cicloalquilo es un cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Ejemplos representativos de cicloalquilos monocíclico incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptatrienilo, ciclooctilo y etcétera. Cicloalquilo policíclico incluye cicloalquilo que tiene un anillo espiro, un anillo fusionado y un anillo puenteado.

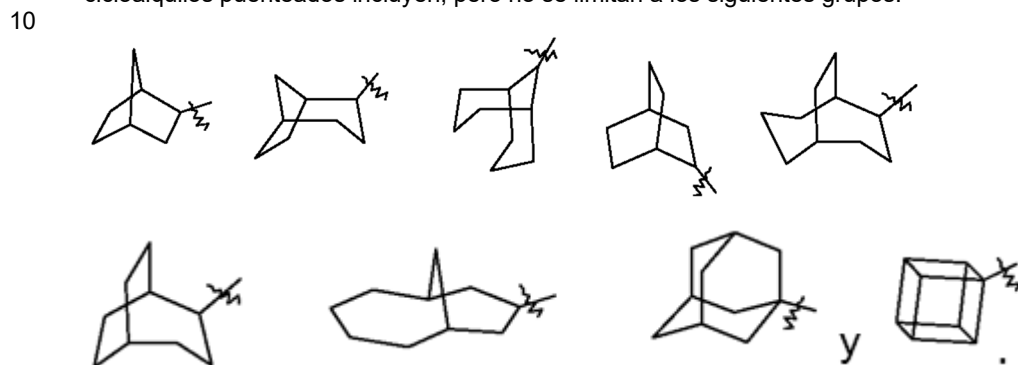
“Cicloalquilo espiro” se refiere a un grupo de hidrocarburos policíclicos de 5 a 20 miembros con anillos conectados a través de un átomo de carbono común (denominado átomo Espiro), en el que uno o más anillos pueden contener uno o más enlaces dobles, pero ninguno de los anillos tiene un sistema pi -electrón conjugado completamente. Preferiblemente un cicloalquilo espiro tiene 6 a 14 miembros, más preferiblemente 7 a 10 miembros. De acuerdo con el número del átomo espiro común, el cicloalquilo espiro se divide en anillo espiro monocíclicos, anillo espiro bicíclico o anillo espiro multicíclico, preferiblemente se refiere a un anillo espiro monocíclico o anillo espiro bicíclico. Más preferiblemente el cicloalquilo espiro es un anillo espiro monocíclico de 4-miembros/4 miembros, 4 miembros/5 miembros, 4-miembros/6 miembros, 5-miembros/5 miembros y 5-miembros/6-miembros. Ejemplos representativos de cicloalquilo espiro incluyen, pero no se limitan a los siguientes grupos:



“Cicloalquilo fusionado” se refiere al grupo de hidrocarburos policíclicos de 5 a 20 miembros, en el que cada anillo en el sistema comparte un par adyacente de átomos de carbono con otro anillo, en el que uno o más anillos pueden contener uno o más enlaces dobles, pero ninguno de los anillos tiene un sistema pi-electrón conjugado completamente. Preferiblemente un grupo cicloalquilo fusionado tiene de 6 a 14 miembros, más preferiblemente de 7 a 10 miembros. De acuerdo con el número de miembros del anillo, el cicloalquilo fusionado se divide en Anillo bicíclico fusionado, anillo tricíclico, anillo tetracíclico o anillo multicíclico, preferiblemente se refiere a anillo bicíclico fusionado o anillo tricíclico. Más preferiblemente el cicloalquilo fusionado es un anillo bicíclico fusionado de 5-miembros/5 miembros, o 5-miembros/6 miembros. Ejemplos representativos de cicloalquilo fusionado incluyen, pero no se limitan a los siguientes grupos:

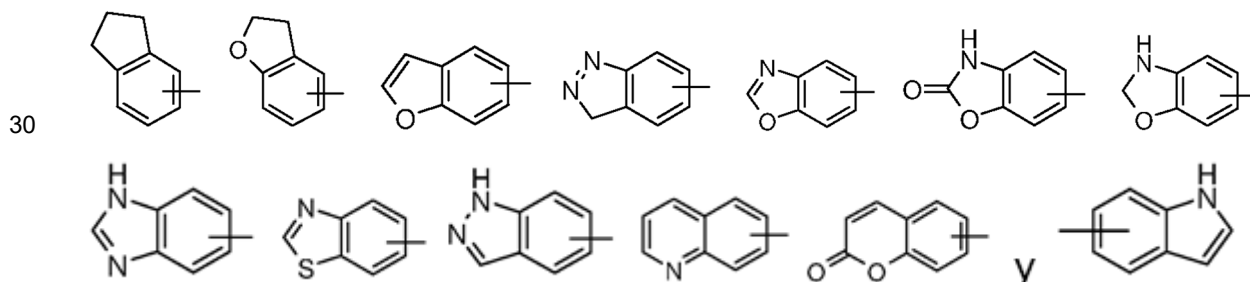


5 “Cicloalquilo puenteado” se refiere a un grupo de hidrocarburos policíclicos de 5 a 20 miembros, en el que cada dos anillos en el sistema comparten dos átomos de carbono desconectados. Dichos anillos pueden tener uno o más enlaces dobles, pero no tienen ningún sistema pi-electrón conjugado completamente. Preferiblemente un cicloalquilo puenteado tiene de 6 a 14 miembros, más preferiblemente de 7 a 10 miembros. De acuerdo con el número de miembros del anillo, el cicloalquilo puenteado se divide en anillo bicíclicos puenteado, anillo tricíclico, anillo tetracíclico o anillo multicíclico, preferiblemente se refiere a cicloalquilo puenteado de anillo bicíclico, anillo tricíclico o anillo tetracíclicos, más preferiblemente se refiere cicloalquilo puenteado de anillo bicíclico o anillo tricíclico. Ejemplos representativos de cicloalquilos puenteados incluyen, pero no se limitan a los siguientes grupos:



15 Dicho cicloalquilo se puede fusionar con arilo, heteroarilo o alquilo heterocíclico, en el que el anillo conectado con la estructura pariente es cicloalquilo. Ejemplos representativos de cicloalquilo puenteado incluyen, pero no se limitan a indanilacetico, tetrahidronaftaleno, 6, 7, 8,9-tetrahidro-5H-benzo [7] anuleno y así sucesivamente. Dicho cicloalquilo se puede sustituir o no sustituir. Cuando se sustituye, los grupos sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo alquénilos, alquinilo, alcoxilo, alquisulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxilo, alcoxilo heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, carbonilo, carboxi o éster carboxílico.

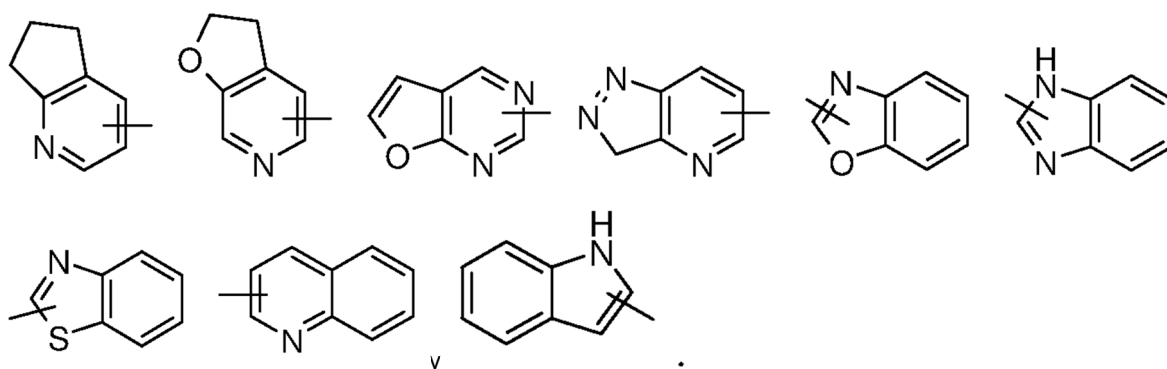
20 “arilo” se refiere a un anillo monocíclico 6 a 14 miembros con todos los carbonos o un grupo de anillo multicíclico fusionado (un sistema de anillo “fusionado” significa que cada anillo en el sistema comparte un par de átomos de carbono adyacentes con otro anillo en el sistema), y tiene un sistema pi-electrón conjugado completamente. Preferiblemente arilo tiene 6 a 10 miembros, tal como fenilo y naftilo. Dicho arilo se puede fusionar con heteroarilo, alquilo heterocíclico o cicloalquilo, en el que el anillo conectado con la estructura aparente es arilo. Ejemplos representativos de arilo incluyen, pero no se limitan a los siguientes grupos:



35 Dicho arilo se puede o no sustituir. Cuando se sustituye, los grupos sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquénilos, alquinilo, alquioxilo, alquisulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxilo, alcoxilo heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, carbonilo, carboxi o éster carboxílico.

40 “Heteroarilo” se refiere a un arilo de 5-14 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, S y N como átomos del anillo, los átomos del anillo restante son C. Preferiblemente, dicho anillo es un anillo de 6 o 10 miembros. Preferiblemente, dicho heteroarilo es un anillo de 5 o 6 miembros. Ejemplos de grupos heteroarilos son furano, tiofeno, piridina, pirrol, N-alquilpirrol, pirimidina, pirazina, imidazol, tetrazolilo y así sucesivamente. Dichos heteroarilos se puede fusionar a arilo, alquilo heterocíclico o cicloalquilo, en el que el anillo se conecta con la estructura aparente es heteroarilo. Ejemplos representativos de cicloalquilo puenteado incluyen, pero no se limitan a los siguientes grupos:

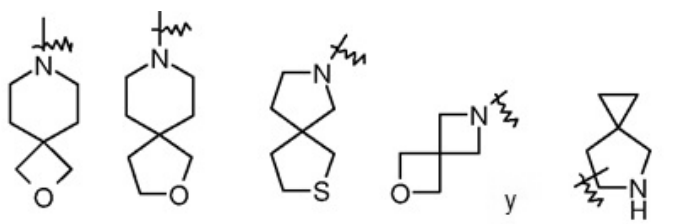
45



5 Dicho heteroarilo se puede sustituir o no sustituir. Cuando se sustituye, los grupos sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, alquisulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxilo, alcoxilo heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, carbonilo, carboxilo o éster carboxílico.

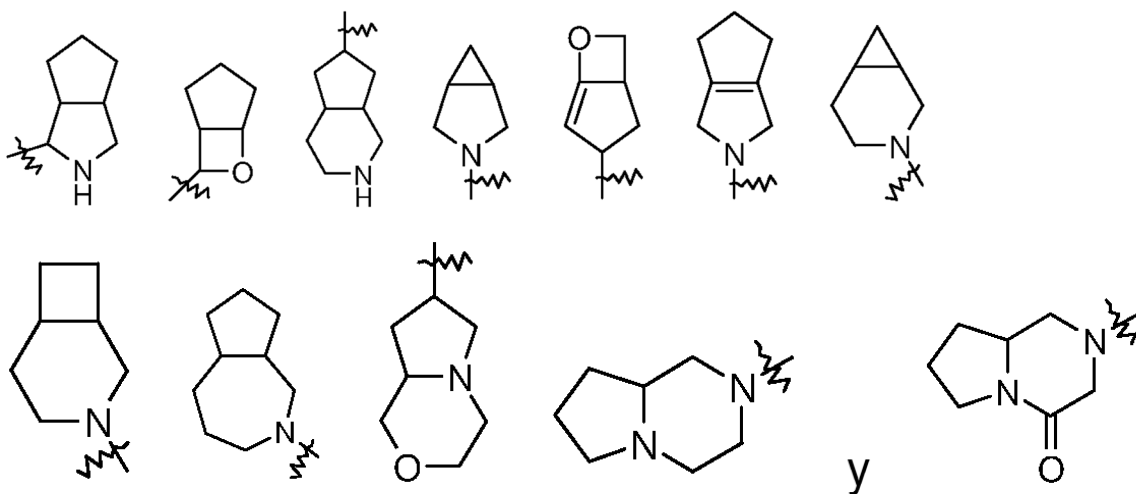
10 "Alquilo heterocíclicos" se refiere a un grupo hidrocarburos monocíclicos o policíclicos saturados y/o parcialmente insaturados de 3 a 20 miembros que tienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O, o S (O)_n (en el que n es 0, 1 o 2) como átomos del anillo, pero excluyendo -O-, -O-S- o -S-S- en el anillo, el resto de átomos del anillo son C. preferiblemente, el alquilo heterocíclico tiene de 3 a 12 miembros que tienen de 1 a 4 de dichos heteroátomos; más preferiblemente, tiene 3 a 10 miembros. Ejemplos representativos de alquilo heterocíclico monocíclico incluyen, pero no se limitan a pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, sulfo-morfolinilo, homopiperazinilo y así sucesivamente. Alquilo heterocíclico policíclico incluye alquilo heterocíclicos que tiene un anillo de espiro, anillo fusionado y anillo puenteado.

20 "Alquilo heterocíclicos espiro" se refiere a un grupo alquilo heterocíclico policíclico de 5 a 20 miembros con anillos conectados a través de un átomo de carbono común (denominado como átomo espiro), en el que dichos anillos tienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O, o S (O)_p (en el que p es 0,1 o 2) como átomos del anillo, en el que el resto de átomos del anillo son C, en el que uno o más anillos pueden contener uno o más enlaces dobles, pero ninguno de los anillos tiene un sistema pi-electrón conjugado completamente. Preferiblemente un alquilo heterocíclico espiro tiene de 6 a 14 miembros, más preferiblemente de 7 a 10 miembros. De acuerdo con el número de átomos de carbono, el alquilo heterocíclico espiro se divide en alquilo heterocíclico espiro monocíclico, alquilo heterocíclicos espiro bicíclico o alquilo heterocíclicos espiro multicíclico, se refiere preferiblemente a alquilo heterocíclico espiro monocíclico o alquilo heterocíclicos espiro bicíclico. Más preferiblemente el alquilo heterocíclico espiro es alquilo heterocíclico espiro monocíclico de 4 miembros/4 miembros, 4 miembros/5 miembros, 4-miembros/6 miembros, 5-miembros/5 miembros o 5-miembros/6 miembros. Ejemplos representativos de alquilo heterocíclico espiro incluyen, pero no se limitan a los siguientes grupos:

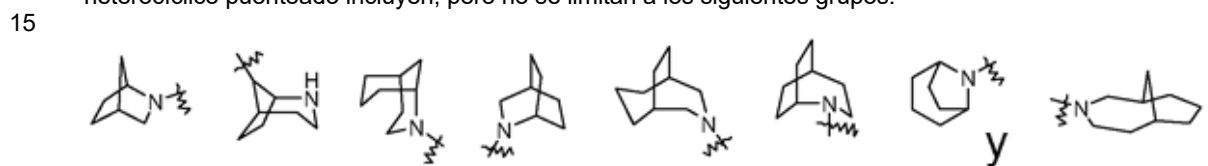


35 "Alquilo heterocíclico fusionados" se refiere al grupo alquilo heterocíclico policíclico de 5 a 20 miembros, en el que cada anillo en el sistema comparte un par de átomos de carbono adyacentes con otro anillo, en el que uno o más anillos pueden contener uno o más enlaces dobles, pero ninguno de los anillos tienen un sistema pi-electrón conjugado completamente, y en el que dichos anillos tienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O S (O)_p (en el que p es 0,1 o 2) como átomos de anillo, los átomos de anillo restantes son C. Preferiblemente un alquilo heterocíclico fusionado tiene 6 a 14 miembros, más preferiblemente tiene 7 a 10 miembros. De acuerdo con el número de miembros del anillo, el alquilo heterocíclico fusionado se divide en anillo bicíclico fusionado, anillo tricíclico, anillo tetracíclico o anillo multicíclico, preferiblemente se refiere a anillo bicíclico fusionado o anillo tricíclico. Más preferiblemente el alquilo heterocíclico es el anillo bicíclico fusionado de 5-miembros/5 miembros, o 5-miembros/6 miembros. Ejemplos representativos de alquil heterocíclico fusionado incluyen, pero no se limitan a los siguientes grupos:

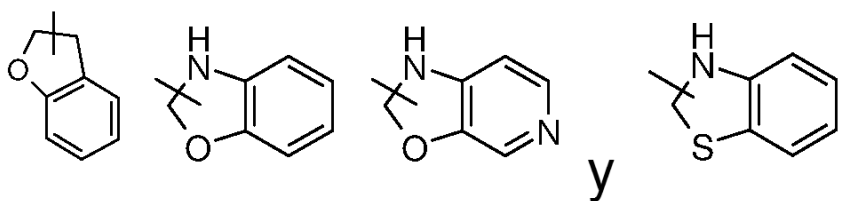
45



5 “Alquilo heterocíclico puenteado” se refiere al grupo alquilo heterocíclico policíclico de 5-14 miembros, en el que cada dos anillos en el sistema comparten con dos átomos de carbono desconectados, dichos anillos pueden tener uno o más enlaces dobles, pero no tienen el sistema pi-electrón conjugado completamente, dichos anillos tienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O, y S (O)_p (en el que p es 0,1 o 2) como átomos del anillo, el resto de átomos del anillo son C. Preferiblemente un alquilo heterocíclico puenteado tiene 6 a 14 miembros, más preferiblemente de 7 a 10 miembros. De acuerdo con el número de miembros del anillo, el alquilo heterocíclico puenteado se divide en anillo bicíclicos puenteado, anillo tricíclico, anillo tetracíclico o anillo multicíclico, preferiblemente se refiere a alquilo heterocíclico puenteado de anillo bicíclico, anillo tricíclico o anillo tetracíclico, más preferiblemente se refiere a alquilo heterocíclico puenteado de anillo bicíclico o anillo tricíclico. Ejemplos representativos de alquilo heterocíclico puenteado incluyen, pero no se limitan a los siguientes grupos:



20 Dicho alquilo heterocíclico se puede fusionar a arilo, alquilo heterocíclico o cicloalquilo, en el que el anillo conectado con la estructura aparente es alquilo heterocíclico. Ejemplos representativos de alquilo heterocíclico incluyen, pero no se limitan a los siguientes grupos:



25 Dichos alquilo heterocíclico puede ser sustituido o no sustituido. Cuando se sustituye, los grupos sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, alquisulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxilo, alcoxilo heterocíclico, cicloalquiltio, cicloalquiltio heterocíclico, carbonilo, carboxi o éster carboxílico.

30 “Alcoxilo” se refiere tanto a un grupo -O-(alquilo) a un grupo de -O-, (cicloalquilo no sustituido) en el que el alquilo es como se definió anteriormente. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, ciclopropoxilo, ciclobutoxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo y similares. Dicho alcoxilo se puede sustituir o no sustituir. Cuando se sustituye, el grupo sustituyente es preferiblemente uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, alquisulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroaril, cicloalcoxilo, alcoxilo heterocíclico, cicloalquiltio, cicloalquiltio heterocíclico, carbonilo, carboxilo o éster carboxílico.

35 “Hidroxilo” se refiere a un grupo -OH.

“Hidroalquilo” se refiere a -alquilo-OH, en el que alquilo es como se definió anteriormente.

“Halo” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro.

5 “Carbonilo” se refiere a -C(=O)-.

“Nitro” se refiere a -NO₂.

10 “Ciano” se refiere a -CN.

“Amino” se refiere a -NH₂.

“Carboxi” se refiere a -C(=O)OH.

15 “Éster carboxílico” se refiere a -C(=O)O-alquilo.

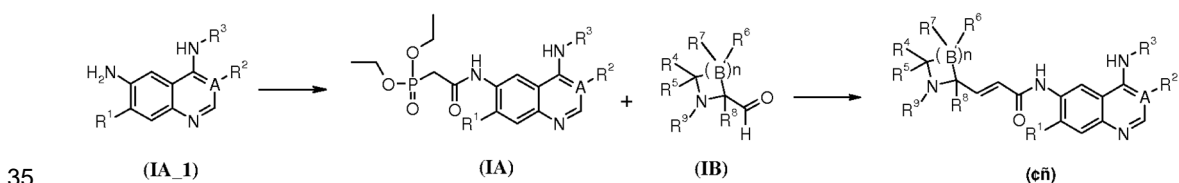
20 “Opcional” o “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede o no puede ocurrir, y que la descripción incluye casos en el que el evento o circunstancia puede o no puede ocurrir. Por ejemplo, “grupo heterociclo sustituido opcionalmente adicionalmente por un grupo alquilo” significa que el Alquilo puede o no estar presente, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo heterociclo se sustituye por un grupo alquilo y situaciones en donde el grupo de heterociclo no se sustituye por el grupo alquilo.

25 Una “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos aquí, o sales fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables del mismo, con otros componentes químicos, tal como portadores y excipientes fisiológicamente / farmacéuticamente aceptables. El propósito de la composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo, que se beneficia de la toma del ingrediente activo más efectivamente.

Método de síntesis del compuesto de la invención

30 Con el fin de completar el propósito de la invención, la invención aplica la siguiente solución técnica:

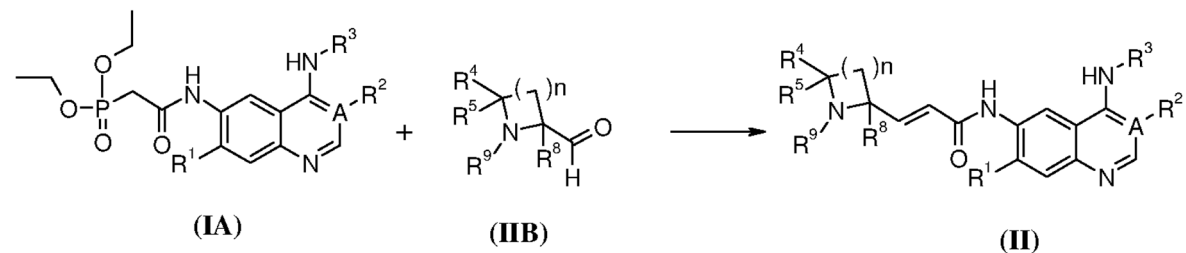
Un proceso de preparación de los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con esta invención, que comprende las siguientes etapas de:



40 Hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (IA-1) con ácido dietilfosonoacético para obtener los compuestos de la fórmula (IA) en la presencia de un agente de condensación; en un baño de hielo seco, hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (IA) con bis (trimetilsilil) amida de litio, calentar la solución de reacción a temperatura ambiente y hacerla reaccionar con los compuestos de la fórmula (IB) a través de la reacción de witting para obtener los compuestos de la fórmula (I);

En el que A, B, n y R¹ a R⁹ son como se define en la fórmula (I).

45 Un proceso de preparación de los compuestos de la fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de la misma de acuerdo con esta invención, que comprende las siguientes etapas de:



50 hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (IA) con bis (trimetilsilil) amida de litio en un baño de hielo seco, luego calentar la solución de reacción a temperatura ambiente y hacerla reaccionar con los compuestos de la fórmula (IIB) a través de la reacción de witting para obtener los compuestos de la fórmula (II);

En el que A, n, R¹ ~ R⁵ y R⁸~ R⁹ son como se define en la fórmula (II).

Métodos específicos de implementación

5

La presente invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que no se pretenden limiten el alcance de la invención.

EJEMPLOS

10

Las estructuras de todos los compuestos se identifican mediante resonancia magnética nuclear (¹H RMN) y/o espectrometría de masa (MS). Se registran los cambios químicos de ¹HRMN como ppm (10⁻⁶). Se registra el ¹HRMN en un espectrómetro Bruker AVANCE-400. Los disolventes adecuados incluyen metanol deuterado (CD₃OD), cloroformo deuterado (CDCl₃) y sulfóxido dimetil deuterado (DMSO-d₆) con tetrametilsilano (TMS) como el estándar interno.

15

Se determina la MS en un espectrómetro de masa FINNIGAN LCQ Ad (ESI) (Thermo, model: Finnigan LCQ advantage MAX).

20

Se determina el HPLC en un espectrómetro de cromatografía líquida de alta presión Agilent 1200DAD (columna cromatográfica Sunfire C18 150x4.6 mm) y un espectrómetro de cromatografía líquida de alta presión waters 2695-2996 (columna cromatográfica Gimini C18 150x4.6 mm).

Se determina el IC₅₀ en un NovoStar ELIASA (BMG Co. German).

25

El gel de sílice de capa delgada utiliza la placa de gel de sílice Yantai Huanghai HSGF254 o Qingdao GF254. La dimensión de la placa utilizada en TLC fue 0.15 mm a 0.2 mm, y la dimensión de las placas utilizadas en la purificación del producto fue 0.4 mm a 0.5 mm.

30

La cromatografía en columna utilizó generalmente del gel de sílice malla 200 a 300 Yantai Huanghai como portador.

La cromatografía de columna alúmina alcalina utilizó generalmente alúmina alcalina malla 200 a 300 GuoYao FCP como portador.

35

los materiales de partida de la presente invención se conocen o compran de ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc, Darui Finechemical Co., Ltd y así sucesivamente, o se pueden preparar mediante métodos de síntesis convencional en la técnica anterior.

40

A menos que se indique otra cosa, las siguientes reacciones se colocaron bajo atmósfera de nitrógeno o atmósfera de argón.

El término "atmósfera de argón" o "atmósfera de nitrógeno" se refiere a que un matraz de reacción está equipado con un balón cargado con aproximadamente 1L de nitrógeno.

45

El término "atmósfera de hidrógeno" se refiere a que un matraz de reacción está equipado con un balón cargado con aproximadamente 1L de hidrógeno.

Se realizan reacciones de hidrogenación presurizada con un espectrómetro de hidrogenación Parr 3916EKX y un generador de hidrógeno QL-500 o un espectrómetro de hidrogenación HC2-SS.

50

En reacciones de hidrogenación, el sistema de reacción se pone en vacío en general y se carga con hidrógeno, se repite la anterior operación tres veces.

A menos que se indique otra cosa, la solución utilizada en los ejemplos se refiere a una solución acuosa.

55

A menos que se indique otra cosa, la temperatura de reacción es temperatura ambiente.

La temperatura ambiente es la temperatura de reacción ambiente, que es 20°C - 30°C.

60

Los procesos de reacciones de los ejemplos se monitorizan mediante cromatografía de capa delgada (TLC). El sistema de disolvente de desarrollo comprende el sistema de metanol y diclorometano, sistema de hexano y acetato de etilo, sistema éter de petróleo y acetato de etilo, y acetona. La relación del volumen de disolvente se ajusta de acuerdo con la polaridad de los compuestos.

65

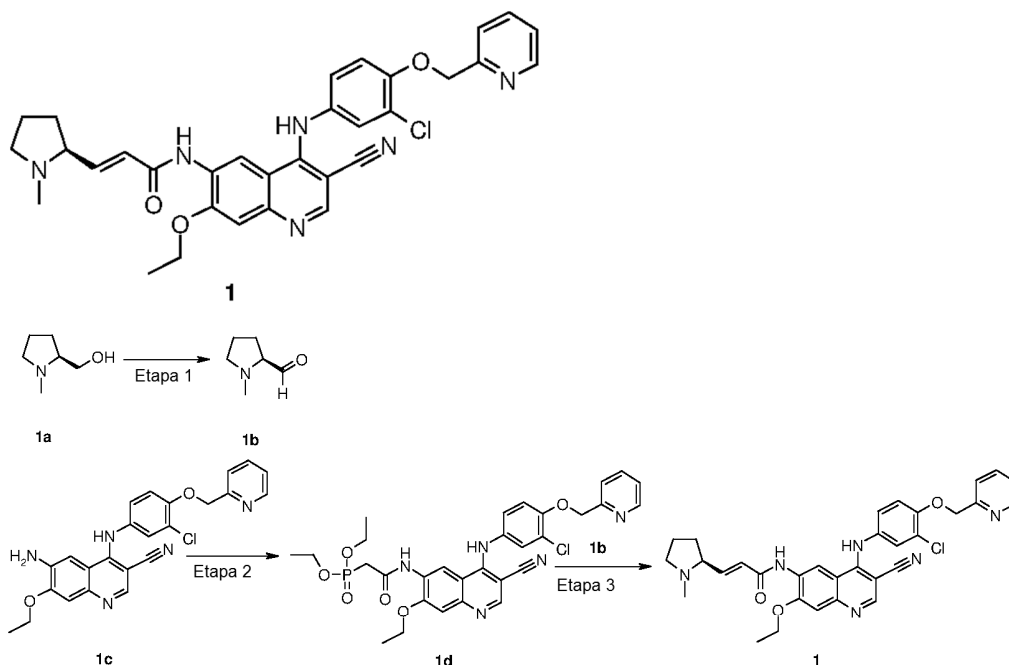
El sistema de elución de la cromatografía de columna y el sistema de disolvente de desarrollo de cromatografía de capa delgada comprende: A: sistema de diclorometano y metanol, B: sistema de hexano y acetato de etilo, C: sistema de diclorometano y acetona. La relación del volumen de disolvente se ajusta de acuerdo con la polaridad de los

compuestos, y en ocasiones también se agrega un agente básico tal como trietilamina o un agente ácido tal como ácido acético.

Ejemplo 1

5

(E)-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]-3-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il] prop-2-enamida



10

Etapa 1

(2S)-1-Metilpirrolidina-2-carbaldeido

15

Se disuelve cloruro de Oxalilo (1.1 mL, 13.02 mmol) en dimetilsulfóxido (1.9 mL, 26.04 mmol) en un baño de hielo seco. Después de 30 minutos, se agrega en forma de gotas una solución de [(2S)-1-metilpirrolidin-2-il] metanol1a (1 g, 8.68 mmol) en diclorometano (25 mL). Luego la mezcla se agita a -30 °C durante 45 minutos, seguido por adición en forma de gotas de trietilamina (6.15 g, 60.77 mmol). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. Se agrega a la mezcla de reacción 250 mL de diclorometano, se lava con bicarbonato de sodio saturado (100 mL), cloruro de amonio saturado (100 mL) y solución salina saturada (100 mL) sucesivamente. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de alúmina alcalina con el sistema A de elución para obtener el compuesto del título (2S)-1-metilpirrolidino-2-carbaldeido 1b (308 mg, producción 31.4%) como un aceite amarillo claro.

25

Etapa 2

N-[4-[[3-cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]-2-dietoxifosforil-Acetamida

30

Se disuelve N, N'-Carbonildiimidazol (487 mg, 3 mmol) en 4 mL de tetrahidrofurano. La mezcla se calienta a 40 °C en un baño de aceite, se agrega una solución de ácido dietilfosfonoacético (588 mg, 3 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) en forma de gotas a la mezcla, y se agita durante 30 minutos hasta la siguiente etapa.

35

Se disuelve 6-Amino-4-[[3-cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil] amino]-7-etoxi-quinolina-3-carbonitrilo 1c (446 mg, 1 mmol, preparado mediante el método bien conocido: solicitud de patente WO2005028443) en 4 mL de tetrahidrofurano a 40

°C, seguido por adición en forma de gotas de la solución de la reacción anterior. Después de agitar durante 12 horas, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se extrae con diclorometano (50mLx3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina saturada (30 mLx2), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice con sistema A de elución para obtener el compuesto de título N-[4-[[3-cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]-2-dietoxifosforil-acetamida 1d (624 mg, producción 99.9%) como un sólido amarillo claro. MS m/z (ESI): 624 [M + 1]

Etapa 3

(E)-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi -6-quinolil] -3-[(2S) -1-metilpirrolidino-2-il] prop-2-enamida

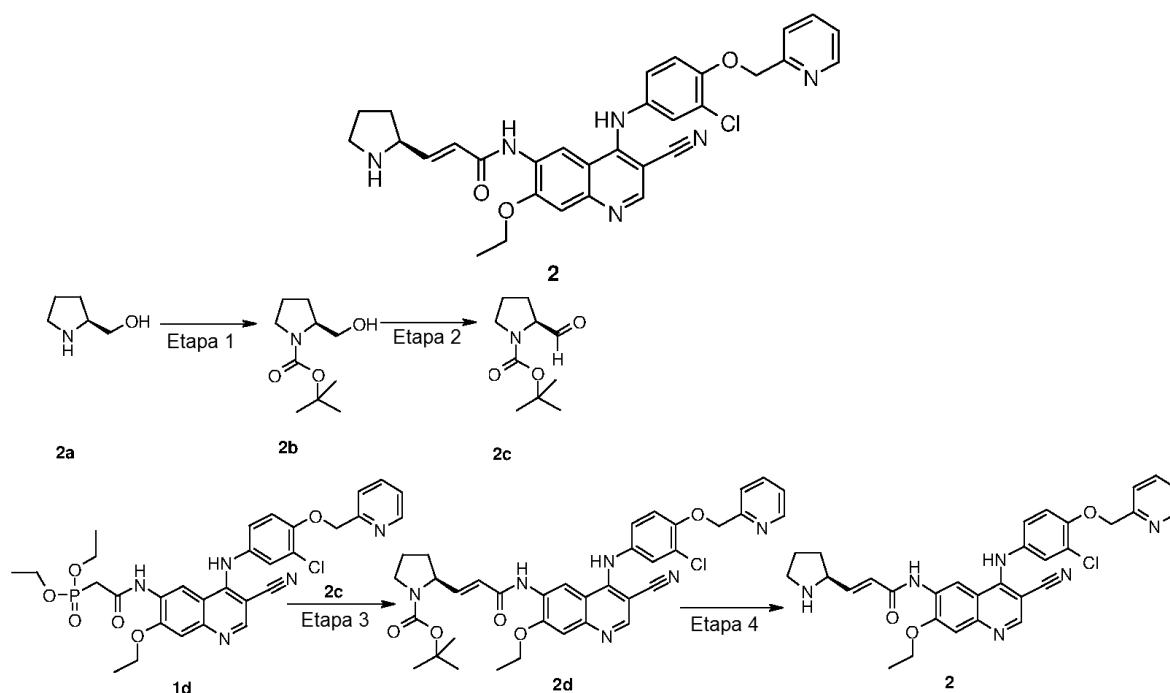
Se disuelve N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil] -2-dietoxifosforil-acetamida 1d (50 mg, 0.08 mmol) en 2 mL de tetrahidrofurano a -78 °C, seguido por adición en forma de gotas de una solución de bis(trimetilsilil) amida de litio (1 M) en tolueno (80 µl, 0.08 mmol). Después la mezcla se agitó durante 45 minutos, se agrega (2S) -1-metilpirrolidino-2-carbaldehído 1b (20 mg, 0.17 mmol). Después de agitación durante otra hora, la mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. Se agrega la mezcla de reacción con 1 mL de agua y 1 mL de metanol, luego se extraen los extractos orgánicos con diclorometano (50mLx3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina saturada (30 mLx2), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y concentran bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto del título (E)-N-[4-[[3-cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil] -3-[(2S) -1-metilpirrolidino-2-il] prop-2-enamida 1 (25 mg, producción 53.5%) como un sólido amarillo.

MS m/z (ESI): 583 [M + 1]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.63 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.80-6.60 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.34 (dd, 2H), 2.33-2.24 (m, 3H), 2.23-2.15 (m, 2 H), 1.99-1.88 (m, 3 H), 1.80-1.78 (m, 2 H), 1.49 (t, 3 H)

Ejemplo 2

(E)-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi -6-quinolil] -3-[(2S) - pirrolidino - 2-il] prop-2-enamida



Etapa 1

ter-butyl (2S) -2-(hidroximetil) pirrolidino-1-carboxilato

Se disuelve [(2S) - Pirrolidino - 2-il] metanol 2a (5.06 g, 0.05 mmol) y trietilamina (10.12 g, de 0.10 mmol) en 100 mL de diclorometano en un baño de agua helada. A la mezcla de reacción se agrega di-terc-butil pirocarbonato (16.37 g, 0.08

mmol) en tandas y se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, se extrae con acetato de etilo (50 mLx3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina saturada (30 mLx2), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y concentran bajo presión reducida para obtener el compuesto del título ter-butil (2S) -2-(hidroximetil) pirrolidin-1-carboxilato 2b (10 g, producción 99.9%) como un aceite amarillo claro.

Etapa 2

ter-butilo (2S) -2-formilpirrolidino-1-carboxilato

Se disuelve cloruro de Oxalil (3.2 mL, 0.04 mol) y sulfóxido de dimetilo (4.3 mL, 0.06 mol) en 100 mL de diclorometano en un baño de hielo seco. Después de agitar durante 30 minutos, se agrega en forma de gotas una solución de ter-butil (2S) -2-(hidroximetil) pirrolidin-1-carboxilato 2b (2 g, 0.01 mol) en 20 mL de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos, y se agrega en forma de gotas trietilamina (7.08 g, 0.07 mol). Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, la mezcla de reacción se agrega a 500 mL de diclorometano. Se lavan las capas orgánicas combinadas con solución salina saturada (100 mLx2), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto del título ter-butilo (2S) -2-formilpirrolidina-1-carboxilato 2c (1.10 g, producción 55.4%) como un aceite amarillo claro.

Etapa 3

ter-Butil(2S)-2-[(E)-3-[[4-[[3-cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]amino]-3-oxo-prop-1-enil]pirrolidin-1-carboxilato

Se disuelve N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil] -2-dietoxifosforil-acetamida 1d (156 mg, 0.25 mmol) en 3 mL de tetrahidrofurano en un baño de hielo seco, seguido por adición en forma de gotas de una solución de bis (trimetilsilil) amida de litio (1 M) en tolueno (375 µl, 0.38 mmol). Después se agita la mezcla de reacción durante 45 minutos, se agrega una solución de ter-butil (2S) -2-formilpirrolidin-1-carboxilato 2c (100 mg, 0.50 mmol) en 2 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante otra hora, luego se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto del título ter-butil (2S)-2-[(E)-3-[[4-[[3-cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil] amino]-3-ciano-7-etoxi-6] -quinolil]amino]-3-oxo-prop-1-enil]pirrolidin-1-carboxilato 2d (161 mg, producción 96.2%) como un sólido amarillo claro.

MS m/z (ESI): 669 [M + 1]

Etapa 4

(E)-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi -6-quinolil] -3-[(2S) - pirrolidin - 2-il] prop-2-enamida

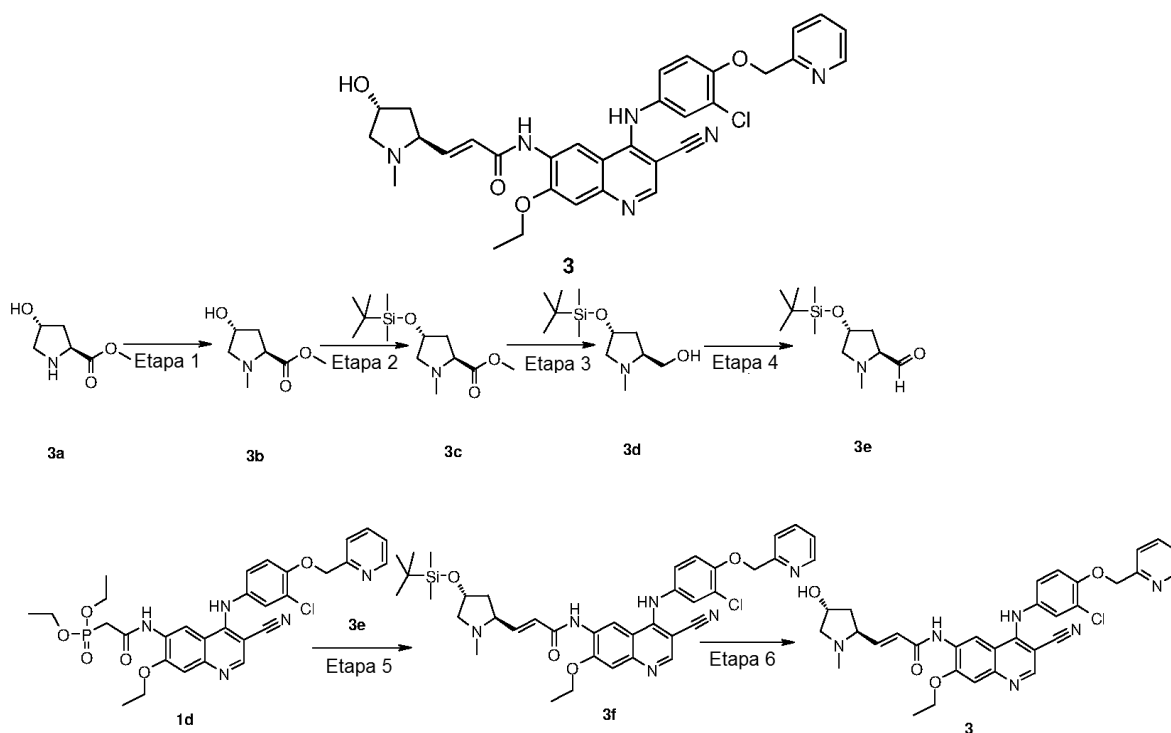
Se disuelve ter-butilico (2S)-2-[(E)-3-[[4-[[3-cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]amino]-3-oxo-prop-1-enil]pirrolidin-1-carboxilato 2d (161 mg, 0.24 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno (2M) en 25 mL de 1, 4-dioxano. Después de agitar durante 12 horas, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se extrae con diclorometano (50mLx3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina saturada (30 mLx2), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y concentran bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto de título (E)-N-[4-[[3-cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]-3-[(2S) - pirrolidin - 2-il] prop-2-enamida 2 (20 mg, producción 14.6%) como un sólido amarillo.

MS m/z (ESI): 569.4 [M + 1]

¹H RMN (400M Hz, DMSO-d₆): δ10.01 (s, 1H) 9.76 (s, 1H) 9.71 (s, 2H) 9.40 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.58 7.41 (s, 2H), 7.39 7.38 (m, 2H), 6.95 (dd, 1H), 6.79 (d 1 H), 5.29 (s, 1 H), 4.35 (t, 2 H), 4.21 4.20 (m, 1 H) 3.23-3.22 (m, 3 H), 2.21-2.20 (m, 1 H), 2.039-1.94 (m, 1 H), 1.84-1.76 (m, 1 H), 1.49 (t, 3 H)

Ejemplo 3

(E)-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil] -3-[(2S,4R)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-il] prop-2-enamida



Etapa 1

5 Metil (2S, 4R)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidina-2-carboxilato

Se disuelve metil (2S, 4R) -4-hidroxipirrolidino-2-carboxilato 3a (5.53 g, 38 mmol) en 80 mL de metanol en un baño de agua helada, seguido por adición de solución de formaldehído al 40% (31 mL, 380 mmol) y cianoborohidruro de sodio (12 g, 190 mmol) en tandas. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas, luego se calentó a temperatura ambiente y se agito durante 3 horas. La mezcla se apagó con 40 mL de agua, se concentró bajo presión reducida y se extrajo con diclorometano (80mLx3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina saturada (30 mLx2), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se filtran. El filtrado se concentra bajo presión reducida para obtener compuesto del título metil (2S, 4R)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidina-2-carboxilato 3b producto crudo como un aceite incoloro, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

15

Etapa 2

Metil (2S, 4R)-4-(tert-butil (dimetil) silil) oxi-1-metil-pirrolidina-2-carboxilato

Se disuelve metil (2S, 4R)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidina-2-carboxilato 3b (g 6, 37 mmol) en 100 mL de diclorometano, seguido por la adición de imidazol (7.70 g, 113 mmol) y tert-butil dimetilclorosilano (6.80 g, 45 mmol) sucesivamente. Después de agitación durante 12 horas, la mezcla de reacción se diluye con 100 mL de diclorometano, se lava con agua (50 mL) y solución saturada (50 mL) sucesivamente, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto del título metil (2S,4R)-4-(tert-butil(dimetil)silil)oxi-1-metil-pirrolidina-2-carboxilato 3c producto crudo como un aceite incoloro, que se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación.

25

MS m/z (ESI): 274 [M + 1]

30 Etapa 3

[(2S, 4R)-4-(tert-Butil (dimetil) silil) oxi-1-metil-pirrolidina-2-il] metanol

Se disuelve metil (2S, 4R)-4-(tert-butil (dimetil) silil) oxi-1-metil-pirrolidina-2-carboxilato 3c (2.50 g, 9.10 mmol) en 50 mL de diclorometano en un baño de agua helada. Se agrega hidruro de diisobutil de aluminio (18 mL, 18 mmol) lentamente en formas de gotas y la mezcla se agita durante 6 horas. La mezcla de reacción se apaga con 1 mL de metanol, se diluye con 200 mL de diclorometano, se agrega sulfato de sodio anhidro y se agita durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtra y concentra bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de alúmina alcalina con el sistema A de elución para obtener compuesto del título [(2S, 4R)-4-(tert-butil (dimetil) silil) Oxi-1-metil-Pirrolidina-2-il] metanol 3d (570 mg, producción 50.0%) como un aceite amarillo.

40

MS m/z (ESI): 246 [M + 1]

Etapas 4

5 (2S, 4R)-4-(tert-Butil (dimetil) silil) oxi-1-metil-pirrolidina-2-carbaldehido

Se disuelve sulfóxido de dimetilo (174 µl, 2.45 mmol) en 20 mL de diclorometano en un baño de hielo seco. Después de que la temperatura del sistema es estable, se agrega lentamente en forma de gotas cloruro de oxalilo (156 µl, 1.80 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se agrega en forma de gotas una solución de [(2S, 4R)-4-(tert-butil (dimetil) silil) oxi-1-metil-pirrolidina-2-il] metanol 3d (300 mg, 1,20 mmol) en 2 mL de diclorometano. Después de agitar durante 45 minutos, se agrega a la mezcla de reacción trietilamina (510µL, 3.67 mmol) y se agita durante 10 minutos, luego se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con 100 mL de diclorometano, se lava con bicarbonato de sodio saturado (20 mL), cloruro de amonio saturado (20 mL) y solución salina saturada (20 mL) sucesivamente, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,4R)-4-(tert-butil(dimetil)silil)oxi-1-metil-pirrolidina-2-carbaldehido 3e(320 mg) producto crudo como un aceite amarillo, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Etapas 5

20 (E)-3-[(2S, 4R)-4-(tert-Butil (dimetil) silil) oxi-1-metil-pirrolidina-2-il]-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi) fenil] amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil] prop-2-enamida

Se disuelve N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil] -2-dietoxifosforil-acetamida 1d (418 mg, 0.67 mmol) en 2.5 mL de tetrahidrofurano en un baño de hielo seco, seguido por adición en forma de gotas de una solución de bis (trimetilsilil) amida de litio (1 M) en tolueno (1 mL, 1 mmol). Después la mezcla se agita durante 45 minutos, se agrega una solución de (2S, 4R)-4-(tert-butil (dimetil) silil) oxi-1-metil-pirrolidina-2-carbaldehido 3e (326 mg, 1.34 mmol) en 2.5 mL de tetrahidrofurano y se agita durante 1 hora, luego se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto del título (E)-3-[(2S,4R)-4-(tert-butil(dimetil)silil) Oxi-1-metil-Pirrolidina-2-il]-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]prop-2-enamida 3f (292 mg, rendimiento 61.2%) como un sólido amarillo.

MS m/z (ESI): 713 [M + 1]

35 Etapas 6

(E)-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi) fenil] amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]-3-[(2S, 4R)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidina-2-il] prop-2-enamida

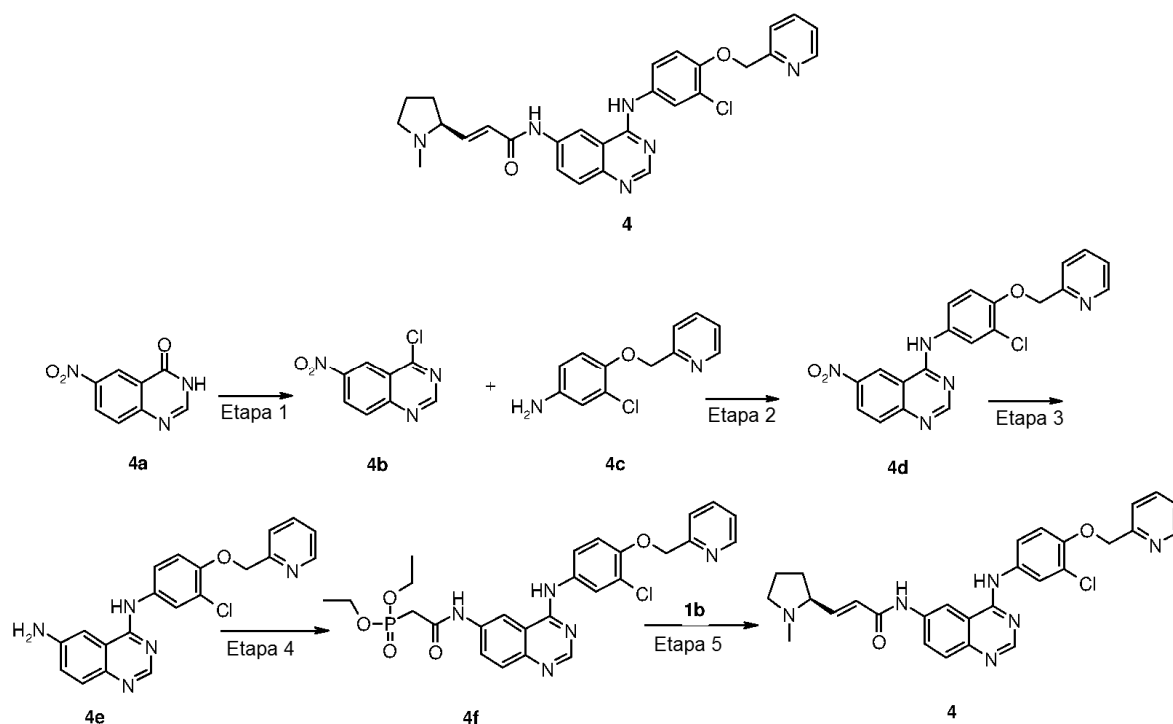
40 Se disuelve (E)-3-[(2S,4R)-4-(tert-Butil(dimetil)silil)oxi-1-metil-pirrolidina-2-il]-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]prop-2-enamida 3f (50 mg, 0.07 mmol) y fluoruro de tetrabutil amonio (51 mg, 0.21 mmol) en 5 mL de tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó durante 12 horas. Se agrega la mezcla de reacción 1 ml de agua, se concentra bajo presión reducida y se extrae con diclorometano (50mLx3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina saturada (30 mLx2), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y concentran bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto del título (E)-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil] -3-[(2S,4R)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidina-2-il] prop-2-enamida 3(17 mg, rendimiento 40.4%) como un sólido amarillo.

MS m/z (ESI): 599.4 [M + 1]

50 ¹H RNM (400M Hz, DMSO-d₆): δ 9.63 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.61-8.60 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.904-7.862 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.35-4.29 (m, 2H), 4.21 (d, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 3H), 2.93 (d, 1H), 2.41-2.37 (m, 1H), 2.20-2.18 (m, 1H), 1.49 (t, 3H)

55 Ejemplo 4

(E)-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi) fenil] amino] quinazolina-6-il]-3-[(2S)-1-metilpirrolidina-2-il] prop-2-enamida



Etapa 1

5 4-cloro-6-nitro-quinazolina

Se disuelve 6-Nitro-3H-quinazolina-4-ona 4a (18,88 g, 99.40 mmol) en cloruro fosfórico (31,03 g, 149 mmol). La mezcla se calienta hasta 160°C y se agita durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agrega 250 mL de n-hexano mientras esta caliente, se agita y se precipita una cantidad de sólido de la solución, se filtra, la torta de filtro se lava con n-hexano, se seca bajo vacío para obtener el compuesto del título 4-cloro-6-nitro-quinazolina 4b (18.14 g, rendimiento 87.2%) como un sólido amarillo.

Etapa 2

15 N-[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi) fenil]-6-nitro-quinazolina-4-Amina

Se disuelve producto crudo 4-cloro-6-nitro-quinazolina 4b (6.06 g, 28.90 mmol) en 100 mL de isopropanol, seguido por adición de 3-cloro- 4-(2-piridilmetoxi) anilina 4c (7.47 g, 31.8 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se precipita el sólido, se filtra y se lava la torta de filtro con acetato de etilo, solución salina saturada (50 mL) y agua (150 mL) sucesivamente, se seca bajo vacío para obtener compuesto del título N-[3-Cloro - 4-(2- piridilmetoxi) fenil]-6-nitro-quinazolina-4-amina 4d (8.38 g, rendimiento 74.8%) como un sólido amarillo.

MS m/z (ESI): 319 [M + 1]

25

Etapa 3

N4-[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi) fenil] quinazolina-4,6-diamina

Se disuelve N-[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi) fenil]-6-nitro-quinazolina-4-amina 4d (4.07g, 10 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (2 mL, 24 mmol) en 130 mL de mezcla de disolvente de 95% de etanol y agua (V/V = 10/3), seguido por adición de polvo de hierro (1.17 g, 200 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante 2 horas, se filtra mientras esta caliente y el filtrado se concentra bajo presión reducida para retirar el etanol. El residuo resultante se ajustó a pH > 7 con hidróxido de amonio, se filtra y la torta filtrada se seca bajo vacío, se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto del título N4-[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi) fenil] quinazolina-4,6-diamina 4e (2.04 g, rendimiento 54.1%) como un sólido blanco.

35

MS m/z (ESI): 378 [M + 1]

40 Etapa 4

N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi) fenil] amino] quinazolina-6-il]-2-dietoxifosforil-Acetamida

5 Se disuelve ácido dietilfosfonoacético (1.04 g, 5.30 mmol) en 10 mL de diclorometano en un baño de agua helada, seguido por la adición de cloruro de oxalilo (1.34 g, 10 mmol) y 1 gota de N, N-dimetilformamida. Después de agitación durante 1 hora, la mezcla se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante otra hora, se concentra bajo presión reducida y se agrega 10 mL de tetrahidrofurano a la siguiente etapa.

10 Se disuelve N4-[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi) fenil] quinazolina-4,6-diamina 4e (1 g, 2.65 mmol) en N, N-diisopropiletilamina (1.03 g, 7.94 mmol), seguido por adición en forma de gotas de la solución de reacción anterior. La mezcla se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se extrae con diclorometano (50mLx3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina saturada (30 mLx2), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y concentran bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto del título N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino] quinazolina-6-il]-2-dietoxifosforil-acetamida 4f (671 mg, rendimiento 45.7%) como un sólido marrón.

MS m/z (ESI): 556 [M + 1]

20 Etapa 5

(E)-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi) fenil] amino] quinazolina-6-il]-3-[(2S)-1-metilpirrolidina-2-il] prop-2-enamida

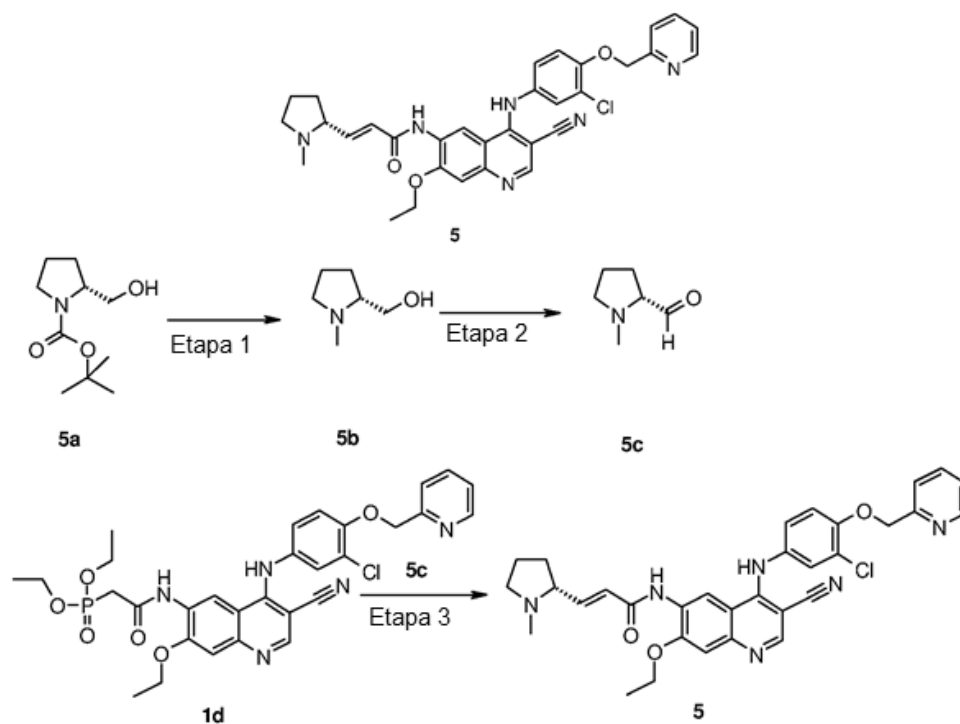
25 Se disuelve N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi) fenil] amino] quinazolina-6-il]-2-dietoxifosforil-acetamida 4f (277 mg, 0.50 mmol) en 2.5 mL de tetrahidrofurano en un baño de hielo seco, seguido por adición en forma de gotas de una solución de (bis) (trimetilsilil) amida de litio (1 M) en tolueno (750 µl, 0.75 mmol). Después de agitar durante 45 minutos, a la mezcla de reacción se agrega (2S)-1-metilpirrolidino-2-carbaldehído 1b (113 mg, 2 mmol) y se agita durante 1 hora, luego se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto del título (E)-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino] quinazolina-6-il] -3-[(2S) -1-metilpirrolidina-2-il] prop-2-enamida 4(85 mg, producción 33.0%) como un sólido amarillo.

MS m/z (ESI): 515.3 [M + 1]

35 ¹H RNM (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.47 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.79 (s,1H), 8.61 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.78-6.72 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.14-3.00 (m, 2H), 3.001 (s, 1H), 2.31 (m, 4H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.63 (m, 1H)

Ejemplo 5

40 (E)-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi) fenil] amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil] -3-[(2R) -1-metilpirrolidina-2-il] prop-2-enamida



Etapa 1

5 [(2R)-1-Metilpirrolidin-2-il] metanol

Se disuelve hidruro de litio aluminio (230 mg, 6 mmol) y N-tert-butoxicarbonil-L-prolinol 5a (400 mg, 2 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano seco en un baño de agua helada en tandas. Después que no se libera gas obviamente, la mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se agrega en forma de gotas con 5 mL de metanol en un baño de agua helada, seguido por adición de 5 mL de agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro seco, se filtra y se concentra bajo presión reducida para obtener el compuesto del título [(2R)-1- metanol 5b Metilpirrolidin-2-il] (221 mg, rendimiento 77.0%) como un aceite incoloro.

MS m/z (ESI): 116 [M + 1]

Etapa 2

(2R)-1-Metilpirrolidina-2-carbaldehido

Se disuelve dimetil sulfóxido (820 µl, 11.46 mmol) en 5 mL de diclorometano en un baño de hielo seco, seguido por adición lenta en forma de gotas de cloruro de oxalilo (968 mg, 7.64 mmol). Después de agitar durante 45 minutos, se agrega una solución de [(2R)-1-metilpirrolidin-2-il] metanol 5b (220 mg, 1.91 mmol) en 2 mL de diclorometano a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos, y se agrega trietilamina (1.9 mL, 13.37 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos, luego se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se lava con agua (20 mL) y solución salina saturada (10 mL) sucesivamente. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de alúmina alcalina con el sistema A de elución para obtener el compuesto del título (2R)-1- metilpirrolidina-2-carbaldehido 5c (300 mg) como un sólido amarillo que se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3

(E)-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]-3-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]prop-2-enamida

Se disuelve N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]-2-dietoxifosforil-acetamida 1d (250 mg, 0.40 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano seco en un baño de hielo seco, seguido por adición en forma de gotas de una solución de bis (trimetilsilil) amida de litio (1 M) en tolueno (440 µl, 0.44 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, se agrega en forma de gotas con una solución de (2R)-1-metilpirrolidino-2-carbaldehido 5c (90 mg, 0.80 mmol) en 5 mL de tetrahidrofurano y se agita durante 30 minutos, luego se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante

cromatografía de columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto del título (E)-N-[4-[[3-cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]-3-[(2R)-1-metilpiperidino-2-il]prop-2-enamida (46 mg, rendimiento 19.7%) como un sólido amarillo.

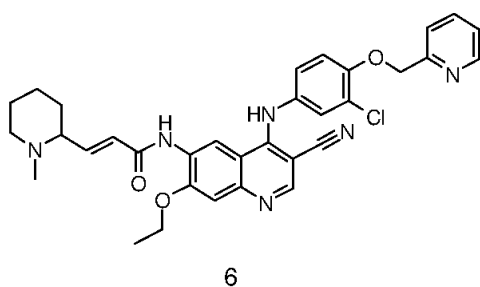
5 MS m/z (ESI): 583.4 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.83-7.80 (dd, 1H), 7.76-7.50 (m, 2H), 7.57-7.56 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.34-6.31 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.39 (m, 2H), 4.27-4.26 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.37-2.36 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.64 (t, 3H)

10

Ejemplo 6

(E)-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]-3-(1-metil-2-piperidil)prop-2-enamida

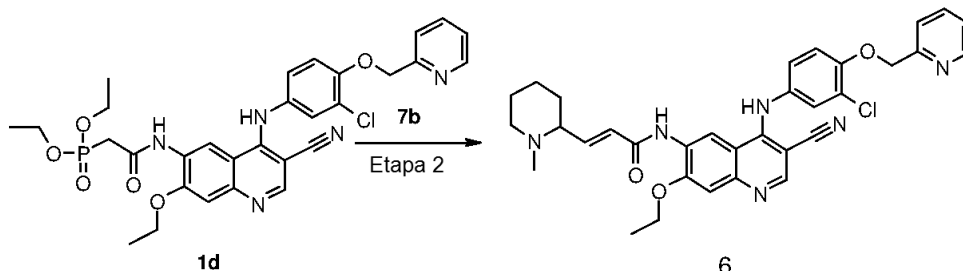


6



6a

6b



1d

6

15

Etapa 1

1-Metilpiperidino-2-carbaldehido

20

Se disuelve dimetil sulfóxido (3.3 mL, 46 mmol) en 15 mL de diclorometano en un baño de hielo seco, seguido por adición lenta en forma de gotas de cloruro de oxalilo (2.6 mL, 31 mmol). Después de agitar durante 45 minutos, se agrega en forma de gotas una solución de (1-metil-2-piperidil) metanol 6a (1 g, 7.74 mmol) en 5 mL de diclorometano a la solución. La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos, luego se agrega trietilamina (7.2 mL, 52 mmol) y se agita durante 10 minutos, luego se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se lava con agua (20 mL) y solución salina saturada (20 mL) sucesivamente. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y concentran bajo presión reducida luego el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de alúmina alcalina con el sistema A de elución para obtener el compuesto del título 1 - metilpiperidino-2-carbaldehido 6b (300 mg, rendimiento 31.0%) como un aceite marrón, que se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación.

25

30

Etapa 2

(E)-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]-3-(1-metil-2-piperidil)prop-2-enamida

35

Se disuelve N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]-2-dietoxifosforilacetamida 1d (300 mg, 0.48 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano en un baño de hielo seco, seguido por adición en forma de gotas de una solución de bis (trimetilsilil) amida (1 M) en tolueno (530 µl, 0.53 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se agrega en forma de gotas una solución de 1-metilpiperidino-2-carbaldehido 6b (120 mg, 0.96 mmol) en 5 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante otros 30 minutos, luego se calienta a temperatura ambiente y

40

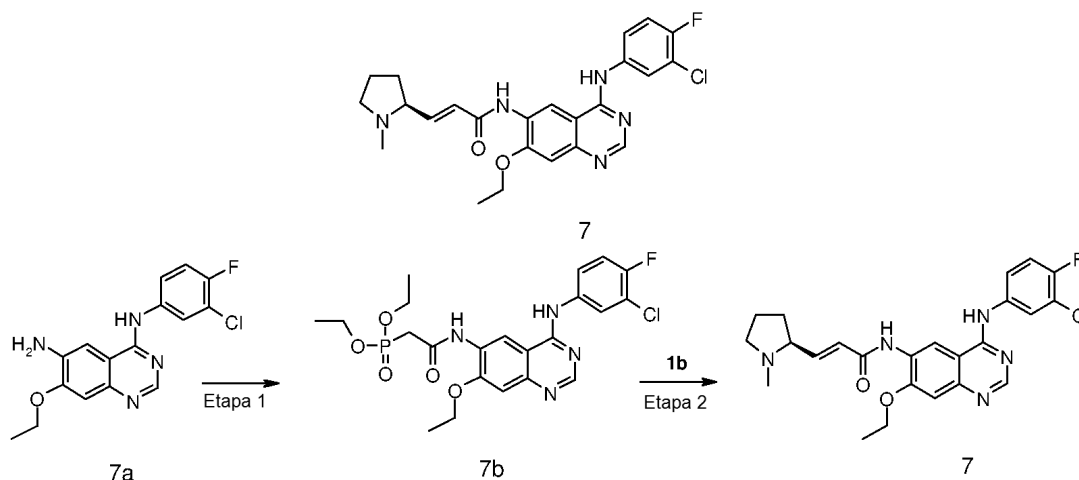
se agita durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título (E)-N-[4-[[3-cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil] amino] -3- ciano-7-etoxi-6-quinolil]-3-(1-metil-2-piperidil)prop-2-enamida 6 (14 mg, rendimiento 4.9%) como un sólido amarillo.

MS m/z (ESI): 597.3 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.09 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.51(s, 1H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 3H), 7.14-7.12 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.27-4.24 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.05-1.72 (m, 6H), 1.62 (t,3H)

Ejemplo 7

(E) - N-[4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7-etoxi-quinazolina-6-il] -3-[(2S) -1-metilpirrolidin-2-il] prop-2-enamida



Etapa 1

N-[4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7-etoxi-quinazolina-6-il] -2-dietoxifosforil-acetamida

Se disuelve N, N'-Carbonildiimidazol (292 mg, 1.80 mmol) en 4 mL de tetrahidrofurano. La mezcla se calienta a 50°C en un baño de aceite, se agrega una solución en forma de gotas de ácido dietilfosfonoacético (353 mg, 1.8 mmol) en 3 mL de tetrahidrofurano y se agita durante 1.5 horas hasta la siguiente etapa.

Se disuelve N4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-7-etoxi-quinazolina-4,6-diamina 7a (200 mg, 0.60 mmol, preparado mediante el método bien conocido: solicitud de patente WO2005028443) en 10 mL de tetrahidrofurano, seguido por adición en forma de gotas de una solución de reacción a 50°C. Después de agitación durante 3 horas a 40°C, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se extrae con diclorometano (50 mLx3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina saturada (50 mLx2), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y concentran bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto del título N-[4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7-etoxi-quinazolina-6-il] -2-dietoxifosforil-acetamida 7b (100 mg, rendimiento 33.3%) como un sólido amarillo claro.

MS m/z (ESI): 511.1 [M + 1]

Etapa 2

(E) - N-[4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7-etoxi-quinazolina-6-il] -3-[(2S) -1-metilpirrolidin-2-il] prop-2-enamida

Se disuelve N-[4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7-etoxi-quinazolina-6-il] -2-dietoxifosforil-acetamida 7b (100 mg, 0.20 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano. La mezcla se enfría a -78 °C en un baño de hielo seco, seguido por adición en forma de gotas de una solución de bis(trimetilsilil) amida de litio (1 M) en tolueno (400 µL, 0.40 mmol), y la mezcla se agita durante 45 minutos, se agrega (2S) -1- metilpirrolidina-2-carbaldehído 1b (100 mg, 0.85 mmol). Después de agitar durante 1 hora, se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. A la mezcla de reacción se agrega agua (1 mL) y metanol (1 mL), se extrae con diclorometano (100 mLx3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina saturada (30 mLx2), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida luego el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto del título (E) - N-[4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7-

etoxi-quinazolina-6-il] -3-[(2S) -1-metilpirrolidin-2-il] prop-2-enamida 7 (60 mg, rendimiento 65.2%) como un sólido amarillo.

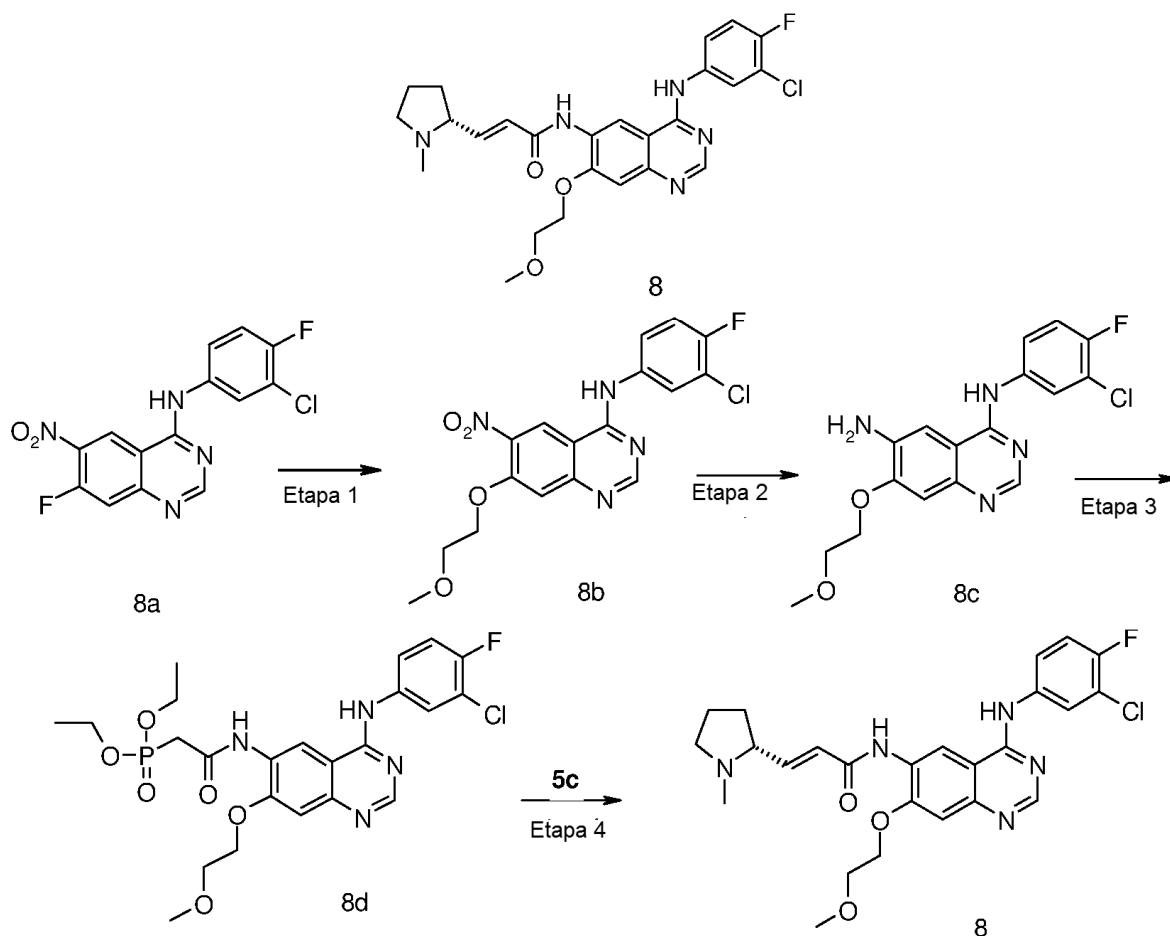
MS m/z (ESI): 470.2 [M+1]

5

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.78 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.13-8.15 (m, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.67-6.69 (m, 2H), 4.26-4.31 (m, 2H), 4.09-4.10 (m, 1H), 3.17-3.15 (m, 2H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.77-2.79 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.74-1.76 (m, 1H), 1.47 (m, 3H)

10 Ejemplo 8

(E)-N-[4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)quinazolina-6-il]-3-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]prop-2-enamida



15

Etapa 1

N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-(2-metoxietoxi)-6-nitro-quinazolina-4-Amina

20

Se disuelve 2-metoxietanol (152 mg, 2 mmol) en 30 mL de dimetilsulfóxido en un baño de agua helada, seguido por adición de hidruro de sodio al 60% (80 mg, 2 mmol). La mezcla se calienta hasta 40 °C y se agita durante 2 horas, luego se agrega N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-fluoro-6-nitro-quinazolina-4-amina 8^a (336 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a 40°C, luego se calienta hasta 50°C y se agita durante 12 horas. A la mezcla de reacción se agrega agua (20 mL), se filtra y la torta de filtro se lava con agua (50 mL), se seca bajo vacío para obtener el compuesto del título N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-(2-metoxietoxi)-6-nitro-quinazolina-4-amina 8^b (392 mg, rendimiento 100%) como un sólido amarillo, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

25

MS m/z (ESI): 393.0 [M + 1]

30

Etapa 2

N4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-(2-metoxietoxi)quinazolina-4,6-diamina

5 Se disuelve N-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-7-(2-metoxietoxi)-6-nitro-quinazolina-4-amina8b(392 mg, 1 mmol) y polvo de hierro (392 mg, 7 mmol) en 20 mL de ácido acético. La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante 4 horas, se concentra bajo presión reducida. Al residuo se agrega 100 mL de bicarbonato de sodio saturado, se extrae con diclorometano (100 mLx3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina saturada (50 mLx2), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y concentran bajo presión reducida para obtener el compuesto del título N4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-(2-metoxietoxi)quinazolina-4, 6-diamina 8c (200 mg, rendimiento 55.2%) como un sólido amarillo claro.

10 MS m/z (ESI): 363.1 [M + 1]

Etapa 3

N-[4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)quinazolina-6-il]-2-dietoxifosforil-Acetamida

15 Se disuelve N, N'-Carbonildiimidazol (292 mg, 1.80 mmol) en 4 mL de tetrahidrofurano. La mezcla se calienta hasta 50°C en baño de aceite, se agrega en forma de gotas una solución de ácido dietilfosfonoacético (353 mg, 1.8 mmol) en 3 mL de tetrahidrofurano y se agitan durante 1.5 horas hasta la siguiente etapa.

20 Se disuelve N4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-7-(2-metoxietoxi)quinazolina-4,6-diamina 8c (200 mg, 0.55 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano, seguido por la adición en forma de gotas solución de reacción anterior a 50 °C. Después de agitar durante 3 horas a 40 °C, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se extrae con diclorometano (50 mLx3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina saturada (50 mLx2), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto del título N-[4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)quinazolina-6-il]-2-dietoxifosforil-acetamida8d(150 mg, rendimiento 50.5%) como un sólido amarillo claro. MS m/z (ESI): 541.2 [M + 1]

Etapa 4

30 (E)-N-[4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)quinazolina-6-il]-3-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]prop-2-enamida

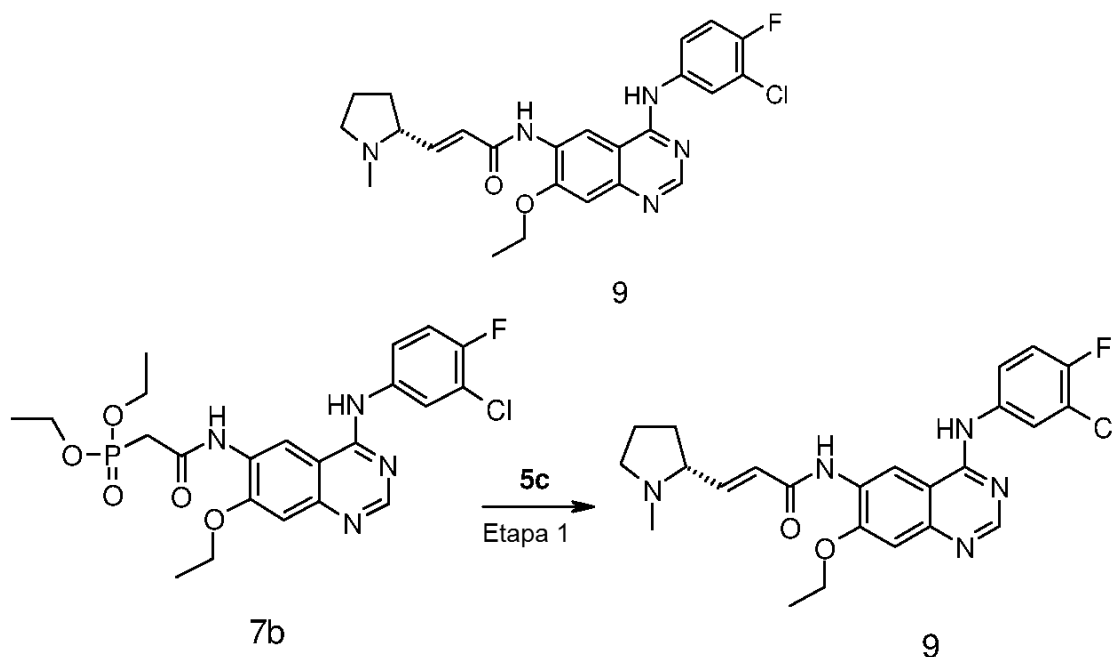
35 Se disuelve N-[4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)quinazolina-6-il]-2-dietoxifosforil-acetamida 8d (200 mg, 0.37 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano. La mezcla se enfría a -78 °C en un baño de hielo seco. Bajo argón, se agrega en forma de gotas una solución de bis (trimetilsilil) amida de litio (1 M) en tolueno (740 µl, 0.74 mmol). Después de agitación durante 30 minutos, se agrega (2R) -1-metilpirrolidina-2-carbaldehído 5c (84 mg, 0.74 mmol) a la solución de reacción. La mezcla se agita durante otra 1 hora, luego se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra, se agrega 10 mL de agua, se extrae con diclorometano (25 mLx3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina saturada (30 mLx2), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto del título (E)-N-[4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)quinazolina-6-il]-3-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]prop-2-enamida8(100 mg, rendimiento 54.2%) como un sólido amarillo.

45 MS m/z (ESI): 500.2 [M + 1]

¹H RNM (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,82 (s, 1H), 9.58 (s, 1H) 8.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.12 8.13 (m, 1H) 7.79 7.81 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.57 6.75 (m, 2H), 4.36-4.37 (m, 2H), 3.80 3.81 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 4H), 3.15-3.13 (m 1 H), 2.5 (s, 3 H), (m, 2 H) 2.40-2.31, 2.08 (m, 1 H), 1.90-1.81(m, 1H), 1.70-1,64 (m, 1 H)

50 Ejemplo 9

(E) - N-[4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7-etoxi-quinazolina-6-il] -3-[(2R) -1-metilpirrolidin-2-il] prop-2-enamida



Etapa 1

5 (E) - N-[4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7-etoxi-quinazolina-6-il] -3-[(2R) -1-metilpirrolidin-2-il] prop-2-enamida

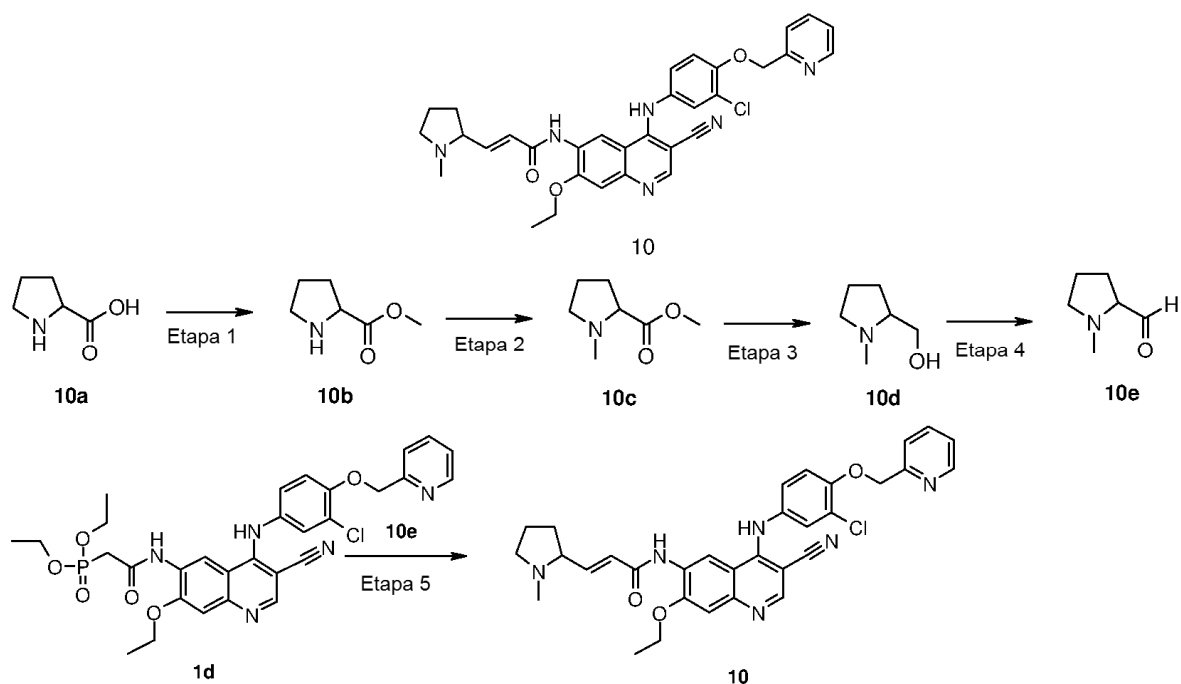
Se disuelve N-[4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7-etoxi-quinazolina-6-il] -2-dietoxifosforil-acetamida 7b(300 mg, 0.59 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano. La mezcla se enfría a -78 °C en un baño de hielo seco. Bajo argón, e agrega en forma de gotas una solución de bis (trimetilsilil) amida de litio (1 M) en tolueno (1.2 mL, 1.18 mmol). Después la mezcla se agita durante 30 minutos, se agrega (2R) -1-metilpirrolidino-2-carbaldehído 5c (133 mg, 1.18 mmol), y la mezcla se agita durante 1 hora, luego se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra, se agregan 10 mL de agua, se extrae con diclorometano (25 mLx3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina saturada (30 mLx2), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice con un sistema A de elución para obtener el compuesto del título (E) - N-[4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7-etoxi-quinazolina-6-il] -3-[(2R) -1-metilpirrolidin-2-il] prop-2-enamida 9 (130 mg, rendimiento 47.3%) como un sólido amarillo.

MS m/z (ESI): 470.2 [M + 1]

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.79 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.67-6.73 (m, 1H), 6.56-6.60 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 2H), 4.09-4.10 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.77-2.79 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.74-1.76 (m, 1H), 1.47 (t, 3H)

Ejemplo: 10

25 (E)-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]-3-(1-metilpirrolidin-2-il)prop-2-enamida



Etapa 1

5 Metil Pirrolidino-2-carboxilato

Se disuelve 7 mL de cloruro de tionilo en 50 mL de metanol en un baño de agua helada, seguido por adición de ácido pirrolidino-2-carboxílico 10a (5 g, 43.40 mmol). La mezcla se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 24 horas. La mezcla se concentra bajo presión reducida para obtener metil pirrolidino-2-carboxilato 10b (10 g) de producto crudo que se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación.

MS m/z (ESI): 130.1 [M + 1]

Etapa 2

15

Metil 1-metilpirrolidino-2-carboxilato

Se devuelve metil pirrolidino-2-carboxilato 10b de producto crudo (5 g) en 100 mL de metanol. La solución se enfría a 0~5 °C en un baño de agua helada, seguido por adición de 13 mL 40% de formaldehído. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas, luego se enfría a 0~5 °C en un baño de agua helada, y se agrega cianoborohidruro de sodio (5.45 g, 87.20 mmol) en tandas. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 24 horas. La mezcla se concentra bajo presión reducida y se agregan 5 ml de agua, se extrae con diclorometano (5 mLx3). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y concentran bajo presión reducida para obtener metil 1-metilpirrolidino-2-carboxilato 10c (4.7 g, rendimiento 70.1) de producto crudo como un aceite marrón.

MS m/z (ESI): 144.1 [M + 1]

Etapa 3

30

(1-Metilpirrolidin-2-il) metanol

Se agrega en forma de gotas hidruro de Diisobutil aluminio (60 mL, 66 mmol) a una solución de metil 1-metilpirrolidino-2-carboxilato 10c (4.7 g, 33 mmol) en 50 mL de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 6 horas en un baño de agua helada, seguido por adición de 10 mL de metanol. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (1-metilpirrolidin-2-il) metanol 10d (1.8 g, rendimiento 47.4%) como un aceite marrón.

Etapa 4

40

1-Metilpirrolidino-2-carbaldehído

Se disuelve sulfóxido de dimetilo (2.2 mL, 31.20 mmol) en 20 mL de diclorometano en un baño acetona e hielo seco, seguido por adición de cloruro de oxalilo (2 mL, 23.40 mmol). Después de agitación durante 45 minutos a -18 °C, se agrega (1-metilpirrolidin-2-il) metanol 10d (1.8 g, 15.60 mmol). Después de agitar durante otros 45 minutos, se agrega trietilamina (6.5 mL, 46.80 mmol). La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se lava con solución salina saturada (50 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de alúmina alcalina con el sistema A de elución para obtener 1- metilpirrolidino-2-carbaldehído 10e (1 g, rendimiento 56.8%) como un aceite marrón.

Etapa 5

(E)-N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil]-3-(1-metilpirrolidin-2-il)prop-2-enamida

Se disuelve N-[4-[[3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolil] -2-dietoxifosforil-acetamida 1d (3 g, 4.40 mmol) en 30 mL de tetrahidrofurano en un baño de hielo seco, seguido por adición en forma de gotas de una solución de bis (trimetilsilil) amida de litio (1 M) en tolueno (9.6 mL, 8.80 mmol). Después la mezcla se agita durante 30 minutos, se agrega una solución de 1-metilpirrolidino-2-carbaldehído 10e (1 g, 8.80 mmol) en 5 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante otros 30 minutos, luego se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto del título (E)-N-[4-[[3-cloro-4-(2-piridilmetoxi)fenil]amino]-3- ciano-7-etoxi-6-quinolil]-3-(1-Metilpirrolidin-2-il)prop-2-enamida 10 (500 mg, rendimiento 20.8% de rendimiento) como un sólido amarillo.

MS m/z (ESI): 583.2 [M+1]

¹H RNM (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.59 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 3H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.38 (dd, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.73-2.72 (m, 3H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.53 (t, 3H)

Ejemplos de prueba

Ensayos biológicos

Ejemplo 1: Ensayo de inhibición de proliferación celular EGFR

El siguiente ensayo in vitro es para determinar la actividad de los compuestos de la invención para inhibir la proliferación de células A431 de carcinoma epidermoide humano, que tiene alta expresión de EGFR.

El siguiente ensayo in vitro es para determinar la actividad de los compuestos probados para inhibir la proliferación de células cancerígenas, que tienen alta expresión de EGFR. La actividad se representa por el valor IC₅₀. Los procedimientos generales del ensayo se dan como sigue: las células A431 neoplásicas que tienen alta expresión EGFR (Instituto de Bioquímica y biología celular) se seleccionan y cultivan en una placa de cultivo celular de 96 pozos en una concentración adecuada (por ejemplo, medio de 5000 células/mL). Las células se incuban luego en una incubadora de dióxido de carbono (CO₂) hasta que alcanzan el 85% de confluencia. Luego, se reemplaza el medio de cultivo celular con uno fresco con adición de compuestos de prueba en este en concentraciones en serie (concentraciones en general de 6 a 7). Las células se colocan luego de nuevo en la incubadora y se cultivan continuamente. 72 horas después, la actividad de los compuestos probados para inhibir la proliferación celular se determina al utilizar el método de sulforodamina B (SRB). Se calculan los valores IC₅₀ en células probadas mediante datos de índices de inhibición de concentraciones seriales de los compuestos probados.

La actividad de los compuestos de la invención:

La actividad biológica de los compuestos de la invención se prueba al utilizar el ensayo descrito anteriormente. Se miden los valores IC₅₀ y se muestran en la tabla adelante:

Ejemplo No.	IC ₅₀ (EGFR/A431)(mM)
1	0.022
2	0.003
3	0.036
5	0.045
9	0.008

Conclusión: los compuestos de la presente invención tenían actividad obvia para inhibir la proliferación de las células A431.

5 Ejemplo 2: ensayo de actividad quinasa EGFR

Se prueba la actividad quinasa EGFR in vitro mediante el siguiente ensayo.

10 El siguiente ensayo se puede utilizar para determinar la actividad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad quinasa EGFR. La concentración IC₅₀ inhibitoria máxima media (la concentración de los compuestos probados que muestran 50% de inhibición de la actividad enzimática) de cada compuesto se determina al incubar diversas concentraciones diferentes de los compuestos probados con una enzima y sustrato específicos. La quinasa EGFR utilizado en este ensayo es una proteína recombinante derivada humana (tecnología de señalización celular, #7908), que se hace reaccionar con el sustrato de péptido y diferentes concentraciones de los compuestos probados en una solución reguladora que contiene 60 mM HEPES (pH7.5), 5 mM MgCl₂, 5 mM MnCl₂, 3 μM Na₃VO₄, 1.25 M DTT (1000x) y 20 μM ATP a 25°C, durante 45 minutos. Se determina la actividad de quinasa EGFR al utilizar un método de fluorescencia resuelto en el tiempo.

20 La actividad de los compuestos de la invención:

La actividad biológica de los compuestos de la invención se prueba al utilizar el ensayo descrito anteriormente. Se miden los valores IC₅₀ y se muestran en la tabla adelante:

Ejemplo No.	IC ₅₀ (EGFR/BIO) (mM)
1	0.048
2	0.006
3	0.059
5	0.013
7	0.004
8	0.002
9	0.002

25 Conclusión: los compuestos de la presente invención tienen actividad obvia para inhibir la proliferación de la quinasa EGFR.

Ensayos farmacocinéticos

30 Ejemplo 1 de prueba: el ensayo de farmacocinética de los compuestos del ejemplo 1 y ejemplo 5 de la presente invención

1. Resumen

35 Los compuestos del ejemplo 1 y ejemplo 5 de la presente invención se administran intragástricamente a ratas para determinar la concentración de fármaco en el plasma en diferentes momentos de tiempo mediante el método LC/MS/MS. El comportamiento farmacocinético de los compuestos de la presente invención se estudia y evalúa en ratas.

40 2. protocolo

2.1 muestras

Compuestos de Ejemplo 1 y Ejemplo 5

45 2.2 animales experimentales

Se compran 8 ratas SD adultas saludables, machos y hembras por mitad, de SINO-BRITISH SIPPR/BK LAB. ANIMAL LTD., CO, Numero de Licencia: SCXK (Shanghai) 2003-0002

50 2.3 preparación de los compuestos de prueba

Se pesan y muelen la cantidad correcta de compuestos con 0.5% de celulosa carboximetilo de sodio, uniformemente, suspendiéndolas con 1% tween 80 a 2.5 mg/mL de suspensión antes de uso.

2.4 administración

Se administra intragástricamente una dosis de 25.5 mg/kg, en un volumen de 10 mL/KG a 8 ratas SD adultas saludables, machos y hembras por mitad después de ayuno en la noche.

2.5 recolección de muestra

8 ratas SD adultas saludables, machos y hembras por mitad, se dividen en 2 grupos. Después de un ayuno por la noche, se administra intragástricamente a las ratas una dosis de 25.0 mg/kg. Se toman muestras de sangre (0.2 mL) del seno orbital en pre administración y en 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 7.0, 9.0, 12.0, 24.0 y 30.0 horas después de administración, que se almacenan en tubos heparinizados y centrifugados durante 10 minutos a 3.500 rpm. Las muestras de plasma se almacenan a -20 °C hasta análisis. Las ratas se alimentan 2 horas después de administración.

3. Operación

50 µl de plasma de ratas se toma en diferentes momentos después de administración, se mezclan con 50 µl de solución de serie estándar para obtener la concentración de plasma de 50.0, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000 ng/mL. Se agrega 150 µl de metanol y la mezcla se mezcla durante 3 minutos utilizando una centrifuga y se centrifuga durante 10 minutos a 13.500 rpm. Se analiza 10 µl del sobrenadante mediante LC-MS/MS. Se calculan los parámetros farmacocinéticos principales mediante el software DAS 2.0.

4. resultados de los parámetros farmacocinéticos

Parámetros farmacocinéticas de los compuestos de la presente invención se muestra como sigue:

Número	Ensayo de farmacocinética (25mg/kg)					
	Concentración de plasma.	Área bajo la curva	Vida media	Tiempo de residencia medio	Separación	Volumen de distribución evidente
	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg/mL*h)	t _{1/2} (h)	MRT (h)	CL/F (1/h/kg)	V _z /F (1/kg)
Ejemplo 1	4.48±1.88	52.58±38.96	4.04±1.39	7.78±1.89	0.76±0.53	3.71±1.68
Ejemplo 5	6.47±1.81	52.81±23.59	3.4±0.45	7.66±0.75	0.53±0.18	2.6±0.94

Conclusión: los compuestos de la presente invención tienen buena absorción en farmacocinética y obviamente se mejoran las características farmacocinéticas.

Efectos terapéuticos contra xenoinjertos de cáncer de pulmón humano Calu-3 en ratones sin pelo.

1. Resumen

Se estima el efecto terapéutico del compuesto del ejemplo 1 contra xenoinjertos de cáncer de pulmón humano Calu-3 en ratones sin pelo. El compuesto del ejemplo 1 inhibe en forma destacada el crecimiento de cáncer de pulmón humano Calu-3, y los ratones probados fueron muy tolerantes.

2. Propósito

Se estiman y comparan los efectos terapéuticos de los compuestos del ejemplo 1 y ejemplo 5 contra xenoinjertos de cáncer de pulmón humano Calu-3 en ratones sin pelo.

3. Fármacos probados

Nombre de fármacos y lote de fármacos: los compuestos del ejemplo 1 y ejemplo 5 método de preparación: los compuestos del ejemplo 1 y ejemplo 5 se prepararon a la concentración correspondiente al utilizar agua destilada que contiene Tween-80 al 0,1%.

4. Animales experimentales

Ratones sin pelo BALB/cA-, de 6 a 7 semanas de edad, ♀, comprados de Animal Experimental LTD., CO of Slaccas.

Certificado No. SCXK 2007-0005. ambiente: Nivel SPF.

5

5. Protocolo experimental

Se inocularon hipodérmicamente células de cáncer de pulmón humano Calu-3 a ratones sin pelo. Después que crecen los tumores hasta 150-250 mm³, se dividen aleatoriamente los ratones en grupos (d0).

10

El volumen de los tumores y el peso de los ratones se mide y registra 2 - 3 veces por semana.

El cálculo de la fórmula del volumen del tumor (V) es: $V = 1/2 \times a \times b^2$, a: longitud del tumor, b: ancho del tumor.

15

6. Resultado

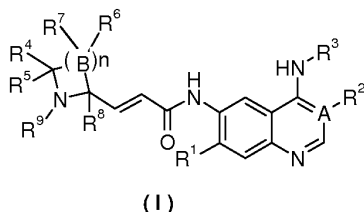
El compuesto del ejemplo 1 inhibió en forma destacada el crecimiento del cáncer de pulmón humano Calu-3. La dosis baja (100 mg/kg) del compuesto del ejemplo 1 redujo 2/6 el volumen del tumor, las dosis altas (200 mg/kg) del compuesto del ejemplo 1 reduce 1/6 el volumen del tumor y degrada completamente otro 1/6 del tumor. La dosis baja (100 mg/kg) del compuesto del ejemplo 5 redujo 3/6 del volumen del tumor, la dosis alta (200 mg/kg) del compuesto del ejemplo 5 redujo 4/6 el volumen del tumor. Mas aun, los ratones fueron bien tolerantes a los compuestos del ejemplo 1 y ejemplo 5 de acuerdo con el protocolo de administración actual.

20

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I) y tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

5



en la que:

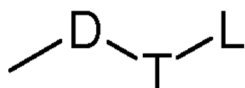
10 A se selecciona del grupo que consiste de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

Cuando A es un átomo de carbono, R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alcoxilo; en el que dicho alcoxilo se sustituye adicionalmente opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de grupo que consiste de halógeno o alcoxilo; R² es ciano;

15

Cuando A es un átomo de nitrógeno, R¹ se seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno o alcoxilo; en el que dicho alcoxilo se sustituye adicionalmente opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno o alcoxilo; R² está ausente;

20 R³ es un radical que tiene la siguiente fórmula:



o -D;

25

en el que

D se selecciona del grupo que consiste de arilo o heteroarilo, en el que dicho arilo o heteroarilo es cada uno independientemente opcionalmente y adicionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo o trifluorometilo;

30

T se selecciona del grupo que consiste de -(CH₂)_r, -O(CH₂)_r, -NH(CH₂)_r o -S(O)_r(CH₂)_r;

L se selecciona del grupo que consiste de arilo o heteroarilo, en el que dicho arilo o heteroarilo cada uno es independientemente opcionalmente y adicionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno o alquilo;

35

R⁴ y R⁵ cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, Hidroxialquilo, halógeno, carbonilo, amino, ciano, nitro, carboxi o éster carboxílico;

40

B se selecciona del grupo que consiste de átomos de carbono, átomo de oxígeno o S(O)_r;

Cuando B un es un átomo de carbono, R⁶ y R⁷ cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, Hidroxialquilo, halógeno, carbonilo, amino, ciano, nitro, carboxi o éster carboxílico;

45

Cuando B es un átomo de oxígeno o S(O)_r, R⁶ y R⁷ están ausentes;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo;

50

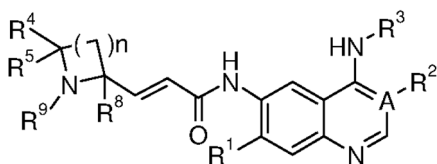
R⁹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carboxi o éster carboxílico;

r es 0, 1 ó 2; y

n es 1, 2, 3, 4 o 5.

55

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismo, que incluyen los compuestos que tienen la siguiente fórmula (II), o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen los compuestos de la fórmula (II) o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(II)

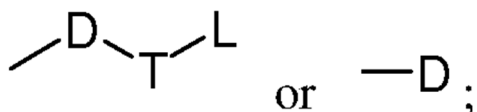
en el que:

A se selecciona del grupo que consiste de un átomo de carbono o átomo de nitrógeno;

Cuando A es un átomo de carbono, R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alcoxilo; en el que dicho alcoxilo se sustituye opcionalmente adicionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno o alcoxilo; R² es ciano;

Cuando A es un átomo de nitrógeno, R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alcoxilo; en el que dicho alcoxilo se sustituye opcionalmente adicionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno o alcoxilo; R² está ausente;

R³ es un radical que tiene la siguiente fórmula:



en el que:

D se selecciona del grupo que consiste de arilo o heteroarilo, en el que dicho arilo o heteroarilo se sustituye independientemente opcionalmente y adicionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo y trifluorometilo;

T es seleccionado del grupo consistente de-(CH₂)_r, -O(CH₂)_r, -NH(CH₂)_r o -S(O)_r(CH₂)_r;

L se selecciona del grupo que consiste de arilo o heteroarilo, en el que dicho arilo o heteroarilo cada se sustituye independientemente opcionalmente y adicionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno o alquilo;

R⁴ y R⁵ cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, Hidroxialquilo, halógeno, carbonilo, amino, ciano, nitro, carboxi o éster carboxílico;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, arilo, carboxi o éster carboxílico;

r es 0, 1 ó 2; y

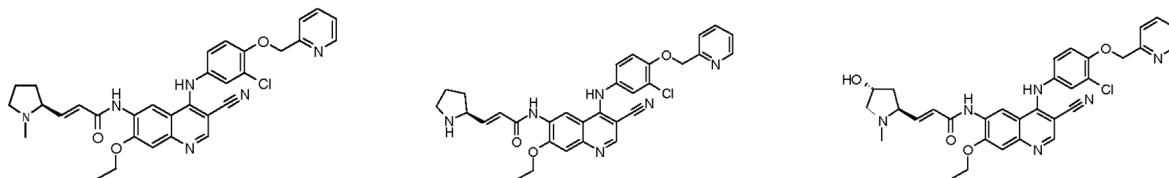
n es 1, 2, 3, 4 o 5.

3. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que A es un átomo de carbono, R¹ es alcoxilo; R² es ciano.

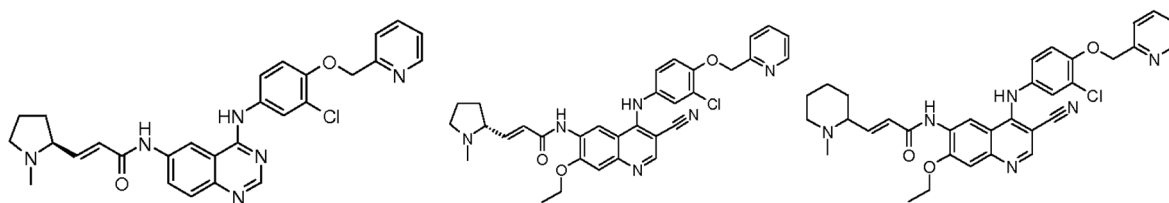
4. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que A es un átomo de nitrógeno, R¹ es hidrógeno; R² está ausente.

5. Los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, o tautómeros, racematos, enantiómeros, o y mezclas de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismo, en el que n es 2.

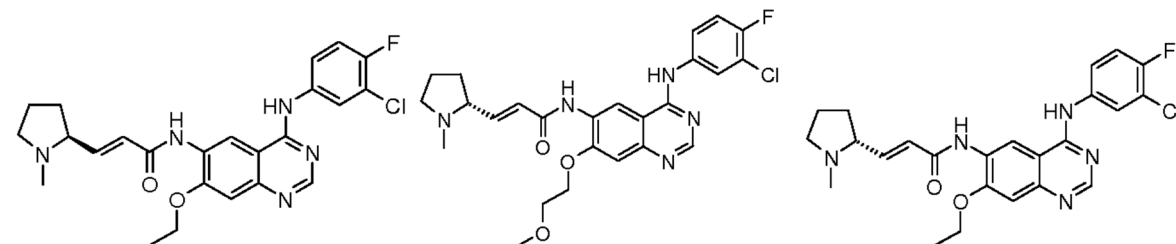
6. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismo, en el que los compuestos se seleccionan del grupo que consiste de:



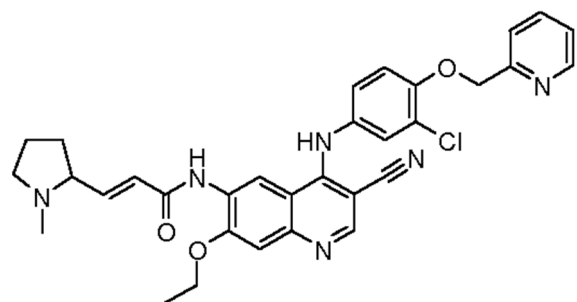
10



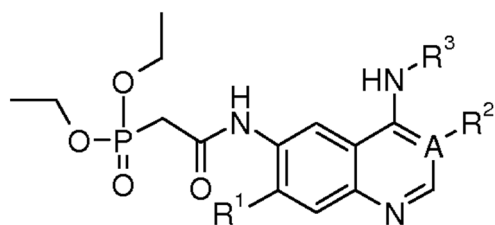
15



y



7. Compuestos de la fórmula (IA)



(IA)

20

En el que:

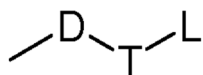
A se selecciona del grupo que consiste de un átomo de carbono o átomo de nitrógeno;

25

Cuando A es un átomo de carbono, R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alcoxilo; en el que dicho alcoxilo se sustituye opcionalmente adicionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno o alcoxilo; R² es ciano;

5 Cuando A es un átomo de nitrógeno, R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alcoxilo; en el que dicho alcoxilo se sustituye opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno o alcoxilo; R² está ausente;

10 R³ es un radical que tiene la siguiente fórmula:



;

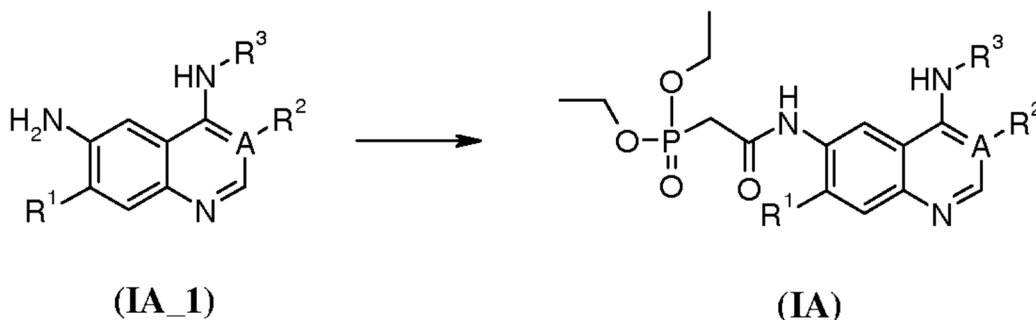
15 D se selecciona del grupo que consiste de arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo es cada uno opcionalmente independientemente adicionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo o trifluorometilo;

T se selecciona del grupo que consiste de -(CH₂)_r, -O(CH₂)_r, -NH(CH₂)_r o -S(O)_r(CH₂)_r;

20 L se selecciona del grupo que consiste de arilo o heteroarilo, en el que dicho arilo o heteroarilo es donde cada uno se sustituye independientemente opcionalmente y adicionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno o alquilo; y

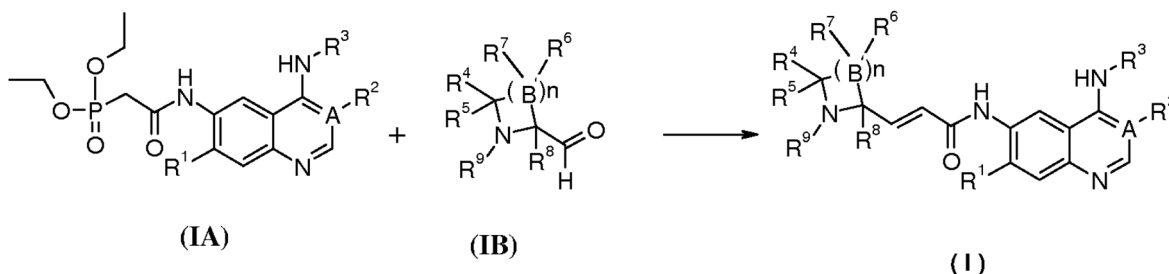
r es 0, 1 o 2.

25 8. Un proceso de preparación de los compuestos de la fórmula (IA) de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende las siguientes etapas de:



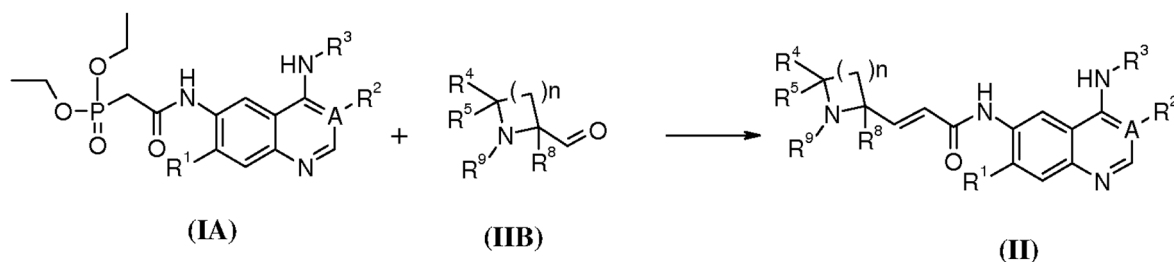
30 Convertir los compuestos de la fórmula (IA₁) para obtener los compuestos de la fórmula (IA); en el que A, R¹, R² y R³ son definidas como aquellas en la reivindicación 7.

35 9. Un proceso de preparación de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas de:



40 Hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (IA) con los compuestos de la fórmula (IB) para obtener los compuestos de la fórmula (I); en el que A, B, n y R¹ a R⁹ son definidas como aquellas en la reivindicación 1.

10. Un proceso de preparación de los compuestos de la fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende las siguientes etapas de:



Hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (IA) con los compuestos de la fórmula (IIB) para obtener los compuestos de la fórmula (II); en el que A, n, R¹ a R⁵, R⁸ y R⁹ se definen como aquellos en la reivindicación 2.

5

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y portadores farmacéuticamente aceptables.

10

12. Un proceso de preparación de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende combinar los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con portadores farmacéuticamente aceptables o agentes diluyentes.

15

13. los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para uso como un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con proteínas quinasas; en el que dichas proteínas quinasas se seleccionan del grupo que consiste de tirosina quinasas receptoras EGFR o tirosina quinasas receptoras HER-2.

20

14. Un uso de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o un uso de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 en la preparación de un inhibidor de tirosina quinasas receptoras EGFR o un inhibidor de tirosina quinasas receptoras HER-2.

25

15. Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para uso como un medicamento para el tratamiento del cáncer.