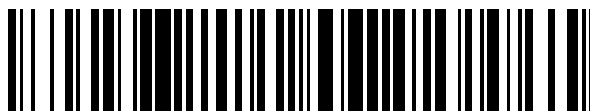


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 932 805**

51 Int. Cl.:

C07D 215/48 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.09.2018** **PCT/CN2018/106674**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2019** **WO19062637**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2018** **E 18862179 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2022** **EP 3689351**

54 Título: **Derivado de quinolina y aplicación del mismo como inhibidor de la tirosina quinasa**

30 Prioridad:

28.09.2017 CN 201710900497

05.07.2018 CN 201810732319

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.01.2023

73 Titular/es:

**CHONGQING PHARMACEUTICAL INDUSTRIAL
RESEARCH INSTITUTE CO. LTD. (50.0%)**

565 Tushan Road Nan'an District

Chongqing 400061, CN y

YAOPHARMA CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

ZHANG, YANG;

CHEN, ZHENGXIA;

DAI, MEIBI;

LI, WENJU;

LI, JIAN y

CHEN, SHUHUI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 932 805 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

Derivado de quinolina y aplicación del mismo como inhibidor de la tirosina quinasa

Referencia a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad de las siguientes solicitudes:

5 Documento CN201710900497.6, presentado el 28 de septiembre de 2017;

Documento CN201810732319.1, presentado el 5 julio de 2018.

Campo de la invención

10 La presente divulgación se refiere a un derivado de quinolina y al uso del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con el inhibidor de tirosina quinasa. Específicamente, la presente divulgación se refiere a un compuesto representado por la fórmula (II) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Estado de la Técnica

15 La proteína tirosina quinasa (PTK) es una enzima que, junto con ATP como un sustrato, fosforila los residuos de tirosina en péptidos y proteínas. Estas enzimas son factores clave en la regulación de la señalización celular, tal como la proliferación y diferenciación celular. En particular, la PTK también incluye tirosina quinasa receptoras, que incluyen el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y las quinasa (FGF y VEGF) que juegan un papel en la angiogénesis; y, además, tirosina quinasa no receptoras, que incluyen LCK, ABL, etc.

20 La proteína c-Met (también conocida como el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)) es un heterodímero de transmembrana de 190 kDa con actividad de tirosina quinasa, codificada por el oncogén *c-Met*. Se ha demostrado que la vía de señalización de HGF/c-Met está asociada con una variedad de respuestas celulares, que incluyen actividad mitogénica, actividad de proliferación, actividad morfogénica y actividad angiogénica. Los inhibidores de la vía HGF/c-Met tienen un potencial significativo para el tratamiento del cáncer.

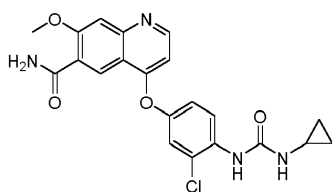
25 ABL es una tirosina quinasa codificada por un protooncogén. La ABL activada puede promover la proliferación celular, diferenciación, EMT, etc. En neoplasias hematológicas, se activa principalmente por fusión de genes tales como *BCR-ABL*. En tumores sólidos, se activa principalmente por la amplificación de genes, la sobreexpresión y las tirosina quinasa receptoras anteriores, tales como PDGFR, EGFR, etc. TNIK es una serina/treonina quinasa, que puede unirse a la β -catenina/TCF en la vía de señalización de Wnt, activar los genes diana posteriores de la señal Wnt y promover el crecimiento tumoral. MINK es miembro de la familia de proteínas quinasa STE20. Se expresa en gran medida en el sistema nervioso central y puede activar las vías de señalización de JNK y p38.

30 FGFR es un tipo de sustancias activas biológicas que tienen funciones de transmisión de señales biológicas, regulación del crecimiento celular, participación en la reparación de tejidos, etc. En los últimos años, se ha descubierto que muchos miembros de la familia FGFR desempeñan funciones importantes en la tumorigénesis y en el proceso de desarrollo. El receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) es un tipo de proteína receptora que puede unirse específicamente al factor de crecimiento de fibroblastos (FGF). La familia de FGFRs incluye los siguientes tipos: 35 FGFR1b, FGFR1c, FGFR2b, FGFR2c, FGFR3b, FGFR3c y FGFR4. Los FGFs que se unen a diferentes subtipos de FGFR no son iguales. La unión de FGFs y FGFRs da como resultado la autofosforilación de múltiples residuos de tirosina en las células. Los FGFRs fosforilados activan vías de señalización posteriores que incluyen MEK/MAPK, PLC γ /PKC, PI3K/AKT, STATS, etc. El FGFR4 se expresa en gran medida en el cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de esófago y cáncer testicular, y FGF19 que se une específicamente a FGFR4 se expresa en gran medida en células de cáncer de colon, hígado y pulmón humanos. Las señales anormales de la unión específica de FGFR4s y FGF19 son factores importantes de tumorigénesis múltiple y metástasis.

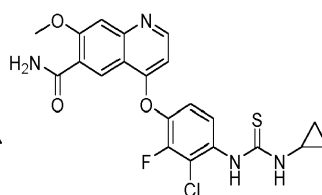
40 El factor de crecimiento de células endoteliales vasculares (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) juegan un papel importante en la neovascularización tumoral. Se unen a sus receptores VEGFR y PDGFR, transmiten señales a la región intracelular, después se someten a dimerización de fosforilación y activan esta vía de señal y transfieren energía anterior, lo que da como resultado un crecimiento, metástasis y proliferación descontrolados de células tumorales.

45 En cuanto al tratamiento de las células tumorales, los diversos objetivos anteriores, tales como ABL, C-Met, TNIK, FGFR1-4, VEGFR (FLT1, KDR, FLT4) y PDGFR, pueden cooperar con y complementarse entre sí, reducir el escape de las células tumorales, reducir la resistencia a los fármacos y mejorar el efecto terapéutico en el mecanismo de acción molecular, por lo tanto, los fármacos que pueden actuar sobre estos objetivos al mismo tiempo son muy esperados.

50 En la actualidad, el inhibidor multi-quinasa comercialmente disponible Lovatinib, que tiene actividades ABL, TNIK, FGFR, VEGFR y PDGFR simultáneamente, muestra un excelente rendimiento en el tratamiento clínico y tiene una alta tasa de respuesta en los pacientes.



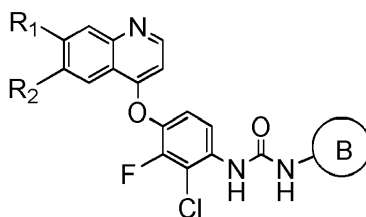
Compuesto Comparativo I (Lovatinib)



Compuesto Comparativo 2

Contenido de la invención

La presente divulgación proporciona un compuesto representado por la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(II)

en donde,

R₁ se selecciona de alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R;

R₂ se selecciona de -C(=O)NH₂ y -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₃;

el anillo B se selecciona de cicloalquilo de C₃₋₆ ;

R se selecciona de F, Cl, Br, I, OH y NH₂.

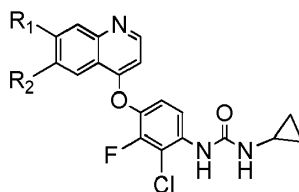
En algunas realizaciones de la presente divulgación, R₁ es O - , y las otras variables son como se definen en la presente divulgación.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, R₂ es -C(=O)NH₂, y las otras variables son como se definen en la presente divulgación.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, el anillo B es ciclopropilo y las otras variables se definen en la presente divulgación.

La presente divulgación también tiene algunas realizaciones obtenidas por combinación arbitraria de las variables anteriores.

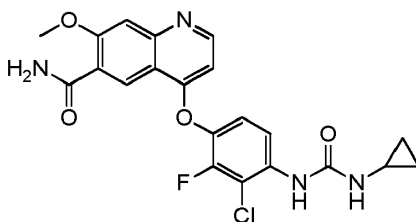
En algunas realizaciones de la presente divulgación, el compuesto es



(II -1)

en donde, R₁ y R₂ son como se definen en la presente divulgación.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, el compuesto se representa mediante la siguiente fórmula:



La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 La presente divulgación también proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedades tumorales o trastornos inmunitarios.

Definición y descripción

- 10 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases utilizados en la presente memoria pretenden tener los siguientes significados. Un término o frase específica no debe considerarse indefinido o poco claro en ausencia de una definición particular, sino que debe entenderse en su sentido ordinario. Cuando aparece un nombre comercial en la presente memoria, se pretende hacer referencia a su correspondiente producto o ingrediente activo del mismo. El término "farmacéuticamente aceptable" se usa en la presente memoria en términos de aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales dentro del alcance del juicio médico fiable, sin toxicidad, irritación, reacción alérgica u otros problemas o complicaciones excesivos, y en consonancia con una relación riesgo/beneficio razonable.

- 15 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal del compuesto de la presente divulgación que se prepara a partir del compuesto que tiene un sustituyente específico de la presente divulgación y un ácido o base relativamente no tóxico. Cuando el compuesto de la presente divulgación contiene un grupo funcional relativamente ácido, se puede obtener una sal de adición de base poniendo en contacto una cantidad suficiente de base con la forma neutra del compuesto en una solución pura o un disolvente inerte adecuado. La sal de adición de base farmacéuticamente aceptable incluye una sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amina orgánica o magnesio, o sales similares. Cuando el compuesto de la presente divulgación contiene un grupo funcional relativamente básico, se puede obtener una sal de adición de ácido poniendo en contacto una cantidad suficiente de ácido con la forma neutra del compuesto en una solución pura o un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable incluyen sales de ácido inorgánico, en las que los ácidos inorgánicos incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, bicarbonato, ácido fosfórico, monohidrógeno fosfato, dihidrógeno fosfato, ácido sulfúrico, hidrógeno sulfato, ácido yodhídrico, ácido fosforoso y similares; sales de ácidos orgánicos, en las que los ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido maleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico y ácidos similares; y sales de un aminoácido (tal como arginina y similares), y sales de un ácido orgánico tal como ácido glucurónico. Ciertos compuestos específicos de la presente divulgación que contienen tanto grupos funcionales básicos como ácidos pueden convertirse en cualquier sal de adición de base o ácido.

- 20 La sal farmacéuticamente aceptable de la presente divulgación se puede sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto ácido o básico mediante un método químico convencional. Generalmente, dicha sal se puede preparar haciendo reaccionar la forma de ácido o base libre del compuesto con una cantidad estequiométrica de una base o ácido apropiado en agua o un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos.

- 25 Algunos compuestos de la presente divulgación pueden existir en formas solvatadas o no solvatadas, incluyendo las formas hidratadas. En términos generales, la forma solvatada es equivalente a la forma no solvatada y ambas están incluidas dentro del alcance de la presente divulgación.

- 30 Los compuestos de la divulgación pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas específicas. La presente divulgación contempla todos estos compuestos, incluyendo *isómeros cis-* y *trans-*, enantiómeros (-)- y (+)-, enantiómeros (R)- y (S)-, diastereómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros y racémicos y otras mezclas de los mismos, tales como mezclas enriquecidas en enantiómeros o diastereómeros, todos los cuales están dentro del alcance de la divulgación. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en sustituyentes tales como alquilo. Todos estos isómeros y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la presente divulgación.

A menos que se indique lo contrario, los términos "enantiómeros" o "isómeros ópticos" se refieren a estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí.

- 35 A menos que se indique lo contrario, los términos "*isómeros cis/trans*" o "isómero geométrico" son provocados por la incapacidad de un enlace doble o un enlace sencillo de un átomo de carbono que forma un anillo a girar libremente.

A menos que se indique lo contrario, el término "diastereoisómero" se refiere a un estereoisómero en el que una molécula tiene dos o más centros quirales, y no existe una relación de imagen especular entre las moléculas.

A menos que se indique lo contrario, "(D)" o "(+)" significa dextrorrotación, "(L)" o "(-)" significa levorrotación, y "(DL)" o "(±)" significa racemización.

5 A menos que se indique lo contrario, un enlace sólido en cuña () y un enlace discontinuo en cuña () representan la configuración absoluta de un estereocentro, un enlace sólido recto () y un enlace discontinuo recto () representan la configuración relativa de un estereocentro, una línea de onda () representa un enlace sólido en cuña () o un enlace discontinuo en cuña (), o una línea de onda () representa un enlace sólido recto () o un enlace discontinuo recto ().

10 Los compuestos de la divulgación pueden ser específicos. A menos que se indique lo contrario, el término "tautómero" o "forma tautomérica" significa que a temperatura ambiente, los isómeros de diferentes grupos funcionales están en equilibrio dinámico y pueden convertirse rápidamente entre sí. Si es posible el tautómero (por ejemplo, en solución), se puede alcanzar el equilibrio químico del tautómero. Por ejemplo, el tautómero de protones (también conocido como tautómero prototrópico) incluye interconversiones a través de la migración de protones, tal como la isomerización ceto-enol y la isomerización imina-enamina. El tautómero de valencia incluye la interconversión formada por la recombinación de algunos electrones de enlace. Un ejemplo específico de la tautomerización ceto-enol es la interconversión entre dos tautómeros de pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona.

20 A menos que se indique lo contrario, el término "enriquecido en un isómero", "isómero enriquecido", "enriquecido en un enantiómero" o "enantiómero enriquecido" se refiere a que el contenido del isómero o enantiómero es inferior al 100 %, y el contenido del isómero o enantiómero es del 60% o más, o del 70% o más, o del 80% o más, o del 90% o más, o del 95% o más, o del 96% o más, o del 97% o más, o del 98% o más, o del 99% o más, o del 99,5% o más, o del 99,6% o más, o del 99,7% o más, o del 99,8% o más, o más del 99,9%.

25 A menos que se indique lo contrario, los términos "exceso de isómero" o "exceso de enantiómero" se refieren a la diferencia entre los porcentajes relativos de dos isómeros o dos enantiómeros. Por ejemplo, si el contenido de un isómero o enantiómero es del 90 % y el contenido del otro isómero o enantiómero es del 10 %, el exceso de isómero o enantiomérico (valor ee) es del 80 %.

30 El isómero (R)- y (S)-, o el isómero D y L ópticamente activo se puede preparar usando síntesis quiral o reactivos quirales u otras técnicas convencionales. Si se va a obtener un tipo de enantiómero de cierto compuesto de la presente divulgación, el enantiómero deseado puro se puede obtener mediante síntesis asimétrica o acción derivada del auxiliar quiral seguido de la separación de la mezcla diastereoisomérica resultante y la eliminación del grupo auxiliar. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico (tal como amino) o un grupo funcional ácido (tal como carboxilo), el compuesto reacciona con un ácido o base ópticamente activo apropiado para formar una sal del isómero diastereoisómero que luego se somete a resolución diastereoisomérica a través del método convencional en la técnica para dar el enantiómero puro. Además, el enantiómero y el diastereoisómero generalmente se aíslan mediante cromatografía que usa una fase estacionaria quiral y, opcionalmente, se combina con un método de derivado químico (tal como carbamato generado a partir de amina). Los compuestos de la presente divulgación pueden contener isótopos atómicos en proporciones no naturales en uno o más de los átomos que constituyen el compuesto. Por ejemplo, el compuesto se puede marcar radiactivamente con un isótopo radiactivo, tal como el tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) o C-14 (¹⁴C). Como otro ejemplo, los fármacos deuterados se pueden obtener reemplazando el hidrógeno por deuterio. El enlace entre el deuterio y el carbono es más fuerte que el enlace entre el hidrógeno y el carbono ordinarios. En comparación con los fármacos no deuterados, los fármacos deuterados tienen las ventajas de efectos secundarios y tóxicos reducidos, mayor estabilidad del fármaco, mayor eficacia, vida media biológica prolongada de los fármacos y similares. Las transformaciones de todas las composiciones isotópicas de los compuestos de la presente divulgación, ya sean radiactivos o no, están incluidas dentro del alcance de la divulgación.

45 Para un fármaco o agente farmacológico activo, el término "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente de un fármaco o agente que no es tóxico pero es capaz de lograr el efecto deseado. Para una forma de dosificación oral en la presente divulgación, la "cantidad eficaz" de una sustancia activa en la composición se refiere a la cantidad requerida para lograr el efecto deseado cuando se usa en combinación con otra sustancia activa en la composición. La determinación de una cantidad eficaz varía de persona a persona, depende de la edad y la situación general del receptor, y de la sustancia activa específica. Los expertos en la técnica pueden determinar la cantidad eficaz adecuada en un caso basándose en pruebas de rutina.

Los términos "ingrediente activo", "agente terapéutico", "sustancia activa" o "agente activo" se refieren a una entidad química que puede tratar eficazmente un trastorno, enfermedad o afección objetivo.

55 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o condición posterior puede ocurrir pero no es un requisito, que el término incluye el ejemplo en el que ocurre el suceso o la condición y el ejemplo en el que no ocurre el suceso o la condición.

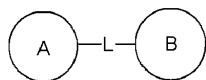
El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en un átomo específico están sustituidos por un sustituyente, incluyendo las variantes de deuterio e hidrógeno, siempre que la valencia del átomo específico sea normal y el compuesto sustituido sea estable. Cuando el sustituyente es oxígeno (es decir, =O), significa que se sustituyen dos átomos de hidrógeno. La sustitución de oxígeno no ocurre en los grupos aromáticos. El término "opcionalmente sustituido" significa que un átomo puede estar sustituido por un sustituyente o no, a menos que se indique lo contrario, la especie y el número de sustituyentes pueden ser arbitrarios siempre que se puedan conseguir químicamente.

Cuando cualquier variable (tal como R) aparece en la constitución o estructura del compuesto más de una vez, la definición de la variable en cada aparición es independiente. Así, por ejemplo, si un grupo se sustituye por 0-2 R, el grupo se puede sustituir opcionalmente por hasta dos R, en el que la definición de R en cada aparición es independiente. Además, solo se permite una combinación del sustituyente y/o variante del mismo cuando la combinación da como resultado un compuesto estable.

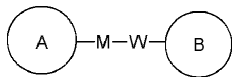
Cuando el número de un grupo de enlace es 0, tal como -(CRR) o-, significa que el grupo de enlace es un enlace sencillo.

Cuando una de las variables se selecciona de un enlace sencillo, significa que los dos grupos unidos por el enlace simple están conectados directamente. Por ejemplo, cuando L en A-L-Z representa un enlace sencillo, la estructura de A-L-Z es en realidad A-Z.

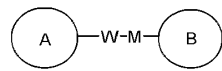
Cuando un sustituyente está vacante, significa que el sustituyente no existe. Por ejemplo, cuando X está vacante en A-X, la estructura de A-X es en realidad A. Cuando el grupo de enlace enumerativo no indica la dirección de unión, la dirección de unión es arbitraria, por ejemplo, el grupo de enlace L contenido en



es -M-W-, entonces -M-W- puede unir el anillo A y el anillo B para formar



en la misma dirección que el orden de lectura de izquierda a derecha, y formar



en la dirección contraria al orden de lectura de izquierda a derecha. Las combinaciones de los grupos de enlace, los sustituyentes y/o variantes de los mismos solo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

A menos que se indique lo contrario, el término "hetero" significa heteroátomos o grupos heteroatómicos (es decir, grupos atómicos que contienen heteroátomos), incluyendo átomos distintos del carbono (C) y el hidrógeno (H), y grupos atómicos que contienen estos heteroátomos, tales como el oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge), aluminio (Al), boro (B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)₂-, y opcionalmente sustituido -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)-, o -S(=O)N(H)-.

A menos que se indique lo contrario, "anillo" significa un cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalqueno, cicloalquino, heterocicloalquino, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido. El anillo incluye un solo anillo, un anillo enlazado, un anillo espiro, un anillo fusionado o un anillo con puente. El número de átomos en el anillo generalmente se define como el número de miembros del anillo, por ejemplo, un "anillo de 5 a 7 miembros" significa que de 5 a 7 átomos están dispuestos en un anillo. A menos que se indique lo contrario, el anillo contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos. Por lo tanto, un "anillo de 5 a 7 miembros" incluye, por ejemplo, fenilo, piridinilo y piperidinilo; por otro lado, el término "anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros" incluye piridinilo y piperidinilo, pero excluyendo fenilo. El término "anillo" también incluye un sistema de anillos que contiene al menos un anillo, en el que cada anillo cumple independientemente la definición anterior.

A menos que se indique lo contrario, el término "hidrocarbilo" o sus hipónimos (por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino y arilo, etc.), por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclica o combinación de los mismos, pueden estar completamente saturados (por ejemplo, alquilo), mono o poliinsaturados (por ejemplo, alqueno, alquino y arilo), pueden estar mono, di o polisustituidos, pueden ser monovalentes (por ejemplo, metilo), divalentes (por ejemplo, metileno) o multivalente (por ejemplo, metenilo), también puede incluir un grupo divalente o multivalente, tener un número específico de átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₁₂ indica de 1 a 12 átomos de carbono, C₁₋₁₂ se selecciona de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂; C₃₋₁₂ se selecciona de C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂). El término "hidrocarbilo" incluye, pero no se limita a, hidrocarbilo alifático e hidrocarbilo aromático, el hidrocarbilo alifático incluye hidrocarbilo lineal y cíclico, incluye específicamente, pero no se limita a, alquilo, alqueno y alquino. El hidrocarbilo aromático incluye pero no se limita a hidrocarbilo aromático de 6 a 12 miembros tal como fenilo, naftilo y similares. En algunas realizaciones, el término "hidrocarbilo" se refiere a un grupo lineal o ramificado o una combinación de los mismos que puede estar completamente saturado, mono o poliinsaturado y puede incluir un grupo divalente o multivalente. Los ejemplos del grupo hidrocarbilo saturado incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo y los homólogos o isómeros de *n*-pentilo, *n*-

hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo y otros grupos de átomos. El hidrocarbilo insaturado tiene uno o más de un doble o triple enlace. Los ejemplos de alquilo insaturado incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo, butenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butenilo y homólogos e isómeros superiores.

5 A menos que se indique lo contrario, el término "heterohidrocarbilo" o sus hipónimos (tales como heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, heteroarilo, etc.) por sí solo o en combinación con otro término se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico o de cadena lineal estable, ramificada, o una combinación del mismo, que consiste en un cierto número de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En algunas realizaciones, el término "heteroalquilo", solo o en combinación con otro término, se refiere a un grupo hidrocarbonado estable de cadena lineal o ramificada o una
10 combinación de los mismos, que tiene un cierto número de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En una realización típica, los heteroátomos se seleccionan de B, O, N y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. Un heteroátomo o grupo heteroatómico puede localizarse en cualquier posición interna del heterohidrocarbilo, incluyendo la posición donde el hidrocarbilo se une al resto de la molécula, pero los términos "alcoxi", "alcamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) son expresiones convencionales y se refieren a aquellos grupos alquilo que están unidos al resto de la molécula a través
15 de un átomo de oxígeno, amino o átomo de azufre, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden estar continuos, tal como -CH₂-NH-OCH₃.

20 A menos que se indique lo contrario, el término "ciclohidrocarbilo", "heterociclohidrocarbilo" o sus hipónimos (tales como arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalqueno, cicloalquino, heterocicloalquino, etc.) por sí solos o en combinación con otro término se refiere a "hidrocarbilo" o "heterohidrocarbilo" ciclado. Además, para heterohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo (por ejemplo, heteroalquilo y heterocicloalquilo), un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo se une a la posición restante de la molécula. Los ejemplos del ciclohidrocarbilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de heterociclo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofurano indol-3-ilo, tetrahidrotiofen-2-ilo, tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-piperazinilo y 2-piperazinilo.

30 A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificado, puede estar monosustituido (por ejemplo, -CH₂F) o polisustituido (por ejemplo, -CF₃), puede ser monovalente (por ejemplo, metilo), divalente (por ejemplo, metileno) o multivalente (por ejemplo, metenilo). Los ejemplos de alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (tal como *n*-propilo e isopropilo), butilo (tal como *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *tert*-butilo), pentilo (tal como *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares.

35 A menos que se indique lo contrario, cicloalquilo incluye cualquier hidrocarbilo cíclico o policíclico estable, y cualquier átomo de carbono está saturado, puede estar monosustituido o polisustituido y puede ser monovalente, divalente o multivalente. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, norbornilo, [2.2.2] biciclooctano, [4.4.0] biciclododecano y similares.

40 A menos que se indique lo contrario, el término "halo" o "halógeno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, el término "haloalquilo" pretende incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo de (C₁-C₄)" pretende incluir, pero no limitarse a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares. A menos que se indique lo contrario, los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y pentacloroetilo.

45 "Alcoxi" representa el alquilo mencionado anteriormente que tiene un número específico de átomos de carbono unidos por un puente de oxígeno. A menos que se indique lo contrario, alcoxi de C₁₋₆ incluye alcoxi de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *t*-butoxi, *n*-pentoxi y *S*-pentiloxi.

50 El término "grupo saliente" se refiere a un grupo funcional o átomo que puede ser reemplazado por otro grupo funcional o átomo mediante una reacción de sustitución (por ejemplo, una reacción de sustitución por afinidad). Por ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen triflato; cloro, bromo y yodo; grupo sulfonato tal como mesilato, tosilato, *p*-bromobenzenosulfonato y *p*-toluenosulfonato y similares; aciloxi, tal como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

55 El término "grupo protector" incluye, pero no se limita a, "grupo protector de amino", "grupo protector de hidroxilo" o "grupo protector de tio". El término "grupo protector de amino" se refiere a un grupo protector adecuado para bloquear la reacción secundaria en el nitrógeno de un amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a: formilo; acilo, tal como alcanilo (por ejemplo, acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo); alcoxicarbonilo, tal como *tert*-butoxicarbonilo (Boc); arilmetoxicarbonilo tal como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); arilmetilo tal como bencilo (Bn), tritilo (Tr), 1,1-bis-(4'-metoxifenil)metilo; sililo tal como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS) y similares. El término "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo protector adecuado para bloquear la reacción secundaria en hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a: alquilo tal como metilo, etilo y *tert*-butilo; acilo tal como alcanilo (por ejemplo, acetilo); arilmetilo tal como

bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (DPM); sililo tal como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS) y similares.

Los compuestos de la presente descripción se pueden preparar mediante una variedad de métodos sintéticos bien conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo la siguiente realización enumerativa, la realización formada por la siguiente realización enumerativa en combinación con otros métodos de síntesis química y el reemplazo equivalente bien conocido por los expertos en la técnica. Las realizaciones preferidas incluyen, pero no se limitan a, las realizaciones de la presente divulgación.

El disolvente usado en la presente divulgación está disponible comercialmente. La presente divulgación emplea las siguientes abreviaturas: aq significa agua; HATU significa hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio; EDC significa clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida; *m*-CPBA significa ácido 3-cloroperoxisbenzoico; eq significa equivalente; CDI significa carbonildiimidazol; DCM significa diclorometano; PE significa éter de petróleo; DIAD significa azodicarboxilato de diisopropilo; DMF significa *N,N*-dimetilformamida; DMSO significa sulfóxido de dimetilo; EtOAc significa acetato de etilo, EtOH significa etanol; MeOH significa metanol; CBz representa benciloxycarbonilo, que es un grupo protector de amina; BOC significa *tert*-butoxicarbonilo, que es un grupo protector de amina; HOAc significa ácido acético; NaCNBH₃ significa cianoborohidruro de sodio; r.t. significa temperatura ambiente; O/N significa durante la noche; THF significa tetrahidrofurano; Boc₂O significa di-*tert*-butildicarbonato; TFA significa ácido trifluoroacético; DIPEA significa diisopropiletilamina; SOCl₂ significa cloruro de tionilo, CS₂ significa disulfuro de carbono; TsOH significa ácido *p*-toluenosulfónico; NFSI significa *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonyl)benzenosulfonamida; NCS significa 1-cloropirrolidin-2,5-diona; *N*-Bu₄NF significa fluoruro de tetrabutilamonio; iPrOH significa 2-propanol; mp significa punto de fusión; LDA significa diisopropilamida de litio; EDCI significa clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno; HATU significa hexafluorofosfato de 2-(7-oxobenzotriazol)-*N,N,N,N'*-tetrametilurea; Ti(*i*-Pro)₄ significa tetraisopropóxido de titanio; NBS significa *N*-bromosuccinimida; DAST significa trifluoruro de dietilaminoazufre; LiHMDS significa hexametildisilazida de litio, AIBN significa azodiisobutironitrilo; POCl₃ significa oxocloruro de fósforo; PEG400 significa polietilenglicol 400; NMP significa *N*-metilpirrolidona; MOPS significa ácido 3-morfolinpropanosulfónico.

Los compuestos se nombran manualmente o mediante el software ChemDraw® y los compuestos disponibles comercialmente usan sus nombres del directorio de proveedores.

Efecto técnico

En comparación con el Compuesto Comparativo 1, el compuesto de la presente divulgación no solo tiene los mismos objetivos multiactivos, sino que también tiene una mejora de 5 a 10 veces en las actividades en objetivos tales como ABL, TNIK, FGFR1, FGFR3, FGFR4 y similares, mientras se presenta una nueva actividad de c-Met con un valor de IC₅₀ de 100 nM.

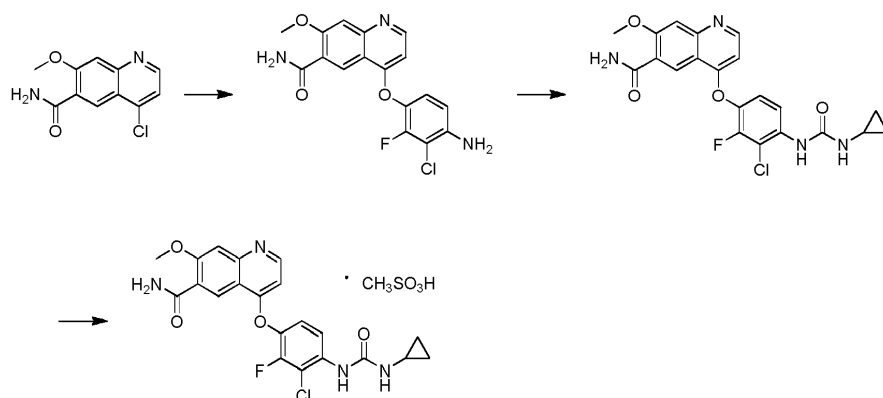
En comparación con el Compuesto Comparativo 2, el compuesto de la presente divulgación tiene un aumento de casi 70 veces en la actividad ABL y un aumento de 8 veces en TNIK, lo cual es muy significativo e inesperado; el compuesto de la presente divulgación con flúor y cloro localizado en el mismo lado del anillo de benceno tiene actividades inhibitoras significativamente mejoradas sobre las quinasas FGFR1, FGFR4 y ABL, en comparación con los Compuestos Comparativos 3, 4, 5, 6 y 7 con flúor y cloro localizados en otras posiciones.

El compuesto de la presente divulgación tiene un mejor efecto terapéutico en cánceres con fusión de genes tales como *BCR-ABL* y similares; el Compuesto 1B tiene un mejor efecto de tratamiento de tumores debido a la mejora de las actividades en estos objetivos importantes, especialmente, la mejora de las actividades en FGFR y c-Met, lo que dará como resultado un mejor efecto terapéutico en pacientes con cáncer gástrico, cáncer de pulmón y similares con alta expresión de FGFR y c-Met.

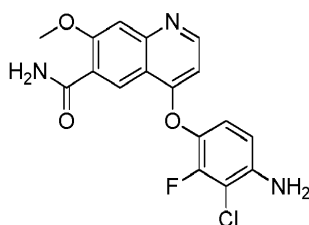
El compuesto de la presente divulgación tiene una tasa de aclaramiento más baja y una biodisponibilidad oral más alta en especies de ratones y ratas, y tiene una capacidad farmacológica excelente.

Descripción detallada de la realización preferida

Proceso A



Realización 1A



5

Se añadió 4-cloro-7-metoxiquinolin-6-formamida (550,0 g) a un hervidor de reacción a 20-30°C. Se añadió DMSO (16,5 L) al hervidor de reacción a 20-30°C. Se añadió 2-fluoro-3-cloro-4-aminofenol al hervidor de reacción a 20-30°C. *Tert*-butoxido de sodio (229 g) se añadió lentamente al hervidor de reacción a 20-35°C con agitación durante 10-15 minutos. El hervidor de reacción se calentó durante 1,5 horas a 96°C (temperatura interna). La reacción se realizó con agitación a 96-100°C durante 6,5 horas, y no hubo resto de 4-amino-3-cloro-2-fluorofenol. La solución de reacción se enfrió a 20-30°C. Se añadieron lentamente 23,1 l de agua a la solución de reacción con agitación, precipitando un sólido marrón oscuro durante el proceso, y la temperatura interna se mantuvo por debajo de 40°C. La solución de reacción se agitó a 30-40°C durante 0,5 horas, se enfrió a 20-30°C y se filtró. La torta del filtro y 3,5 L de agua se añadieron a un hervidor de reacción a 20-30 °C, se agitó a 20-30°C durante 0,5 horas y se filtró. La torta del filtro y 4,0 L de agua se añadieron a un hervidor de reacción a 20-30°C, se agitó a 20-30°C durante 0,5 horas y se filtró. La torta del filtro se secó en un secador de vacío a 40°C durante 18 horas (usando pentóxido de fósforo como desecante y bajo vacío de bomba de aceite). El sólido obtenido se pulverizó para obtener 758 g de un sólido blanquecino, que se secó adicionalmente a 40°C durante 18 horas (usando pentóxido de fósforo como desecante y bajo vacío de bomba de aceite) para obtener un producto de la Realización 1A.

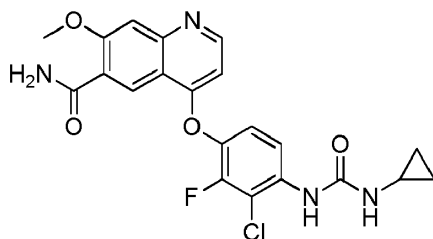
10

15

20 LCMS(ESI) m/z : 362,0[M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,68 (sa, 2H), 7,82-7,96 (m, 1H), 7,67-7,82 (m, 1H), 7,46-7,59 (m, 1H), 7,12-7,26 (m, 1H), 6,67-6,80 (m, 1H), 6,43-6,58 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,04 (s, 3H).

Realización 1B



25

El producto de la Realización 1A (6,05 g) se añadió a un matraz de tres bocas que contenía NMP (60 ml). Se añadieron piridina (1,32 g) y cloroformiato de fenilo (5,20 g) al sistema de reacción, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente (25-30°C) durante 1 hora para obtener un intermedio y la reacción se completó. Se añadió ciclopropilamina (2,84 g) al sistema de reacción, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente (25-30°C) durante 0,5 horas y la reacción se completó. Se añadieron 20 ml de etanol a la solución de reacción, se añadió agua del grifo (500 ml) al sistema de reacción con agitación y se precipitó un sólido a partir de él. La mezcla se filtró. La torta del filtro se

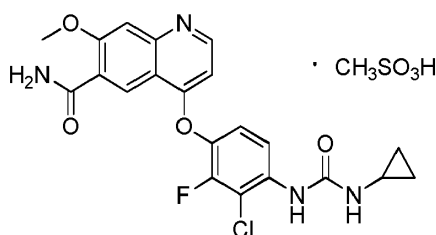
30

evaporó rotatoriamente a presión reducida para obtener un producto bruto (sólido amarillo terroso, 5,26 g); el producto bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20/1 a 10/1) para obtener un producto (sólido amarillo terroso, 3,12 g). Se añadieron 4 ml de etanol anhidro al producto, se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se filtró. La torta del filtro se lavó con 1 mL de etanol y se secó bajo presión reducida para obtener un producto de la Realización 1B. Se añadió 1 equivalente de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido metanosulfónico a la solución del compuesto en acetona o etanol para obtener la sal correspondiente.

LCMS (ESI) m/z : 445,0 $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,66-8,71 (m, 2H), 8,12-8,20 (m, 2H), 7,72-7,93 (m, 2H), 7,45 (t, $J=9,16$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=2,76$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J=5,02$ Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,56-2,64 (m, 1H), 0,38-0,77 (m, 4H).

Realización 1

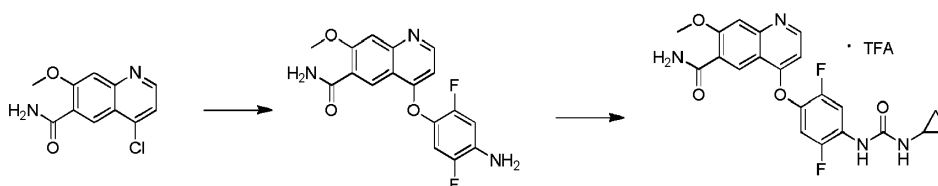


El producto de la Realización 1B (1,5 g, 3,37 mmol) se añadió a EtOH (45 mL) y la temperatura de reacción se elevó a 60°C. A esta temperatura, se añadió gota a gota $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (324,07 mg, 3,37 mmol, 240,05 μL) a la solución de reacción. Una vez completada la adición gota a gota, la solución de reacción se volvió transparente. La solución de reacción se enfrió de manera natural a 15-20°C con agitación y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Se precipitó una gran cantidad de sólido marrón, se filtró y la torta del filtro se enjuagó con etanol anhidro (5 mL). La torta del filtro obtenida se evaporó rotatoriamente bajo presión reducida a 50°C hasta sequedad sin purificación para obtener un producto de la Realización 1.

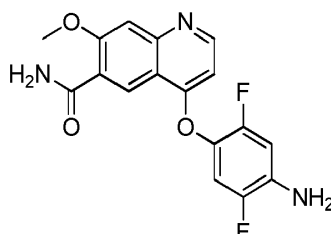
LCMS (ESI) m/z : 445,0 $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,02 (d, $J=6,53$ Hz, 1H) 8,72 (s, 1H) 8,18-8,27 (m, 2H) 7,87-8,03 (m, 2H) 7,65 (s, 1H) 7,53 (t, $J=9,03$ Hz, 1H) 7,32 (sa, 1H) 7,11 (d, $J=6,27$ Hz, 1H) 4,08 (s, 3H) 2,55-2,62 (m, 1H) 2,35 (s, 3H) 0,34-0,75 (m, 4H)

Proceso B

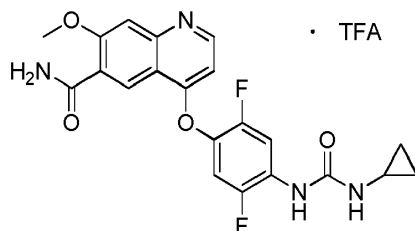


Realización Comparativa 3A



4-Cloro-7-metoxiquinolin-6-formamida (200 mg, 845,12 μmol), 4-amino-2,5-difluorofenol (184,13 mg, 1,01 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (113,80 mg, 1,01 mmol) se añadieron a un tubo de microondas lleno con *N*-metilpirrolidona (5 mL), y después se calentó a 140°C en atmósfera de nitrógeno y se hizo reaccionar con agitación durante 1 hora en un sintetizador de microondas. La solución de reacción se añadió a 30 mL de agua y precipitó un sólido. La solución de reacción se filtró para obtener un producto de la Realización Comparativa 3A. El producto obtenido se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

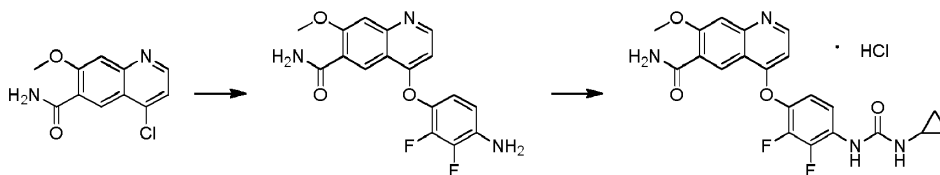
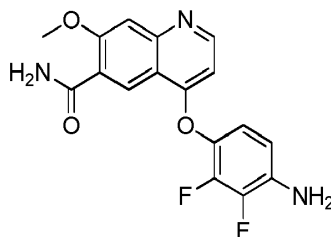
LCMS (ESI) m/z : 346,1 $[M+H]^+$

Realización comparativa 3

Se añadió trifosgeno (34,38 mg, 115,84 μmol) a la mezcla del producto de la realización comparativa 3A (200 mg, 579,21 μmol) y trietilamina (175,83 mg, 1,74 mmol, 241,86 μL) en diclorometano (5 mL), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 15-20°C durante 15 minutos. Después se añadió ciclopropilamina (66,14 mg, 1,16 mmol, 80,27 μL) a la solución de reacción con agitación. Por último, la solución de reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 15-20°C durante 45 minutos. La solución de reacción se evaporó directamente rotatoriamente hasta sequedad para obtener un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (con sistema TFA) para obtener el Compuesto Comparativo 3. El Compuesto Comparativo 3 puede disolverse en diclorometano y después lavarse con bicarbonato de sodio 1N para obtener la base libre.

LCMS (ESI) m/z : 429,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

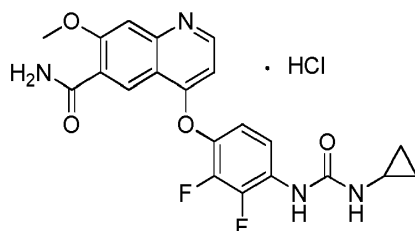
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (s, 1H), 8,90 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 8,29-8,34 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44-7,68 (m, 1H), 7,03 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 4,21 (s, 3H), 2,63-2,68 (m, 1H), 0,79-0,80 (m, 2H), 0,55 (s, 2H).

Proceso C**Realización Comparativa 4A**

La Realización Comparativa 4A adopta el método de preparación de la Realización Comparativa 3A para obtener el producto.

LCMS (ESI) m/z : 346,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66-8,73 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49-7,57 (m, 1H), 7,02 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,68 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,49-6,54 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,03 (s, 3H).

Realización comparativa 4

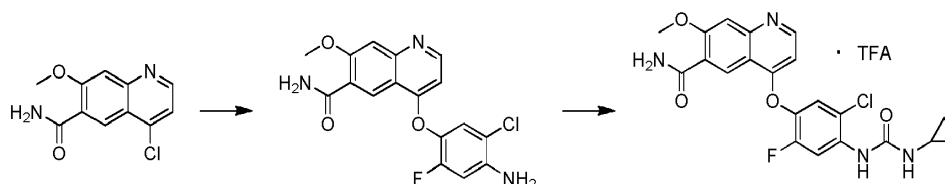
Se añadió trifosgeno (34,38 mg, 115,84 μmol) a la mezcla del producto de la Realización 1A (200 mg, 579,21 μmol) y trietilamina (175,83 mg, 1,74 mmol, 241,86 μL) en diclorometano (5 mL) y la mezcla se agitó bajo protección de nitrógeno a 15-20°C durante 15 minutos. Después se añadió ciclopropilamina (66,14 mg, 1,16 mmol, 80,27 μL) a la

solución de reacción con agitación. Por último, la solución de reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 15-20°C durante 45 minutos. La solución de reacción se evaporó directamente rotatoriamente hasta sequedad para obtener un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (en condiciones de HCl) para obtener el Compuesto Comparativo 4 como producto final. El Compuesto Comparativo 4 puede disolverse en diclorometano y lavarse con bicarbonato de sodio 1N para obtener la base libre.

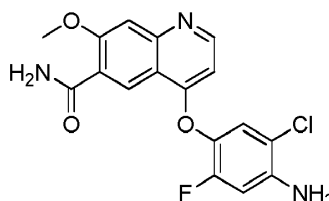
LCMS (ESI) m/z : 429,2 $[M + H]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,97 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,16 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 4,24 (s, 3H), 2,63-2,68 (m, 1H), 0,78-0,82 (m, 2H), 0,57 (s, 2H)

Proceso D

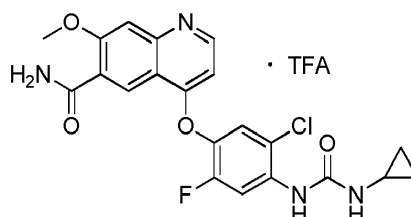


Realización Comparativa 5A



Se añadió Cs_2CO_3 (550,71 mg, 1,69 mmol) a una solución de 4-cloro-7-metoxiquinolona-6-formamida (200 mg, 845,12 μ mol) y 4-amino-5-cloro-2-fluorofenol (341,35 mg, 2,11 mmol) en *N*-metilpirrolidona (2 mL), y la mezcla se calentó a 140°C y se hizo reaccionar durante 2 horas en condiciones de microondas. La detección por LCMS (es8146-386-pla) mostró que algunas de las materias primas no se consumieron por completo. La solución de reacción se añadió gota a gota lentamente a agua helada (10 mL) y precipitó una gran cantidad de sólidos. La mezcla se filtró y la torta del filtro se evaporó rotatoriamente a vacío hasta sequedad para obtener un producto de la Realización Comparativa 5A. LCMS (ESI) m/z : 384,1 $[M+23]^+$

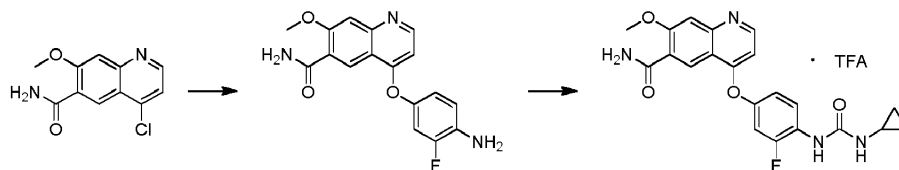
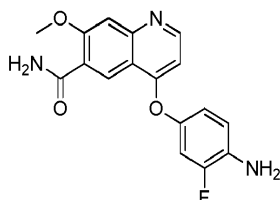
Realización comparativa 5



El producto de la Realización comparativa 5A (50 mg, 138,22 μ mol) se añadió a diclorometano (5 mL). Se añadieron trifosgeno (32,81 mg, 110,57 μ mol) y diisopropiletilamina (DIEA, 53,59 mg, 414,65 μ mol, 72,22 μ L) a la solución de reacción con agitación, la reacción se llevó a cabo a 15-20°C durante 15 minutos con agitación, se añadió ciclopropilamina (15,78 mg, 276,43 μ mol, 19,15 μ L) a la solución de reacción y la solución de reacción se agitó continuamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. La detección por LCMS mostró que las materias primas se consumieron por completo. La solución de reacción se concentró directamente bajo presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (en condiciones de TFA) para obtener el Compuesto Comparativo 5. El Compuesto Comparativo 5 puede disolverse en diclorometano y lavarse con bicarbonato de sodio 1N para obtener la base libre.

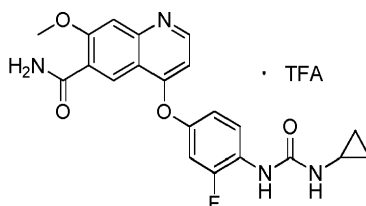
LCMS (ESI) m/z : 467,1 $[M+23]^+$

^1H NMR (400 MHz, $METANOL-d_4$) δ ppm 9,03 (s, 1H) 8,89 (d, $J=6,52$ Hz, 1H) 8,39 (d, $J=13,30$ Hz, 1H) 7,68 (d, $J=8,03$ Hz, 1H) 7,60 (s, 1H) 7,01 (d, $J=7,03$ Hz, 1H) 4,21 (s, 3H) 2,61-2,72 (m, 1H) 0,50-0,86 (m, 4H)

Proceso E**Realización Comparativa 6A**

- 5 La realización comparativa 6A adopta el método de preparación de la realización comparativa 5A para obtener un producto.

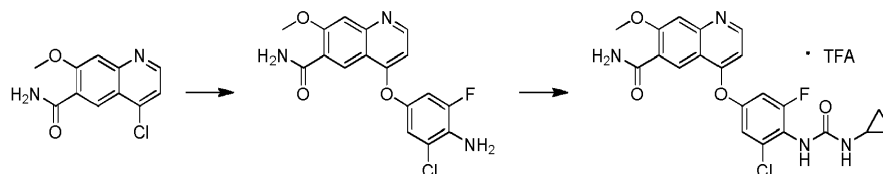
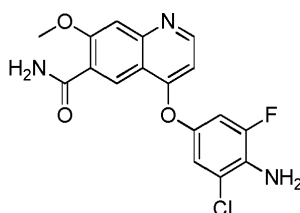
LCMS (ESI) m/z : 328,2 $[M+1]^+$

Realización comparativa 6

- 10 El producto de la Realización comparativa 6A (50 mg, 152,76 μmol) se añadió a diclorometano (5 mL), y se añadieron trifosgeno (36,27 mg, 122,21 μmol) y DIEA (59,23 mg, 458,28 μmol , 79,82 μL) a la solución de reacción con agitación, y la reacción se llevó a cabo a 15-20°C con agitación durante 15 minutos. Se añadió ciclopropilamina (17,44 mg, 305,52 μmol , 21,17 μL) a la solución de reacción y la solución de reacción se agitó continuamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. La detección por LCMS mostró que las materias primas se consumieron por completo.
- 15 La solución de reacción se concentró directamente bajo presión reducida para obtener un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (en condiciones de TFA) para obtener el Compuesto Comparativo 6. El Compuesto Comparativo 6 puede disolverse en diclorometano y después lavarse con bicarbonato de sodio 1 N para obtener la base libre.

LCMS (ESI) m/z : 411,0 $[M+1]^+$

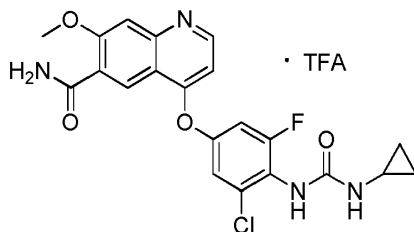
- 20 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,12 (s, 1H) 8,38 (d, $J=7,03\text{Hz}$, 1H) 7,54 (t, $J=8,66\text{Hz}$, 1H) 7,41 (s, 1H) 7,25-7,33 (m, 1H) 7,19 (da, $J=8,78\text{ Hz}$, 1H) 6,61 (da, $J=5,27\text{ Hz}$, 1H) 4,18 (s, 3H) 0,55-0,90 (m, 4H)

Proceso E**Realización Comparativa 7A**

La Realización Comparativa 7A adopta el método de preparación de la Realización Comparativa 3A para obtener un producto.

LCMS (ESI) m/z : 362,1 $[M+H]^+$

Realización comparativa 7



Se añadió trifosgeno (34,38 mg, 115,84 μmol) a la mezcla del producto de la Realización Comparativa 7A (50 mg, 138,22 μmol) y trietilamina (41,96 mg, 414,65 μmol , 57,71 μL) en diclorometano (2 mL), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 15-20°C durante 10 minutos. Después se añadió ciclopropilamina (15,78 mg, 276,43 μmol , 19,15 μL) a la solución de reacción con agitación. Por último, la solución de reacción se dejó reaccionar con agitación y atmósfera de nitrógeno a 15-20°C durante 50 minutos. La solución de reacción se evaporó directamente rotatoriamente hasta sequedad para obtener un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (en condiciones de TFA) para obtener finalmente el Compuesto Comparativo 7, que se sometió a detecciones por LCMS y NMR. El Compuesto Comparativo 7 puede disolverse en diclorometano y después lavarse con bicarbonato de sodio 1N para obtener la base libre.

LCMS (ESI) m/z : 445,2 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,72 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 6,90 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,62-2,68 (m, 1H), 0,80-0,81 (m, 2H), 0,61 (s, 2H)

Datos de pruebas biológicas:

Realización experimental 1: ensayo de actividad enzimática *in vitro* de los compuestos de la presente divulgación

Objetivo experimental

La actividad enzimática se detectó mediante el ensayo Z'-LYTE™ Detection Kinase y los efectos de inhibición del Compuesto 1B, Lenvatinib y el Compuesto Comparativo 2 en diecisiete quinasas, incluyendo ABL, c-Met, TNIK, FGFR1-4, Flt1, Flt4, KDR, MINK, LCK, cKIT, PDGFR α , PDGFR β , cKit (V560G) se evaluaron mediante los valores de IC_{50} de los compuestos como índices.

Método experimental

Los compuestos se sometieron a una dilución en serie de cuatro veces cuando se evaluaron en quinasas c-Met, FGFR1 y FGFR4, y las concentraciones de las mismas fueron de 10 μM a 0,038 nM; los compuestos se sometieron a diluciones en serie tres veces cuando se evaluaron en otras quinasas, las concentraciones finales de las mismas incluyeron 9 concentraciones de 10 μM a 1 nM, y cada concentración se repitió en dos pocillos; el contenido de DMSO en la reacción a detectar fue del 2%.

Procedimiento general de reacción enzimática:

Se añadieron la proteína quinasa con una concentración de enzima correspondiente de X (mostrada en la tabla 1), el sustrato peptídico con una concentración de Y, ATP con una concentración específica, MOPS 8 mM (pH 7,0) y MgCl_2 10 mM. La placa de detección fue un filtro P30, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante T minutos, y el sistema de reacción fue de 10 μL .

Tabla 1: Condiciones para el ensayo de quinasa

Quinasa	Concentración de enzima (X) (nM)	péptido Tir (Y)	Concentración de ATP (μ M)	Tiempo de reacción (T) (min)
Abl(h)	7,65	50 μ M	10	40
c-Met	8	20 μ M	10	120
TNIK(h)	8,65	250 μ M	10	40
FGFR1(h)	1,75	0,2 mg/mL	5	120
FGFR2(h)	2,99	0,1 mg/mL	10	40
FGFR3(h)	13,03	0,1 mg/mL	10	40
FGFR4(h)	2,5	0,2 mg/mL	100	120
Flt1(h)	157,27	250 μ M	10	40
Flt4(h)	64,91	500 μ M	10	40
KDR(h)	55,23	0,33 mg/mL	10	40
MINK(h)	35,40	0,33 mg/mL	10	40
Lck(h)	366,10	250 μ M	10	40
cKit(h)	383,75	0,1 mg/mL	10	40
PDGFR α (h)	270,87	0,1 mg/mL	10	40
PDGFR β (h)	310,83	0,1 mg/mL	10	40
cKit(V560G)(h)	83,44	250 μ M	10	40
Aurora-A(h)	3,08	200 μ M	10	40

Detección de la reacción:

5 La reacción se terminó añadiendo ácido fosfórico al 0,5% a la solución de reacción de quinasa y la placa se leyó con un instrumento Envision.

Análisis de los datos

Los datos se convirtieron en tasa de fosforilación y tasa de inhibición, y se sometieron a un ajuste de curva de parámetros (software GraphPad) para obtener datos de IC₅₀ de los compuestos.

Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2: Resultados de IC₅₀ de la prueba de actividad del producto de la Realización 1B y Compuestos Comparativos

	Realización 1B IC ₅₀ (nM)	Compuesto Comparativo 1 (Lorlatinib) IC ₅₀ (nM)	Compuesto comparativo 2 IC ₅₀ (nM)
Abl(h)	7	36	520
c-Met	99,8	598	NA
TNIK(h)	14	91	118
FGFR1(h)	9	76,6	69
FGFR2(h)	6	14	15
FGFR3(h)	26	132	132
FGFR4(h)	92	1120	131
Flt1(h)	10	13	31
Flt4(h)	3	3	8
KDR(h)	9	7	7
MINK(h)	48	359	55
Lck(h)	43	69	252
cKit(h)	68	78	NA
PDGFRα(h)	120	129	135
PDGFRβ(h)	226	275	31
cKit(V560G)(h)	262	596	NA
Aurora-A(h)	2079	2937	262
NA: no probado.			

Tabla 3: resultados de IC₅₀ de la prueba de actividad de quinasa FGFR1, FGFR4 y VEGFR2₅₀ (nM) del producto de la Realización 1B y Compuestos Comparativos

	FGFR1(h)	FGFR4(h)	c-Met	ABL (h)
Compuesto comparativo 1B	9	92	45,6 ^{Nota 1}	7
Compuesto comparativo 3	160	509	>10,000	817
Compuesto comparativo 4	31	108	79,8	292
Compuesto comparativo 5	89	137	32	207
Compuesto comparativo 6	1744	4557	282	2210
Compuesto comparativo 7	54	1115	>10,000	NA
Nota 1: la segunda prueba NA: no probado.				

5

Conclusión experimental:

- En la tabla 2, en comparación con el Compuesto Comparativo 1, el producto de la Realización 1B aumentó significativamente la actividad en múltiples quinastas, en donde la actividad en c-Met aumentó 5 veces, la actividad en TNIK aumentó 6,5 veces, y la actividad en ABL aumentó 5 veces y aumentó significativamente la actividad en cada subtipo de FGFR, en donde la actividad en FGFR1 aumentó 8 veces, la actividad en FGFR2 aumentó 2 veces, la actividad en FGFR3 aumentó 5 veces y la actividad en FGFR4 aumentó 12 veces. El Compuesto 1B tiene un mejor efecto de tratamiento de tumores debido a la mejora de las actividades en estos objetivos importantes, especialmente, la mejora de las actividades en FGFR y c-Met, lo que producirá un mejor efecto terapéutico en pacientes con cáncer gástrico, cáncer de pulmón y similares con alta expresión de FGFR y c-Met.
- En comparación con el Compuesto Comparativo 2, el producto de la Realización 1B mejoró en gran medida la actividad en ABL en casi 70 veces y la actividad en TNIK en 8 veces, lo cual es inesperado y, por lo tanto, el compuesto puede

tener un mejor efecto terapéutico en cánceres con fusión de genes tal como como *BCR-ABL*.

La Tabla 3 muestra que el producto de la Realización 1B con flúor y cloro localizados en el mismo lado del anillo de benceno mejoró significativamente las actividades inhibitoras en las quinasas FGFR1, FGFR4 y ABL, en comparación con los Compuestos Comparativos 3, 4, 5, 6 y 7 con flúor y cloro localizados en otras posiciones.

5 Realización experimental 2: evaluación farmacocinética de compuestos

Objetivo experimental: evaluación de la absorción oral en animales del producto de la Realización 1 mediante administración intravenosa y oral en ratones

Materiales experimentales: ratones desnudos Balb/c, EDTA-K2

Operación experimental:

- 10 Procedimiento experimental: 0,5 mg/mL de DMSO al 5 %/95 % (HP- β -CD al 10 %) de una solución transparente del producto de la Realización 1 se inyectó por vía intravenosa en ratones desnudos Balb/c macho (en ayunas durante la noche, 7-9 semanas de edad) a través de la vena caudal a una dosis de 1 mg/kg. Se administraron de manera intragástrica 0,5 mg/mL de compuesto de prueba suspendido en Methocel al 0,5 %/Tween 80 al 0,2 % a ratones desnudos Balb/c machos (en ayunas durante la noche, 7-9 semanas de edad) a una dosis de 5 mg/kg. Se recogieron
- 15 aproximadamente 30 μ L de sangre de la vena yugular o caudal de cada animal en los dos grupos a las 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 y 24 horas después de la administración, se añadieron a tubos anticoagulados que contenían EDTA-K2 y la mezcla se centrifugó para obtener el plasma. Se utilizó el método de LC-MS/MS para determinar la concentración de fármaco en sangre y se utilizó el software farmacocinético WinNonlin™ Versión 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA) para calcular los parámetros farmacocinéticos relevantes mediante el modelo no compartimental del método
- 20 logarítmico trapezoidal.

Resultados experimentales:

- Después de la administración única mediante inyección intravenosa a ratones desnudos Balb/c machos a una dosis de 1,0 mg/kg, el producto de la Realización 1 tiene un aclaramiento plasmático (CL) de 11 mL/min/kg y un volumen aparente de distribución en estado estacionario (Vdss) de 1,48 L/kg, un valor de vida media de eliminación ($T_{1/2}$) de
- 25 2,68 h, y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el punto de tiempo 0 hasta el último punto de tiempo cuantificable ($AUC_{0-ultimo}$) de 3213 nM•h.

Después de una única administración intragástrica a ratones desnudos Balb/c machos a una dosis de 5 mg/kg, el producto de la Realización 1 tiene una biodisponibilidad del 144 %, un $AUC_{0-ultimo}$ de 24899 nM•h, una concentración máxima ($C_{máxima}$) de 9825 nM, y el tiempo hasta la concentración máxima fue de 0,5 h después de la administración.

30 Realización experimental 3: evaluación farmacocinética de compuestos

Objetivo experimental: evaluación de la absorción oral en animales del producto de la Realización 1 mediante administración intravenosa y oral en ratas

Materiales experimentales: ratas SD, macho, EDTA-K2

Operación experimental:

- 35 Procedimiento experimental: 0,5 mg/mL de DMSO al 5 %/95 % (HP- β -CD al 10 %) de una solución transparente del producto de la Realización 1 o del Compuesto Comparativo 1 se inyectó por vía intravenosa en ratas SD macho (en ayunas durante la noche, 7-11 semanas de edad) a través de la vena caudal a una dosis de 1 mg/kg. Se administraron de manera intragástrica 0,5 mg/mL del compuesto de prueba suspendido en Methocel al 0,5 %/Tween 80 al 0,2 % a ratas SD macho (en ayunas durante la noche, de 7 a 11 semanas de edad) a una dosis de 5 mg/kg. Se recogieron
- 40 aproximadamente 30 μ L de sangre de la vena yugular o caudal de cada animal en los dos grupos a las 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 y 24 horas después de la administración, se añadieron a tubos anticoagulados que contenían EDTA-K2 y la mezcla se centrifugó para obtener el plasma. Se utilizó el método de LC-MS/MS para determinar la concentración de fármaco en sangre y se utilizó el software farmacocinético WinNonlin™ Versión 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA) para calcular los parámetros farmacocinéticos relevantes mediante el modelo no compartimental del método
- 45 logarítmico trapezoidal.

Resultados experimentales:

Realización 1:

- Después de la administración única mediante inyección intravenosa a ratas SD macho a una dosis de 1,0 mg/kg, el producto de la realización 1 tiene un aclaramiento plasmático (CL) de 1,6 mL/min/kg, un volumen aparente de distribución en estado estacionario (Vdss) de 0,259 L/kg, un valor de vida media de eliminación ($T_{1/2}$) de 2,64 h y un
- 50 área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el punto de tiempo 0 hasta el último punto de tiempo cuantificable ($AUC_{0-ultimo}$) de 23441 nM•h.

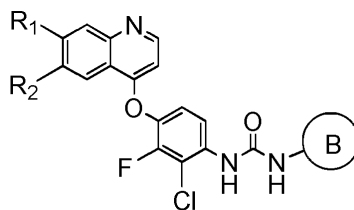
Después de una única administración intragástrica a ratas SD macho a una dosis de 5 mg/kg, el producto de la realización 1 tiene una biodisponibilidad del 60,8 %, un $AUC_{0-ultimo}$ de 71053 nM•h, una concentración máxima ($C_{máxima}$) de 19600 nM, y el tiempo hasta la concentración máxima fue de 0,375 h después de la administración.

Compuesto comparativo 1:

- 5 Después de la administración única mediante inyección intravenosa a ratas SD macho a una dosis de 1,0 mg/kg, el Compuesto Comparativo 1 tiene un aclaramiento plasmático (CL) de 2,6 mL/min/kg, un volumen aparente de distribución en estado estacionario (V_{dss}) de 0,407 L/kg, un valor de vida media de eliminación ($T_{1/2}$) de 2,53 h, y un área bajo la curva de concentración plasmática desde el punto de tiempo 0 hasta el último punto de tiempo cuantificable ($AUC_{0-ultimo}$) de 15149 nM•h.
- 10 Después de una única administración intragástrica a ratas SD macho a una dosis de 5 mg/kg, el Compuesto Comparativo 1 tiene una biodisponibilidad del 58,7 %, un área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo ($AUC_{0-ultimo}$) de 44476 nM•h, una concentración máxima ($C_{máxima}$) de 10095 nM, y el tiempo hasta la concentración máxima fue de 1,25 h después de la administración.
- 15 En comparación con el Compuesto Comparativo 1, los datos farmacocinéticos en ratas muestran que el producto de la Realización 1 tiene un aclaramiento plasmático reducido en aproximadamente: $(2,6-1,6)/2,6 \cdot 100\% = 38\%$, un área bajo la curva de concentración de fármaco en plasma-tiempo ($AUC_{0-ultimo}$) aumentado significativamente por: $(23441-15149)/15149 \cdot 100\% = 55\%$ para administración intravenosa; y un área bajo la curva de concentración de fármaco en plasma-tiempo ($AUC_{0-ultimo}$) aumentado significativamente por: $(71053-44476)/44476 \cdot 100\% = 27\%$ para absorción oral.
- 20 Conclusión: en especies de ratones y ratas, el producto de la Realización 1 de la presente divulgación tiene una tasa de aclaramiento baja, una biodisponibilidad oral alta y una capacidad farmacológica excelente. En comparación con el Compuesto Comparativo 1 (fármaco disponible comercialmente Lovatinib), la introducción del átomo de F en el anillo de benceno de la estructura central de quinolina reduce significativamente la tasa de metabolismo del fármaco en ratas y aumenta significativamente la absorción oral del fármaco.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(II)

en donde,

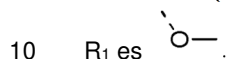
- 5 R₁ es alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en -C(=O)NH₂ y -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₃ ;

El anillo B es cicloalquilo de C₃₋₆ ;

R se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH y NH₂.

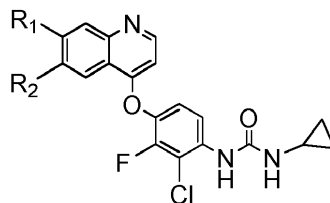
2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en el que



3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en el que R₂ es -C(=O)NH₂.

4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en el que el anillo B es ciclopropilo.

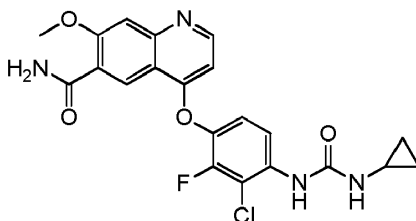
- 15 5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el compuesto es



(II -1)

en donde R₁ y R₂ son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

- 20 6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula:



7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 25 8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o la composición farmacéutica como se define en la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de enfermedades tumorales o trastornos inmunitarios.