



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 328 696**

51 Int. Cl.:  
**C07D 403/12** (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01) **A61K 31/517** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04768461 .8**  
96 Fecha de presentación : **13.09.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1667996**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.2006**

54 Título: **Derivados de quinazolina.**

30 Prioridad: **16.09.2003 GB 0321621**  
**19.03.2004 GB 0406160**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.11.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.11.2009**

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**  
**151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es: **Hennequin, Laurent Francois Andre y**  
**Halsall, Christopher Thomas**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 328 696 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de quinazolina.

5 La invención se refiere a nuevos derivados de quinazolina, o sales farmacéuticamente aceptables, o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen actividad antitumoral y son por consiguiente útiles en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención también se refiere a procedimientos para la fabricación de dichos derivados de quinazolina, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en métodos terapéuticos, por ejemplo en la fabricación de medicamentos para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades de tumores sólidos en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.

10 Muchos de los regímenes de tratamiento actuales para las enfermedades que resultan de la regulación anormal de la proliferación celular, tal como la psoriasis y el cáncer, utilizan compuestos que inhiben la síntesis de DNA y la proliferación celular. Hasta la fecha, los compuestos usados en tales tratamientos son generalmente tóxicos para las células, pero sin embargo sus efectos mejorados sobre células de división rápida, tales como las células tumorales, pueden ser beneficiosos. Actualmente se están desarrollando enfoques alternativos a estos agentes antitumorales citotóxicos, por ejemplo inhibidores selectivos de vías de señalización celular. Es probable que estos tipos de inhibidores tengan el potencial de mostrar una selectividad de acción mejorada contra las células tumorales y, por tanto, es probable que reduzcan la probabilidad de que la terapia posea efectos secundarios indeseados.

15 Las células eucarióticas están continuamente respondiendo a muchas señales extracelulares diversas que permiten la comunicación entre células dentro de un organismo. Estas señales regulan una amplia variedad de respuestas físicas en la célula, que incluyen la proliferación, la diferenciación, la apoptosis y la motilidad. Las señales extracelulares toman la forma de una variedad diversa de factores solubles, que incluyen factores del crecimiento, así como factores paracrinol y endocrinos. Mediante la unión a receptores transmembrana específicos, estos ligandos integran la señal extracelular con las vías de señalización intracelular, transduciendo por tanto la señal a través de la membrana plasmática y permitiendo a la célula individual responder a sus señales extracelulares. Muchos de estos procesos de transducción de señales utilizan el proceso reversible de la fosforilación de proteínas que están implicadas en la estimulación de estas diversas respuestas celulares. El estado de fosforilación de las proteínas diana es regulado por cinasas y fosfatasa específicas que son responsables de la regulación de aproximadamente un tercio de todas las proteínas codificadas por el genoma de los mamíferos. Como la fosforilación es un mecanismo regulatorio tan importante en el proceso de transducción de señales, no es sorprendente por tanto que las aberraciones en estas rutas intracelulares den como resultado el crecimiento y diferenciación celular anormales, y por tanto promuevan la transformación celular (revisado en Cohen *et al.*, *Curr Opin Chem Biol*, 1999, 3, 459-465).

20 Se ha mostrado ampliamente que varias de estas tirosina cinasas son mutadas a formas constitutivamente activas y/o cuando están sobreexpresadas dan como resultado la transformación de diversas células humanas. Estas formas mutadas y sobreexpresadas de la cinasa están presentes en una gran proporción de tumores humanos (revisado en Kolibaba *et al.*, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 133, F217-F248). Como las tirosina cinasas desempeñan papeles fundamentales en la proliferación y la diferenciación de diversos tejidos, se ha centrado mucho la atención sobre estas enzimas en el desarrollo de nuevas terapias anticancerosas. Esta familia de enzimas se divide en dos grupos - tirosina cinasas receptoras y no receptoras, por ejemplo los receptores EGF y la familia SRC, respectivamente. A partir de los resultados de un gran número de estudios, que incluyen el Proyecto Genoma Humano, se han identificado aproximadamente 90 tirosina cinasas en el genoma humano, de las cuales 58 son del tipo receptor y 32 son del tipo no receptor. Estas pueden ser compartimentadas en 20 subfamilias de tirosina cinasas receptoras y 10 no receptoras (Robinson *et al.*, *Oncogene*, 2000, 19, 5548-5557).

25 Las tirosina cinasas receptoras son de particular importancia en la transmisión de señales mitogénicas que inician la replicación celular. Estas grandes glicoproteínas, que atraviesan la membrana plasmática de la célula, poseen un dominio de unión extracelular para sus ligandos específicos (tales como el factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) para el Receptor EGF). La unión del ligando da como resultado la activación de la actividad enzimática de las cinasas receptoras que es codificada por la porción intracelular del receptor. Esta actividad fosforila aminoácidos de tirosina claves en proteínas diana, dando como resultado la transducción de señales proliferativas a través de la membrana plasmática de la célula.

30 Se sabe que la familia erbB de tirosina cinasas receptoras, que incluye EGFR, erbB2, erbB3 y erbB4, están implicadas frecuentemente en la dirección de la proliferación y supervivencia de células tumorales (revisado en Olayioye *et al.*, *EMBO J.*, 2000, 19, 3159). Un mecanismo mediante el cual esto puede lograrse es mediante la sobreexpresión del receptor a nivel de la proteína, generalmente como resultado de la amplificación de genes. Esto se ha observado en muchos cánceres humanos comunes (revisado en Klapper *et al.*, *Adv. Cancer Res.*, 2000, 77, 25) tales como el cáncer de mama (Sainsbury *et al.*, *Brit. J. Cancer*, 1988, 58, 458; Guerin *et al.*, *Oncogene Res.*, 1988, 3, 21; Slamon *et al.*, *Science*, 1989, 244, 707; Klijn *et al.*, *Breast Cancer Res. Treat.*, 1994, 29, 73 y revisado en Salomon *et al.*, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 1995, 19, 183), cánceres de pulmón de células no pequeñas (NSCLCs) incluyendo adenocarcinomas (Cerny *et al.*, *Brit. J. Cancer*, 1986, 54, 265; Reubi *et al.*, *Int. J. Cancer*, 1990, 45, 269; Rusch *et al.*, *Cancer Research*, 1993, 53, 2379; Brabender *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1850) así como otros cánceres de pulmón (Hendler *et al.*, *Cancer Cells*, 1989, 7, 347; Ohsaki *et al.*, *Oncol. Rep.*, 2000, 7, 603), cáncer de vejiga (Neal *et al.*, *Lancet*, 1985, 366; Chow *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1957; Zhau *et al.*, *Mol Carcinog.*, 3, 254), cáncer esofágico (Mukaida *et al.*, *Cancer*, 1991, 68, 142), cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, rectal o de estómago (Bolen *et al.*,

Oncogene Res., 1987, 1, 149; Kapitanovic *et al.*, Gastroenterology, 2000, 112, 1103; Ross *et al.*, Cancer Invest., 2001, 19, 554), cáncer de próstata (Visakorpi *et al.*, Histochem. J., 1992, 24, 481; Kumar *et al.*, 2000, 32, 73; Scher *et al.*, J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1866), leucemia (Konaka *et al.*, Cell, 1984, 37, 1035, Martin-Subero *et al.*, Cancer Genet. Cytogenet., 2001, 127, 174), cáncer de ovario (Hellstrom *et al.*, Cancer Res., 2001, 61, 2420), de cabeza y  
 5 cuello (Shiga *et al.*, Head Neck, 2000, 22, 599) o pancreático (Ovotny *et al.*, Neoplasma, 2001, 48, 188). A medida que más tejidos tumorales humanos se vayan ensayando en cuanto a la expresión de la familia erbB de tirosina cinasas receptoras, se espera que su extendida prevalencia e importancia será aún más potenciada en el futuro.

Como consecuencia de la disregulación de uno o más de estos receptores, está ampliamente extendida la creencia de  
 10 que muchos tumores se hacen clínicamente más agresivos y por tanto se correlacionan con una prognosis más pesimista para el paciente (Brabender *et al.*, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850; Ross *et al.*, Cancer Investigation, 2001, 19, 554, Yu *et al.*, Bioessays, 2000, 22.7, 673). Además de estos hallazgos clínicos, una abundante información preclínica sugiere que la familia erbB de tirosina cinasas receptoras está implicada en la transformación celular. Esto incluye las observaciones de que muchas líneas celulares tumorales sobreexpresan uno o más de los receptores erbB, y que el  
 15 EGFR o erbB2, cuando se transfectan en células no tumorales, tienen la capacidad de transformar estas células. Este potencial tumorigénico ha sido verificado aún más, ya que ratones transgénicos que sobreexpresan erbB2 desarrollan espontáneamente tumores en la glándula mamaria. Además de esto, varios estudios preclínicos han demostrado que se pueden inducir efectos antiproliferativos eliminando una o más actividades de la erbB mediante inhibidores de molécula pequeña, negativos dominantes o anticuerpos inhibitorios (analizado en Mendelsohn *et al.*, Oncogene, 2000,  
 20 19, 6550). Así, se ha reconocido que los inhibidores de estas tirosina cinasas receptoras deben ser valiosos como inhibidores selectivos de la proliferación de células cancerosas en los mamíferos (Yaish *et al.*, Science, 1988, 242, 933, Kolibaba *et al.*, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi *et al.*, 2000, Oncogene, 19, 5690-5701; Mendelsohn *et al.*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

Recientemente, el inhibidor de molécula pequeña de la tirosina cinasa EGFR Iressa (también conocido como gefitinib, y ZD1834) ha sido aprobado para el uso en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas.  
 25 Además, los hallazgos que usan anticuerpos inhibitorios contra EGFR y erbB2 (c-225 y trastuzumab respectivamente) han demostrado ser beneficiosos en la clínica para el tratamiento de tumores sólidos seleccionados (revisado en Mendelsohn *et al.*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

Se ha detectado una amplificación y/o actividad de miembros de las tirosina cinasas receptoras erbB, y por tanto se ha sugerido que juegan un papel en varios trastornos proliferativos no malignos tales como psoriasis (Ben-Bassat, Curr. Pharm. Des., 2000, 6, 933; Elder *et al.*, Science, 1989, 243, 811), hiperplasia prostática benigna (BPH) (Kumar  
 30 *et al.*, Int. Urol. Nephrol., 2000, 3273, 73), aterosclerosis y restenosis (Bokemeyer *et al.*, Kidney Int., 2000, 58, 549). Se espera, por consiguiente, que los inhibidores de las tirosina cinasas receptoras erbB serán útiles en el tratamiento de estos y otros trastornos no malignos de proliferación celular excesiva.

La solicitud de patente europea EP 566 226 describe ciertas 4-anilinoquinazolininas que son inhibidores de tirosina cinasas receptoras.

Las solicitudes de patente internacional WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034, WO 97/38994 describen que ciertos derivados de quinazolina que llevan un sustituyente anilino en la posición 4 y un sustituyente en la posición 6 y/o 7 poseen actividad inhibitoria de tirosina cinasas receptoras.

La solicitud de patente europea EP 837 063 describe derivados de 4-aminoquinazolina sustituidos con arilo que llevan un resto que contiene un grupo arilo o heteroarilo en la posición 6 ó 7 en el anillo de quinazolina. Se afirma que los compuestos son útiles para tratar trastornos hiperproliferativos.

Las solicitudes de patente internacional WO 97/30035 y WO 98/13354 describen que ciertas 4-anilinoquinazolininas sustituidas en la posición 7 son inhibidores de tirosina cinasas receptoras del factor de crecimiento endotelial vascular.

La solicitud de patente internacional WO 00/55141 describe compuestos de 4-anilinoquinazolina sustituidos en 6,7 caracterizados porque los sustituyentes en la posición 6 y/o 7 llevan ciertos grupos éster.

La solicitud de patente internacional WO 00/56720 describe compuestos de 6,7-dialcoxi-4-anilinoquinazolina para el tratamiento de cáncer o reacciones alérgicas.

La solicitud de patente internacional WO 01/21596 describe el uso de ciertos derivados de la 4-anilinoquinazolina como inhibidores de la aurora 2 cinasa.

La solicitud de patente internacional WO 02/18351 y la solicitud de patente internacional WO 02/18372 describen ciertos compuestos de 4-anilinoquinazolina sustituidos en la posición 6 y/o 7 de los que se afirma que tienen un efecto inhibitorio sobre la transducción de señales mediada por tirosina cinasas.

La solicitud de patente internacional WO 02/41882 describe compuestos de 4-anilinoquinazolina sustituidos en la posición 6 y/o 7, por un grupo pirrolidinil-alcoxi o piperidinil-alcoxi sustituido.

## ES 2 328 696 T3

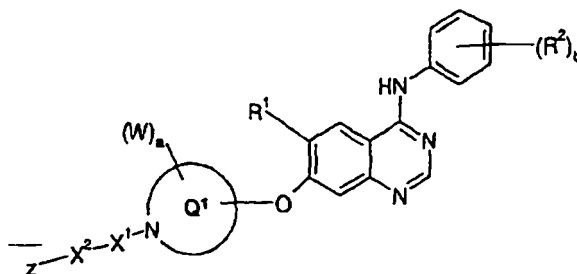
Se ha descubierto que, sorprendentemente, ciertos derivados de quinazolina sustituidos en la posición 7 con un sustituyente que contiene ciertos grupos alcanoilo o sulfonilo opcionalmente sustituidos poseen una actividad antitumoral potente. Los compuestos de la presente invención poseen también una buena potencia celular, y propiedades físicas favorables, particularmente solubilidad, que pueden proporcionar ventajas en la formulación y la administración del compuesto a los pacientes. Algunos de los compuestos de la invención poseen propiedades DMPK favorables, por ejemplo alta biodisponibilidad y/o altos niveles en plasma libre y/o semivida ventajosa y/o volumen de distribución ventajoso, y se espera que tales propiedades proporcionen una eficacia mejorada *in-vivo* y puedan reducir la variabilidad interpaciente en la exposición al compuesto, comparado con otros inhibidores de tirosina cinasa EGFR tales como el gefitinib.

Además, muchos de los compuestos acordes con la presente invención son inactivos o sólo débilmente activos en un ensayo hERG.

Sin el deseo de sugerir que los compuestos descritos en la presente invención poseen actividad farmacológica sólo en virtud de un efecto sobre un único proceso biológico, se cree que los compuestos proporcionan un efecto antitumoral por medio de la inhibición de uno o más de la familia erbB de tirosina cinasas receptoras que están implicadas en las etapas de transducción de señales que conducen a la proliferación de células tumorales. En particular, se cree que los compuestos de la presente invención proporcionan un efecto antitumoral por medio de la inhibición de la tirosina cinasa receptora EGF.

De manera general, los compuestos de la presente invención poseen una potente actividad inhibitoria contra la familia de tirosina cinasas receptoras erbB, por ejemplo por inhibición de tirosina cinasas receptoras EGF y/o erbB2 y/o erbB4, mientras que poseen una actividad inhibitoria menos potente contra otras cinasas, tales como tirosina cinasas receptoras VEGF y KDR. Además, los compuestos de la presente invención poseen sustancialmente mejor potencia contra la tirosina cinasa EGFR que contra la tirosina cinasa erbB2. Por consiguiente, puede ser posible administrar un compuesto acorde con la presente invención a una dosis que es suficiente para inhibir la tirosina cinasa EGFR mientras que no tiene efecto significativo sobre las tirosina cinasas erbB2 (u otras). La inhibición selectiva proporcionada por los compuestos acordes con la presente invención puede proporcionar tratamientos para dolencias mediadas por tirosina cinasa EGFR, mientras que reduce los efectos secundarios indeseables que pueden estar asociados con la inhibición de otras tirosina cinasas.

Según un primer aspecto de la invención, se proporciona un derivado de la quinazolina de la Fórmula I:



I

en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi(1-6C), ciclopropil-alcoxi (1-4C), ciclobutil-alcoxi (1-4C), ciclopentil-alcoxi (1-4C), ciclohexil-alcoxi (1-4C), tetrahidrofuranil-alcoxi (1-4C) y tetrahidropiranyl-alcoxi (1-4C),

y en la que los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquileo(2-6C) dentro de un sustituyente R<sup>1</sup> están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un átomo de O,

y en la que cualquier grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> dentro de un sustituyente R<sup>1</sup> lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes fluoro o cloro o un sustituyente seleccionado entre hidroxil y alcoxi(1-3C), b es 1, 2 ó 3;

cada R<sup>2</sup>, que puede ser el mismo o diferente, se selecciona entre fluoro, cloro, bromo y alquilo(2-4C);

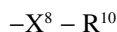
## ES 2 328 696 T3

Q<sup>1</sup> es un grupo heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5 ó 6 miembros que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno y opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y N, y cuyo anillo está enlazado al átomo de oxígeno en la Fórmula I mediante un carbono del anillo;

5 a es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada W, que puede ser el mismo o diferente, se selecciona entre halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, amino, formilo, mercapto, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcanofilo(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi y un grupo de la fórmula:

10



en la que

15

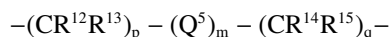
X<sup>8</sup> es un enlace directo o se selecciona entre O, CO, SO<sub>2</sub> y N(R<sup>11</sup>), en donde R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquilo(1-6C), y R<sup>10</sup> es halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)amino-alquilo(1-6C) ó N,N-di-[alquil(1-6C)]amino-alquilo(1-6C);

20

X<sup>1</sup> se selecciona entre CO y SO<sub>2</sub>;

X<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula:

25



en la que

30

m es 0 ó 1, p es 0, 1, 2, 3 ó 4 y q es 0, 1, 2, 3 ó 4,

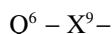
cada uno de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona entre hidrógeno, alquilo(1-6C), amino, alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino, y Q<sup>5</sup> se selecciona entre cicloalquilenilo(3-7C) y cicloalquilenilo(3-7C),

35

y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> dentro de un grupo X<sup>2</sup>, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C) o un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, ciano, amino, alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino;

40

Z se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)sulfonilo, alcano(1-6C)sulfonilamino, N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino y un grupo de la fórmula:



45

en la que

X<sup>9</sup> es un enlace directo o se selecciona entre O, N(R<sup>16</sup>), SO<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>),

50

en la que R<sup>16</sup> es hidrógeno o alquilo(1-6C), y Q<sup>6</sup> es cicloalquilo(3-7C), cicloalquil(3-7C)-alquilo(1-4C), cicloalquilenilo(3-7C), cicloalquilenil(3-7C)-alquilo(1-4C), heterociclilo o heterociclil-alquilo(1-4C),

a condición de que cuando X<sup>9</sup> es un enlace directo, Q<sup>6</sup> es heterociclilo,

55

y a condición de que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z es heterociclilo,

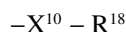
y en la que los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquilenilo(2-6C) dentro de un sustituyente Z están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado entre O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>17</sup>), CO, -C=C- y -C≡C-, en donde R<sup>17</sup> es hidrógeno o alquilo(1-6C),

60

y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> dentro de un grupo Z, distinto de un grupo CH<sub>2</sub> dentro de un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C) o un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, ciano, amino, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, alquilenilo(2-6C), alquini-  
lo(2-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-  
6C)]amino, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanofilo(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, alcanoil  
65 (2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino,

## ES 2 328 696 T3

5 y en donde cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, formilo, mercapto, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C) tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcanofilo(2-6C), alcanoil (2-6C)oxi y de un grupo de la fórmula:



10 en la que

15  $X^{10}$  es un enlace directo o se selecciona entre O, CO, SO<sub>2</sub> y N(R<sup>19</sup>), en donde R<sup>19</sup> es hidrógeno o alquilo(1-4C), y R<sup>18</sup> es halógeno-alquilo(1-4C), hidroxilo-alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C)-alquilo(1-4C), ciano-alquilo(1-4C), amino-alquilo (1-4C), N-alquil(1-4C)amino-alquilo(1-4C) y N,N-di-[alquil(1-4C)]amino-alquilo(1-4C),

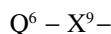
15 y en la que cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo, con la condición de que dicho(s) sustituyente(s) oxo no está(n) en un carbono del anillo que está adyacente a un oxígeno del anillo en el grupo heterociclilo; con la condición de que:

20 (i) cuando el grupo 4-anilino en la Fórmula I es 4-bromo-2-fluoroanilino o 4-cloro-2-fluoroanilino, R<sup>1</sup> es hidrógeno o alcoxi(1-3C), y X<sup>1</sup> es CO, entonces a es 0 y Z se selecciona entre hidroxilo, amino, alquil(1-6C) amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)sulfonilo, alcano(1-6C)sulfonilamino, N-alquil (1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, y un grupo de fórmula Q<sup>6</sup>-X<sup>9</sup>-; y

25 (ii) cuando Q<sup>1</sup> es piperidinilo, Z es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéutica- mente aceptable del mismo.

30 Según otro aspecto de la invención se proporciona un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farma- céuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo en el que Q<sup>1</sup>R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, a y b son como se define anteriormente en la presente memoria; y

35 Z se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C), alquil (1-6C)sulfonilo, alcano(1-6C)sulfonilamino, N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino y un grupo de la fórmula:



en la que

40 X<sup>9</sup> es un enlace directo o se selecciona entre O, N(R<sup>16</sup>), SO<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>),

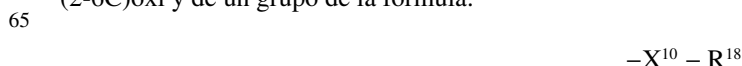
en la que R<sup>16</sup> es hidrógeno o alquilo(1-6C), y Q<sup>6</sup> es cicloalquilo(3-7C), cicloalquil(3-7C)-alquilo(1-4C), cicloal- quenilo(3-7C), cicloalqueno(3-7C)-alquilo(1-4C), heterociclilo o heterociclilo-alquilo(1-4C),

45 a condición de que cuando X<sup>9</sup> es un enlace directo, Q<sup>6</sup> es heterociclilo, y a condición de que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z es heterociclilo,

50 y en la que los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alqueno(2-6C) dentro de un sustituyente Z están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado entre O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>17</sup>), CO, -C=C- y -C=C-, en donde R<sup>17</sup> es hidrógeno o alquilo(1-6C),

55 y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> dentro de un grupo Z, distinto de un grupo CH<sub>2</sub> dentro de un anillo he- terociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C) o un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, ciano, amino, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, alqueno(2-6C), alquino- lo(2-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1- 6C)]amino, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanofilo(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, alcanoil (2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alca- no(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino,

60 y en donde cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, formilo, mercapto, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C) tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcanofilo(2-6C), alcanoil (2-6C)oxi y de un grupo de la fórmula:



## ES 2 328 696 T3

en la que

$X^{10}$  es un enlace directo o se selecciona entre O, CO, SO<sub>2</sub> y N(R<sup>19</sup>), en donde R<sup>19</sup> es hidrógeno o alquilo(1-4C), y R<sup>18</sup> es halógeno-alquilo(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), alcoxi(1-4C)-alquilo(1-4C), cianoalquilo(1-4C), aminoalquilo(1-4C), N-alquil(1-4C)aminoalquilo(1-4C) y N,N-di-[alquil(1-4C)]aminoalquilo(1-4C); con la condición de que:

- (i) cuando el grupo 4-anilino en la Fórmula I es 4-bromo-2-fluoroanilino o 4-cloro-2-fluoroanilino, R<sup>1</sup> es hidrógeno o alcoxi(1-3C), y X<sup>1</sup> es CO, entonces a es 0 y Z se selecciona entre hidroxialquilo(1-6C), amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)sulfonilo, alcano(1-6C)sulfonilamino, N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, y un grupo de fórmula Q<sup>6</sup>-X<sup>9</sup>-; y
- (ii) cuando Q<sup>1</sup> es piperidinilo, Z es hidrógeno.

En una realización particular de la invención, se proporciona un derivado de quinazolina de la Fórmula I como el definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En esta memoria, el término genérico “alquilo” incluye tanto grupos alquilo de cadena lineal como de cadena ramificada, tales como propilo, isopropilo y terc-butilo, y grupos cicloalquilo(C3-7) tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como “propilo” son específicas para la versión de cadena lineal solamente, las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como “isopropilo” son específicas para la versión de cadena ramificada solamente y las referencias a grupos cicloalquilo individuales tales como “ciclopentilo” son específicas para ese anillo de 5 miembros solamente. Una convención análoga se aplica para otros términos genéricos, por ejemplo alcoxi(C1-6) incluye metoxi, etoxi, ciclopropiloxi y ciclopentiloxi, alquil(C1-6)amino incluye metilamino, etilamino, ciclobutilamino y ciclohexilamino, y di-[alquil(C1-6)]amino incluye dimetilamino, dietilamino, N-ciclobutil-N-metilamino y N-ciclohexil-N-etilamino.

Debe entenderse que, en la medida en la que algunos de los compuestos de fórmula I definidos anteriormente pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas debido a uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquiera de tales formas ópticamente activas o racémicas que posea la actividad mencionada anteriormente. Es de entender además que, en los nombres de los compuestos quirales, (*R,S*) denota cualquier mezcla escalémica o racémica, mientras que (*R*) y (*S*) denotan los enantiómeros. En ausencia de (*R,S*), (*R*) ó (*S*) en el nombre, se debe entender que el nombre se refiere a cualquier mezcla escalémica o racémica, en la que una mezcla escalémica contiene los enantiómeros *R* y *S* en cualesquiera proporciones relativas y una mezcla racémica contiene los enantiómeros *R* y *S* en la relación 50:50. La síntesis de formas ópticamente activas puede realizarse por técnicas convencionales de química orgánica muy conocidas en la técnica, por ejemplo por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. De manera similar la actividad mencionada anteriormente puede ser evaluada usando las técnicas de laboratorio clásicas referidas de aquí en adelante.

Los valores adecuados para los radicales genéricos referidos anteriormente incluyen los señalados a continuación.

Un valor adecuado para cualquiera de los grupos “Q” (por ejemplo Q<sup>6</sup>) cuando es cicloalquilo(3-7C) o para el grupo cicloalquilo(3-7C) dentro de un grupo “Q” o R es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o biciclo[2.2.1]heptilo, y un valor adecuado para cualquiera de los grupos “Q” (por ejemplo Q<sup>6</sup>) cuando es cicloalqueno(3-7C) o para el grupo cicloalqueno(3-7C) dentro de un grupo “Q” es, por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo. Es de entender que la referencia al cicloalqueno(3-7C) usada en la presente memoria para Q<sup>5</sup> se refiere a un grupo enlazante cicloalcano(3-7C) divalente, grupo que puede estar enlazado mediante átomos de carbono diferentes en el anillo de cicloalqueno(3-7C), o que puede estar enlazado mediante un único átomo de carbono en el anillo de cicloalqueno(3-7C). Por consiguiente, la referencia a, por ejemplo, un grupo “ciclopropileno”, incluye cicloprop-1,2-ileno y un grupo ciclopropilideno de la fórmula:



Cualesquiera referencias a un grupo cicloalqueno(3-7C) individual tal como ciclopropilideno son específicas para ese grupo solamente. Se adopta una convención similar para los grupos cicloalqueno(3-7C) representados por Q<sup>5</sup>.

Un valor adecuado para cualquiera de los grupos ‘Q’ (por ejemplo Q<sup>6</sup>) cuando es heterociclilo, o para el grupo heterociclilo dentro de un grupo ‘Q’, es un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros no aromático saturado (es decir, sistemas anulares con el máximo grado de saturación) o parcialmente saturado (es decir, sistemas anulares que retienen algo, pero no todo, del grado de insaturación) con hasta cinco heteroátomos, seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, que, a menos que se especifique de otro modo, pueden estar enlazados por carbono o nitrógeno, por ejemplo oxiranilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropirranilo, 1,4-dioxanilo, oxepanilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, 1,1-dioxotetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidro-

## ES 2 328 696 T3

pirimidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopirano, decahidroisoquinolinilo o decahidroquinolinilo, particularmente tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,4-oxazepanilo, tiamorfolinilo 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazinilo, piperidinilo o piperazinilo, más particularmente tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolino, morfolin-2-ilo, piperidino, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo o piperazin-1-ilo. Un átomo de nitrógeno o azufre dentro de un grupo heterocíclico puede estar oxidado para dar el correspondiente óxido de N ó S, por ejemplo 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 1-oxotetrahidrotienilo, 1,1-dioxotetrahidrotiopirano ó 1-oxotetrahidrotiopirano. Un valor adecuado para dicho grupo que porta 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo.

Un valor adecuado para Q<sup>1</sup> es un anillo monocíclico de 4 a 6 miembros saturado o parcialmente saturado no aromático con hasta dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, a condición de que al menos un heteroátomo sea nitrógeno, cuyo anillo está enlazado por carbono al átomo de oxígeno en la Fórmula 1. Los valores adecuados incluyen, por ejemplo, los grupos heterocíclicos mencionados anteriormente que contienen al menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo azetidino, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahydro-1,4-tiazinilo, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, piperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahidropirimidinilo.

En particular, Q<sup>1</sup> es un grupo heterocíclico monocíclico de 4, 5 ó 6 miembros enlazado por carbono que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno y opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, cuyo grupo heterocíclico puede estar parcialmente saturado o preferiblemente completamente saturado. Más particularmente, Q<sup>1</sup> es un grupo heterocíclico monocíclico de 4, 5 ó 6 miembros completamente saturado enlazado por carbono que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno. Los valores adecuados de tales grupos representados por Q<sup>1</sup> incluyen los grupos heterocíclicos apropiados enumerados anteriormente, más particularmente azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperidinilo o homopiperazinilo (todos los cuales están enlazados al átomo de oxígeno en la Fórmula I por un carbono del anillo), más particularmente, azetidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo o piperidin-4-ilo, y aún más particularmente azetidin-3-ilo.

Un valor adecuado para un grupo "Q" cuando es heterocíclico-alquilo(1-6C) es, por ejemplo, heterocíclicometilo, 2-heterocíclicometilo y 3-heterocíclicometilo. La invención comprende valores adecuados correspondientes para los grupos "Q" cuando, por ejemplo, en vez de un grupo heterocíclico-alquilo(1-6C), está presente un cicloalquil(3-7C)-alquilo(1-6C) o cicloalquenoil(3-7C)-alquilo(1-6C).

Los valores adecuados para cualquiera de los grupos "R" (R<sup>1</sup> a R<sup>19</sup>), W, o para diversos grupos dentro de un grupo X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> ó Z incluyen:

para halógeno:	flúor, cloro, bromo, yodo;
para alquilo(C1-6):	metilo, etilo, propilo, isopropilo y <u>terc</u> -butilo;
para alquenoil(C2-8):	vinilo, isopropenilo, alilo y but-2-enilo;
para alquinoil(C2-8):	etinilo, 2-propinilo y but-2-inilo;
para alcoxi(C1-6):	metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi;
para alquenoil(C2-6)oxi:	viniloxi y aliloxi;
para alquinoil(C2-6)oxi:	etiniloxi y 2-propiniloxi;
para alquil(C1-6)tio:	metiltio, etiltio y propiltio;
para alquil(C1-6)sulfinilo:	metilsulfinilo y etilsulfinilo;
para alquil(C1-6)sulfonilo:	metilsulfonilo y etilsulfonilo;
para alquilamino (C1-6):	metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino y butilamino;
para di-[alquil(C1-6)]amino:	dimetilamino, dietilamino, <u>N</u> -etil- <u>N</u> -metilamino y diisopropilamino;
para alcoxi(C1-6)carbonilo:	metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y <u>terc</u> -butoxicarbonilo;
para <u>N</u> -alquil(C1-6)carbamoilo:	<u>N</u> -metilcarbamoilo, <u>N</u> -etilcarbamoilo y <u>N</u> -propilcarbamoilo

## ES 2 328 696 T3

para <u>N,N</u> -di-[alquil(C1-6)]carbamoilo:	<u>N,N</u> -dimetilcarbamoilo, <u>N</u> -etil- <u>N</u> -metilcarbamoilo y <u>N,N</u> -dietilcarbamoilo;
5 para alcanoilo(C2-6):	acetilo, propionilo, butirilo e isobutirilo;
para alcanoil(C2-6)oxi:	acetoxi y propioniloxi;
para alcanoil(C2-6)amino:	acetamido y propionamido;
10 para <u>N</u> -alquil(C1-6)-alcanoil (C2-6)amino:	<u>N</u> -metilacetamido y <u>N</u> -metilpropionamido;
para <u>N</u> -alquil(C1-6)sulfamoilo:	<u>N</u> -metilsulfamoilo y <u>N</u> -etilsulfamoilo;
15 para <u>N,N</u> -di-[alquil(C1-6)]sulfamoilo:	<u>N,N</u> -dimetilsulfamoilo;
para alcano(C1-6)sulfonilamino:	metansulfonilamino y etansulfonilamino;
para <u>N</u> -alquil(C1-6)-alcano (C1-6)sulfonilamino:	<u>N</u> -metilmetansulfonilamino y <u>N</u> -metiletansulfonilamino;
20 para alquenoil(C3-6)amino:	acrilamido, metacrilamido y crotonamido;
para <u>N</u> -alquil(C1-6)-alquenoil (C3-6)amino:	<u>N</u> -metilacrilamido y <u>N</u> -metilcrotonamido;
25 para alquinoil(C3-6)amino:	propiolamido;
para <u>N</u> -alquil(C1-6)-alquinoil (C3-6)amino:	<u>N</u> -metilpropiolamido;
30 para amino-alquilo(C1-6):	aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo y 3-amino-propilo;
35 para alquil(C1-6)amino-alquilo (C1-6):	metilaminometilo, etilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, 2-etilaminoetilo y 3-metilaminopropilo;
40 para di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo (C1-6):	dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo y 3-dimetilaminopropilo;
45 para halógeno-alquilo(C1-6):	clorometilo, 2-cloroetilo, 1-cloroetilo y 3-cloropropilo;
50 para hidroxialquilo (C1-6):	hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo;
55 para alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6):	metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo;
60 para ciano-alquilo(C1-6):	cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo y 3-cianopropilo;
65 para alquil(C1-6)tio-alquilo(C1-6):	metiltioetilo, etiltioetilo, 2-metiltioetilo, 1-metiltioetilo y 3-metiltiopropilo;
para alquil(C1-6)sulfinil-alquilo (C1-6):	metilsulfinilmetilo, etilsulfinilmetilo, 2-metilsulfiniletilo, 1-metilsulfiniletilo y 3-metilsulfinilpropilo;
70 para alquil(C1-6)sulfonil-alquilo (C1-6):	metilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo, 2-metilsulfoniletilo, 1-metilsulfoniletilo y 3-metilsulfonilpropilo;
75 para alcanoil(C2-6)amino-alquilo(C1-6):	acetamidometilo, propionamidometilo y 2-acetamidometilo;
80 para <u>N</u> -alquil(1-6C)-alcanoil (2-6C)amino-alquilo(1-6C):	<u>N</u> -metilacetamidometilo, 2-( <u>N</u> -metilacetamido)etilo y 2-( <u>N</u> -metilpropionamido)etilo;
85 para alcoxi(1-6C)carbonilamino-alquilo(1-6C):	metoxicarbonilaminometilo, etoxicarbonilaminometilo, <u>terc</u> -butoxicarbonilaminometilo y 2-metoxicarbonilaminoetilo;

## ES 2 328 696 T3

para alcanoil(2-6C)oxi-alquilo (1-6C):	acetoximetilo, 2-acetoxietilo y 2-propioniloxietilo;
para carbamoil-alquilo(C1-6):	carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo y 3-carbamoilpropilo;
5 para alcanoil(C2-6)-alquilo(C1-6):	acetilmetilo y 2-acetiletilo;
para <u>N</u> -alquil(C1-6)carbamoil-alquilo(C1-6):	<u>N</u> -metilcarbamoilmetilo, <u>N</u> -etilcarbamoilmetilo, <u>N</u> -propilcarbamoilmetilo, 1-( <u>N</u> -metilcarbamoil)etilo, 1-( <u>N</u> -etilcarbamoil)etilo, 2-( <u>N</u> -metilcarbamoil)etilo, 2-( <u>N</u> -etilcarbamoil)etilo y 3-( <u>N</u> -metilcarbamoil)propilo;
10 para <u>N,N</u> -di[alquil(C1-6)]carbamoil-alquilo(C1-6):	<u>N,N</u> -dimetilcarbamoilmetilo, <u>N,N</u> -dietilcarbamoilmetilo, 2-( <u>N,N</u> -dimetilcarbamoil)etilo, y 3-( <u>N,N</u> -dimetilcarbamoil)propilo;
15 para sulfamoil-alquilo(1-6C):	sulfamoilmetilo, 1-sulfamoiletilo, 2-sulfamoiletilo y 3-sulfamoilpropilo;
20 para <u>N</u> -alquil(1-6C)sulfamoil-alquilo(1-6C):	<u>N</u> -metilsulfamoilmetilo, <u>N</u> -etilsulfamoilmetilo, <u>N</u> -propilsulfamoilmetilo, 1-( <u>N</u> -metilsulfamoil)etilo, 2-( <u>N</u> -metilsulfamoil)etilo y 3-( <u>N</u> -metilsulfamoil)propilo; y
25 para <u>N,N</u> di-alquil(1-6C)sulfamoil-alquilo(1-6C):	<u>N,N</u> -dimetilsulfamoilmetilo, <u>N,N</u> -dietilsulfamoilmetilo, <u>N</u> -metilo, <u>N</u> -etilsulfamoilmetilo, 1-( <u>N,N</u> -dimetilsulfamoil)etilo, 1-( <u>N,N</u> -dietilsulfamoil)etilo, 2-( <u>N,N</u> -dimetilsulfamoil)etilo, 2-( <u>N,N</u> -dietilsulfamoil)etilo y 3-( <u>N,N</u> -dimetilsulfamoil)propilo.

30 Cuando, como se define anteriormente en la presente memoria, Z en la Fórmula I es un grupo de la fórmula Q<sup>6</sup>-X<sup>9</sup>-, y X<sup>9</sup> es SO<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>), el grupo SO<sub>2</sub> está unido a Q<sup>6</sup> y el átomo de nitrógeno está unido a X<sup>2</sup> en la Fórmula I. La misma convención se aplica a otros grupos definidos en la presente memoria. Por ejemplo, cuando X<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Q<sup>5</sup>-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>m</sub>, el grupo Q<sup>5</sup> está unido al grupo Z en la Fórmula I y el grupo (CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>m</sub> está unido al grupo X<sup>1</sup> en la Fórmula I.

35 Como se define anteriormente en la presente memoria, los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquileo(2-6C) dentro de, por ejemplo, un sustituyente R<sup>1</sup> pueden estar opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo tal como O, CON(R<sup>3</sup>), N(R<sup>3</sup>) ó C≡C. Por ejemplo, la inserción de un grupo C≡C en la cadena de etileno dentro de un grupo 2-morfolinoetoxi da lugar a un grupo 4-morfolinobut-2-inilo y, por ejemplo, la inserción de un grupo CONH en la cadena de etileno dentro de un grupo 3-metoxipropoxi da lugar a, por ejemplo, un grupo 2-(2-metoxiacetamido)etoxi. Es de entender que el término cadena de alquileo(2-6C) se refiere a cualquier grupo CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (por ejemplo dentro de R<sup>1</sup>) e incluye, por ejemplo, cadenas de alquileo dentro de un grupo alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-8C), alqueno(2-8C), alqueno(2-8C) y alqueno(2-8C). Por ejemplo, la inserción de un grupo N(CH<sub>3</sub>) entre el tercer y cuarto átomos de carbono en un grupo hex-5-enilo en R<sup>1</sup> da lugar a un grupo 3-(N-metil-N-alilamino)propoxi.

40 Cuando se hace referencia en la presente memoria a un grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> que lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C), hay adecuadamente 1 ó 2 sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C) presentes en cada dicho grupo CH<sub>2</sub>, y hay adecuadamente 1, 2 ó 3 de tales sustituyentes presentes en cada dicho grupo CH<sub>3</sub>.

45 Donde se hace referencia en la presente memoria a cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> que lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> un sustituyente como los definidos en la presente memoria, los sustituyentes adecuados así formados incluyen, por ejemplo, grupos heterociclil-alcoxi(1-6C) sustituidos con hidroxilo, tales como 2-hidroxilo-3-piperidinopropoxi y 2-hidroxilo-3-morfolinopropoxi, grupos heterociclil-alquil(1-6C)amino sustituidos con hidroxilo tales como 2-hidroxilo-3-piperidinopropilamino y 2-hidroxilo-3-morfolinopropilamino, y grupos alcanoil(2-6C) sustituidos con hidroxilo tales como hidroxilacetilo, 2-hidroxipropionilo y 2-hidroxibutirilo.

50 Donde se hace referencia en la presente memoria a "cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub>, distinto a un grupo CH<sub>2</sub> dentro de un grupo heterociclilo, que lleva opcionalmente un sustituyente", es de entender que tal declaración está presente solamente para distinguir entre sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en, por ejemplo, un grupo CH<sub>3</sub> en un grupo alquilo de sustituyentes que pueden estar presentes en átomos de carbono de un grupo heterociclilo. Por consiguiente, es de entender que esta declaración no excluye otros sustituyentes que están presentes en átomos de carbono anulares en un grupo heterociclilo cuando se declara en la presente memoria que dicho grupo heterociclilo también puede llevar opcionalmente uno o más sustituyentes. Por ejemplo, si R<sup>1</sup> es 3-(pirrolidin-1-il)propoxi y en la presente memoria se expresa que un grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> dentro de, por ejemplo, un sustituyente R<sup>1</sup>, distinto a un grupo

## ES 2 328 696 T3

CH<sub>2</sub> dentro de un grupo heterocíclico, lleva opcionalmente un sustituyente hidroxilo, y que cualquier grupo heterocíclico dentro de R<sup>1</sup> lleva opcionalmente un sustituyente alquilo, entonces el sustituyente hidroxilo opcional puede estar presente en un CH<sub>2</sub> del grupo propoxi para dar por ejemplo un grupo 2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propoxi. De manera similar, un grupo alquilo tal como metilo puede estar presente en el anillo pirrolidinilo para dar, por ejemplo, un grupo 3-(3-metilpirrolidin-1-il)propoxi. Igualmente, el grupo propoxi puede estar sustituido por un grupo hidroxilo y el anillo pirrolidinilo puede estar sustituido por un grupo metilo para dar, por ejemplo, un grupo 2-hidroxi-3-(3-metilpirrolidin-1-il)propoxi.

Para evitar dudas, cuando W es oxo, un CH<sub>2</sub> en Q<sup>1</sup> está sustituido por O para dar un grupo C(O).

Es de entender que la referencia en la presente memoria a que Q<sup>1</sup> es, por ejemplo, piperidin-4-ilo, se refiere a la unión del anillo de piperidina al oxígeno en la Fórmula I. El anillo de piperidina está sustituido adicionalmente en la posición 1 por el grupo Z-X<sup>2</sup>-X<sup>1</sup>- y opcionalmente lleva uno o más sustituyentes W en uno o más de los átomos de carbono del anillo de piperidinilo disponibles.

Es de entender que ciertos compuestos de la Fórmula I pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Es de entender que la invención abarca todas las tales formas solvatadas que exhiban un efecto inhibitorio sobre una tirosina cinasa receptora erbB.

Es de entender también que ciertos compuestos de la Fórmula I pueden exhibir polimorfismo, y que la invención abarca todas las tales formas que exhiban un efecto inhibitorio sobre una tirosina cinasa receptora erbB.

Es de entender también que la invención se refiere a todas las formas tautoméricas de los compuestos de la Fórmula I que exhiban un efecto inhibitorio sobre una tirosina cinasa receptora erbB.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de fórmula I es, por ejemplo, una sal de adición de ácidos de un compuesto de fórmula I, por ejemplo, una sal de adición de ácidos con un ácido inorgánico o un ácido orgánico tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico; o, por ejemplo, una sal de un compuesto de fórmula I que sea suficientemente ácida, por ejemplo una sal de metal alcalino o alcalinotérreo tal como una sal de calcio o magnesio, o una sal de amonio, o una sal con una base orgánica tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

El término “éster farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un éster de un derivado de quinazolina de la Fórmula I que se hidroliza *in vivo* para liberar el compuesto parental o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un éster hidrolizable *in-vivo* de una quinazolina de la Fórmula I se puede usar para alterar o mejorar el perfil físico y/o farmacocinético del compuesto parental, por ejemplo la solubilidad. Los grupos éster adecuados que se pueden usar en la formación de profármacos estéricos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos, por ejemplo como se discute en, por ejemplo:

Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi y V. Stella, Vol. 14 del ACS Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed. Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, págs. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985); A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 “Design and Application of Prodrugs”, de H. Bundgaard p. 113-191 (1991); H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); H. Bundgaard, *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); y N. Kakeya, *et al.*, *Chem Pharm Bull*, 32, 692 (1984).

Un éster farmacéuticamente aceptable particular de un derivado de quinazolina de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un éster formado con un grupo carboxi o, particularmente, un grupo hidroxilo (por ejemplo cuando Z es hidroxilo) en la Fórmula I, éster que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir la quinazolina parental de la Fórmula I cuando se administra a un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

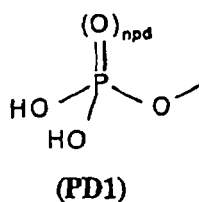
Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo carboxi en la Fórmula I incluyen ésteres de alcoxi C<sub>1-6</sub>-metilo, por ejemplo metoximetilo, ésteres de alcanoil C<sub>1-6</sub>-oximetilo, por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de cicloalcoxi C<sub>3-8</sub>-carboniloalcoxi C<sub>1-6</sub>, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloalcoxi; ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetílicos, por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetílico y ésteres [alcoxi C<sub>1-6</sub>]-carboniloalcoxi, por ejemplo, 1-metoxicarboniloalcoxi y se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo en la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato, ésteres de  $\alpha$ -acilialquilo y compuestos relacionados, y ésteres derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóicos, alquenoicos, cicloalcanóicos y alcanodioicos, en los que cada resto alquilo o alquenoilo tiene ventajosamente no más que 6 átomos de carbono, y se pueden formar en cualquier grupo hidroxilo en los compuestos de esta invención, por ejemplo cuando Z es hidroxilo o contiene un grupo hidroxilo. Después de la administración, el éster farmacéuticamente aceptable sufre una rotura por hidrólisis *in vivo* para dar el grupo carboxi/hidroxilo parental en el derivado de quinazolina de la Fórmula I.

## ES 2 328 696 T3

Los ejemplos de éteres de  $\alpha$ -aciloxialquilo que se pueden usar para formar un éster farmacéuticamente aceptable incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres farmacéuticamente aceptables para un grupo hidroxilo en la Fórmula I (por ejemplo cuando Z es hidroxilo) incluyen alcanóilo(1-6C), benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcoxi(1-6C)carbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), di-alquil(1-4C)carbamoilo y N-(di-alquil(1-4C)aminoetil)-N-alquil(1-4C)carbamoilo (para dar carbamatos), di-alquil(1-4C)aminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes en el benzoilo incluyen clorometilo o aminometilo, alquil(1-4C)aminometilo y di-(alquil(1-4C))aminometilo, y morfolino o piperazino enlazados desde un átomo de nitrógeno anular mediante un grupo enlazante metileno a la posición 3 ó 4 del anillo de benzoilo.

Son ésteres farmacéuticamente aceptables particulares los ésteres de fosfato formados con un grupo hidroxilo en el derivado de quinazolina para la Fórmula I (por ejemplo cuando Z es hidroxilo o contiene un grupo hidroxilo), o una sal suya farmacéuticamente aceptable. Más particularmente, los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen derivados de quinazolina de la Fórmula I en los que un grupo hidroxilo de la Fórmula I forma un éster de fosforilo (npd es 1) o fosfirilo (npd es 0) de la fórmula (PD1), o una sal suya farmacéuticamente aceptable:



Otro éster farmacéuticamente aceptable particular es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en el que un hidroxilo de la Fórmula I (por ejemplo cuando Z es hidroxilo) forma un fosforilo para dar un grupo de la fórmula (PD1) en la que npd es 1.

Los intermedios útiles para la preparación de tales ésteres incluyen compuestos que contienen un grupo de la fórmula (PD1) en la que cualquiera o ambos de los grupos -OH en (PD1) está protegido independientemente por alquilo(1-4C) (siendo tales compuestos interesantes también por derecho propio), fenilo o fenil-alquilo(1-4C) (estando tales grupos fenilo sustituidos opcionalmente por 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente entre alquilo(1-4C), nitro, halo y alcoxi(1-4C)).

Los ésteres farmacéuticamente aceptables de un derivado de quinazolina de la Fórmula I que contienen un grupo tal como (PD1), se pueden preparar mediante la reacción de un derivado de quinazolina de la Fórmula I con un agente fosforilante protegido adecuadamente (por ejemplo, que contiene un grupo saliente de cloro o dialquilamino), seguido de oxidación (si es necesario) y desprotección. Los agentes fosforilantes adecuados se conocen bien e incluyen, por ejemplo, compuestos de fosforamidita protegidos tales como una N,N-di-[alquil(1-6C)]-fosforamidita, por ejemplo di-tert-butil N,N-dietilfosforamidita.

Es de entender que un grupo éster en el derivado de quinazolina de la Fórmula I puede formar una sal farmacéuticamente aceptable del grupo éster, y que tales sales forman parte de la presente invención. Donde se requieran sales farmacéuticamente aceptables de un éster farmacéuticamente aceptable, esto se consigue mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos habituales en la materia. Así, por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo de la fórmula (PD1), se pueden ionizar (parcial o totalmente) para formar sales con un número apropiado de contraiones. A modo de ejemplo, si un profármaco estérico farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinazolina de la Fórmula I contiene un grupo (PD1), hay dos funcionalidades HO-P- presentes, cada una de las cuales puede formar una sal apropiada con un contraión adecuado. Las sales adecuadas de un grupo de la fórmula (PD1) son sales básicas tales como una sal de un metal alcalino, por ejemplo sodio, una sal de un metal alcalinotérreo, por ejemplo calcio o magnesio, o una sal de una amina orgánica, por ejemplo trietilamina, o tris-(2-hidroxi)etilamina. Así, por ejemplo, el grupo (PD1) puede formar una sal mono- o disódica.

Los nuevos compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, derivados de quinazolina de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que, a menos que se exprese de otro modo, cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W, Q<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, a, b y Z tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente memoria o en los párrafos (a) a (uuu) a continuación

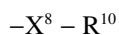
- (a) R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi(1-6C), ciclopropil-alcoxi (1-4C), ciclobutil-alcoxi(1-4C), ciclo-pentil-alcoxi(1-4C), ciclohexil-alcoxi(1-6C), tetrahidrofuranil-alcoxi(1-4C) y tetrahidropiranil-alcoxi(1-4C),

y en la que los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquilen(2-6C) dentro de un sustituyente R<sup>1</sup> están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un átomo de O,

## ES 2 328 696 T3

y en la que cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> dentro de un sustituyente R<sup>1</sup> lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes fluoro o cloro, o un sustituyente seleccionado de hidroxilo y alcoxi(1-3C);

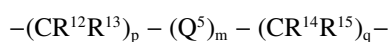
- 5 (b) R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi(1-6C), ciclopropilmetoxi y 2-ciclopropiletoxi,  
y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> dentro de un sustituyente R<sup>1</sup> lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes fluoro o cloro, o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, metoxi y etoxi;
- 10 (c) R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, ciclopropilmetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-fluoroetoxi, 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi;
- 15 (d) R<sup>1</sup> se selecciona entre alcoxi(1-4C), hidroxilo-alcoxi(2-4C) y alcoxi(1-3C)-alcoxi(2-3C);
- (e) R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno y alcoxi(1-3C) (particularmente R<sup>1</sup> es alcoxi(1-3C) tal como metoxi, etoxi e isopropiloxi);
- 20 (f) R<sup>1</sup> es hidrógeno;
- (g) R<sup>1</sup> es metoxi;
- (h) cada R<sup>2</sup>, que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona entre fluoro, cloro, bromo y etinilo;
- 25 (i) cada R<sup>2</sup>, que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona entre fluoro, cloro y bromo;
- (j) b es 1, 2 ó 3 y un R<sup>2</sup> está en la posición meta (3) en el grupo anilino en la Fórmula 1;
- 30 (k) b es 1, 2 ó 3 y cada R<sup>2</sup>, que pueden ser los mismos o diferentes, es como se define en cualquiera de (h) a (i) anteriormente;
- (l) b es 1 ó 2, cada R<sup>2</sup>, que pueden ser los mismos o diferentes, es fluoro, cloro o bromo, y en donde un R<sup>2</sup> está en la posición meta (3) y el otro R<sup>2</sup> está en la posición orto (2) o para (4) en el grupo anilino;
- 35 (m) b es 1 ó 2, un R<sup>2</sup> está en la posición meta (3) en el grupo anilino en la Fórmula 1 y es cloro o bromo (particularmente cloro) y cuando b es 2 el otro grupo R<sup>2</sup> se selecciona entre fluoro, cloro y bromo (particularmente fluoro);
- 40 (n) el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en la Fórmula I se selecciona entre 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 2-fluoro-5-cloroanilino, 3-bromoanilino y 3-etinilanilino;
- (o) el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en la fórmula I es 3-cloro-4-fluoroanilino;
- 45 (p) el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en la Fórmula I es 3-cloro-2-fluoroanilino ó 3-bromo-2-fluoroanilino (más particularmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino);
- (q) Q<sup>1</sup> se selecciona entre azetidín-3-ilo, pirrolidín-3-ilo, piperidín-3-ilo y piperidín-4-ilo, a condición de que cuando Q<sup>1</sup> es piperidín-3-ilo o piperidín-4-ilo, entonces Z es hidrógeno;
- 50 (r) Q<sup>1</sup> se selecciona entre pirrolidín-3-ilo, piperidín-3-ilo y piperidín-4-ilo, a condición de que cuando Q<sup>1</sup> es piperidín-3-ilo o piperidín-4-ilo, entonces Z es hidrógeno;
- 55 (s) Q<sup>1</sup> es piperidín-4-ilo y Z es hidrógeno;
- (t) Q<sup>1</sup> es azetidín-3-ilo;
- 60 (u) cada W, que puede ser el mismo o diferente, se selecciona entre halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, oxo, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), y de un grupo de la fórmula:



- 65 en la que X<sup>8</sup> es un enlace directo o es O, y R<sup>10</sup> es halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C);

## ES 2 328 696 T3

- (v) cada W, que puede ser el mismo o diferente, se selecciona entre halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo(1-6C), y alcoxi(1-6C);
- (w) cada W, que puede ser el mismo o diferente, se selecciona entre halógeno (particularmente fluoro), hidroxilo, alquilo(1-3C) y alcoxi(1-3C);
- (x) a es 0, 1, ó 2 y cada W, que puede ser el mismo o diferente, es como se define en cualquiera de (u) a (w);
- (y) a es 0 ó 1 y W es como se define en cualquiera de (u) a (w);
- (z) a es 0;
- (aa) Q<sup>1</sup> es piperidin-4-ilo, a es 0 ó 1, Z es hidrógeno y W es como se define en cualquiera de (u) a (w);
- (bb) Q<sup>1</sup> es azetidín-3-ilo, a es 0 ó 1 (preferiblemente 0) y W es alquilo(1-4C);
- (cc) X<sup>1</sup> es CO;
- (dd) X<sup>1</sup> es SO<sub>2</sub>;
- (ee) X<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula:



en la que

m es 0 ó 1, p es 0, 1, 2, 3 ó 4 y q es 0, 1, 2, 3 ó 4,

cada uno de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona entre hidrógeno, alquilo(1-6C), amino, alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino, y Q<sup>5</sup> se selecciona entre cicloalquileno(3-7C) y cicloalquileno(3-7C),

y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> dentro de un grupo X<sup>2</sup>, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C),

y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o cualquier grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono dentro de un sustituyente X<sup>2</sup> lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, ciano, amino, alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino;

(ff) X<sup>2</sup> se selecciona de un grupo de la fórmula -(Q<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>q</sub>- y un grupo de la fórmula -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>q</sub>-(Q<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-, en la que m es 0 ó 1, q es 1, 2, 3 ó 4, y Q<sup>5</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son como se define anteriormente en la presente memoria;

(gg) X<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula -Q<sup>5</sup>-, por ejemplo cicloalquileno(3-7C) tal como ciclopropilideno;

(hh) X<sup>2</sup> se selecciona entre ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, metilen-cicloalquileno(3-6C), cicloalquileno(3-6C)-metileno-, etilen-cicloalquileno(3-6C) y cicloalquileno(3-6C)-etileno-,

y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> dentro de X<sup>2</sup>, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C) o un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, ciano, amino, alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino;

(ii) X<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>q</sub>-,

q es 1, 2, 3 ó 4 (particularmente 1 ó 2),

cada uno de R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona entre hidrógeno y alquilo(1-6C),

y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> dentro de un grupo X<sup>2</sup>, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes halógeno,

y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o cualquier grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono dentro de un sustituyente X<sup>2</sup> lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, amino, alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino;

## ES 2 328 696 T3

- (jj)  $X^2$  es un grupo de la fórmula  $-(CR^{12}R^{13})_q-$ ,  
 $q$  es 1, 2 ó 3,  
 5 cada uno de  $R^{12}$  y  $R^{13}$ , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona entre hidrógeno y alquilo(1-6C),  
 y en donde cualquier grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  dentro de un grupo  $X^2$ , lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  uno o más sustituyentes halógeno,  
 10 y en donde cualquier grupo  $CH_2$  que está unido a 2 átomos de carbono o cualquier grupo  $CH_3$  que está unido a un átomo de carbono dentro de un sustituyente  $X^2$  lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  un sustituyente seleccionado entre hidroxí y alcoxi(1-6C),
- (kk)  $X^2$  es un grupo de la fórmula  $-(CR^{12}R^{13})_q-(CR^{12aa}R^{13aa})-$ ,  
 $q$  es 1, 2 ó 3 (particularmente 1 ó 2, más particularmente 1),  
 cada uno de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{13aa}$ , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona entre hidrógeno y  
 20 alquilo(1-6C),  
 $R^{12aa}$  se selecciona entre amino, alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino, y en donde cualquier grupo  $CH_2$  o  $CH_3$  en un grupo  $X^2$ , lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  o  $CH_3$  uno o más sustituyentes halógeno,  
 25 y en donde cualquier grupo  $CH_2$  que está unido a 2 átomos de carbono o cualquier grupo  $CH_3$  que está unido a un átomo de carbono dentro de un sustituyente  $X^2$  lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  un sustituyente seleccionado entre hidroxí, amino, alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino;
- (ll)  $X^2$  es un grupo de la fórmula  $-(CR^{12}R^{13})_q-$ ,  
 $q$  es 1, 2, 3 ó 4 (particularmente 1 ó 2, más particularmente 1),  
 cada uno de  $R^{12}$  y  $R^{13}$ , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona entre hidrógeno y alquilo(1-  
 35 6C), a condición de que al menos uno de los grupos  $R^{12}$  ó  $R^{13}$  en  $X^2$  sea alquilo(1-6C),  
 y en donde cualquier grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  dentro de un grupo  $X^2$ , lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  uno o más sustituyentes halógeno,  
 40 y en donde cualquier grupo  $CH_2$  que está unido a 2 átomos de carbono o cualquier grupo  $CH_3$  que está unido a un átomo de carbono dentro de un sustituyente  $X^2$  lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  un sustituyente seleccionado entre hidroxí y alcoxi(1-6C);
- (mm)  $X^2$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-(CR^{12}R^{13})-$ ,  $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$ ,  $-(CR^{12}R^{13}CH_2CH_2)-$ ,  $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$  y  $-(CH_2CH_2CR^{12}R^{13})-$ ,  
 45 cada uno de  $R^{12}$  y  $R^{13}$ , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona entre hidrógeno y alquilo(1-6C),  
 50 y en donde cualquier grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  dentro de  $X^2$ , lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  uno o más sustituyentes halógeno,  
 y en donde cualquier grupo  $CH_2$  que está unido a 2 átomos de carbono o cualquier grupo  $CH_3$  que está unido a un átomo de carbono en un sustituyente  $X^2$  lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  o  $CH_3$  un sustituyente seleccionado entre hidroxí, amino, alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino;  
 55
- (nn)  $X^2$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-(CR^{12}R^{13})-$ ,  $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$ ,  $-(CR^{12}R^{13}CH_2CH_2)-$ ,  $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$  y  $-(CH_2CH_2CR^{12}R^{13})-$ ,  
 60 cada uno de  $R^{12}$  y  $R^{13}$ , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona entre hidrógeno y alquilo(1-6C), a condición de que al menos uno de  $R^{12}$  ó  $R^{13}$  sea un grupo alquilo(1-6C) ramificado,  
 y en donde cualquier grupo  $CH_2$  o  $CH_3$  en  $X^2$ , lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  o  $CH_3$  uno o más sustituyentes halógeno, y en donde cualquier grupo  $CH_2$  que está unido a 2 átomos de carbono o cualquier grupo  $CH_3$  que está unido a un átomo de carbono en un sustituyente  $X^2$  lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  o  $CH_3$  un sustituyente seleccionado entre hidroxí, amino, alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino;  
 65

## ES 2 328 696 T3

(oo)  $X^2$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-(CR^{12}R^{13})-$ ,  $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$ ,  $-(CR^{12}R^{13}CH_2CH_2)-$ ,  $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$  y  $-(CH_2CH_2CR^{12}R^{13})-$ ,

5 cada uno de  $R^{12}$  y  $R^{13}$ , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona entre hidrógeno y alquilo(1-6C), a condición de que al menos uno de  $R^{12}$  ó  $R^{13}$  en  $X^2$  sea un grupo alquilo ramificado, grupo alquilo ramificado que se selecciona preferiblemente entre isopropilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo,

10 y en donde cualquier grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  dentro de  $X^2$  lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  uno o más sustituyentes fluoro o cloro, y en donde cualquier grupo  $CH_2$  que está unido a 2 átomos de carbono o cualquier grupo  $CH_3$  que está unido a un átomo de carbono dentro de un sustituyente  $X^2$  lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  un sustituyente seleccionado entre hidroxí y alcoxi (1-3C);

15 (pp)  $X^2$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-(CR^{12}R^{13})-$ ,  $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$  y  $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$

20 en donde cada uno de  $R^{12}$  y  $R^{13}$ , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona entre hidrógeno, alquilo(1-4C), hidroxí-alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C)-alquilo(1-4C), a condición de que  $R^{12}$  y  $R^{13}$  no sean ambos hidrógeno;

25 (qq)  $X^2$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-(CHR^{12a})-$ ,  $-(CHR^{12a}CH_2)-$ ,  $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$ ,  $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$  y  $-(CH_2CHR^{12b})-$ ,

30 en donde cada  $R^{12a}$ , que puede ser el mismo o diferente, se selecciona entre alquilo(1-4C), hidroxí-alquilo(1-4C), alcoxi(1-3C)-alquilo(1-4C), amino-alquilo(1-4C), alquil(1-4C)amino-alquilo(1-4C) y di-[alquil(1-4C)]-amino-alquilo(1-4C), y en donde  $R^{12b}$  se selecciona entre hidroxí, amino, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), alquil(1-4C)amino, di-[alquil(1-4C)]-amino, hidroxí-alquilo(1-4C), alcoxi(1-3C)-alquilo(1-4C), amino-alquilo(1-4C), alquil(1-4C)amino-alquilo(1-4C) y di-[alquil(1-4C)]-amino-alquilo(1-4C); (rr)  $X^2$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-(CHR^{12a})-$ ,  $(CHR^{12a}CH_2)-$  y  $-(CH_2CHR^{12b})-$

35 en la que  $R^{12a}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo(1-4C), hidroxí-alquilo(1-4C), alcoxi(1-3C)-alquilo(1-4C), amino-alquilo(1-4C), alquil(1-4C)amino-alquilo(1-4C) y di-[alquil(1-4C)]-amino-alquilo(1-4C),

40 y en la que  $R^{12b}$  se selecciona entre hidrógeno, hidroxí, amino, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), hidroxí-alquilo(1-4C), alcoxi(1-3C)-alquilo(1-4C), amino-alquilo(1-4C), alquil(1-4C)amino-alquilo(1-4C) y di-[alquil(1-4C)]-amino-alquilo(1-4C); (ss)  $X^2$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-(CHR^{12a})-$ ,  $-(CHR^{12a}CH_2)-$ ,  $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$ ,  $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$  y  $-(CH_2CHR^{12b})-$ ,

45 en las que cada  $R^{12a}$ , que puede ser el mismo o diferente, es alquilo(1-4C),

50 y en la que  $R^{12b}$  se selecciona entre amino, alquil(1-4C)amino y di-[alquil(1-4C)]-amino;

(tt)  $X^2$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-(CHR^{12a})-$ ,  $-(CHR^{12a}CH_2)-$ ,  $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$ ,  $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$  y  $-(CH_2CHR^{12b})-$ ,

55 en las que cada  $R^{12a}$ , que puede ser el mismo o diferente, es alquilo(1-4C) (particularmente alquilo(1-3C)),

60 y en las que  $R^{12b}$  se selecciona entre amino, alquil(1-4C)amino y di-[alquil(1-4C)]-amino (particularmente  $R^{12b}$  se selecciona entre alquil(1-4C)amino y di-[alquil(1-4C)]-amino, más particularmente di-[alquil(1-3C)]-amino);

(uu)  $X^2$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-(CHR^{12})-$ ,  $-(CHR^{12}CH_2)-$  y  $-(CH_2CHR^{12})-$ ,

55 en las que  $R^{12}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo(1-4C), hidroxí-alquilo(1-4C), alcoxi(1-3C)-alquilo(1-4C), amino-alquilo(1-4C), alquil(1-4C)amino-alquilo(1-4C) y di-[alquil(1-4C)]-amino-alquilo;

(vv)  $X^2$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-(CHR^{12a})-$ ,  $-(CHR^{12a}CH_2)-$ ,  $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$ ,  $(CH_2C(R^{12a})_2)-$  y  $-(CH_2CHR^{12a})-$ ,

60 en las que cada  $R^{12a}$ , que puede ser el mismo o diferente, es alquilo(1-4C),

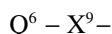
(ww)  $X^2$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-(CHR^{12a})-$ ,  $-(CHR^{12a}CH_2)-$ ,  $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$ ,  $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$  y  $-(CH_2CHR^{12a})-$  (particularmente,  $X^2$  es  $-(CHR^{12a})-$ ),

65 en las que cada  $R^{12a}$ , que puede ser el mismo o diferente, es alquilo(1-4C),

## ES 2 328 696 T3

(xx)  $X^2$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-(CH_2)_q-$ , en la que q es 1, 2 ó 3, particularmente q es 1 ó 2, más particularmente 1;

(yy) Z se selecciona entre hidroxilo, amino, alquilo(1-6C)amino, di-[alquilo(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C), alquilo(1-6C)sulfonilo, alcano(1-6C)sulfonilamino, N-alquilo(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino y un grupo de la fórmula:



en la que  $X^9$  es un enlace directo o se selecciona entre O, N(R<sup>16</sup>), SO<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>),

en la que R<sup>16</sup> es hidrógeno o alquilo(1-6C), y Q<sup>6</sup> es cicloalquilo(3-7C), cicloalquilo(3-7C)-alquilo(1-4C), cicloalqueno(3-7C), cicloalqueno(3-7C)-alquilo(1-4C), heterociclilo o heterociclilo-alquilo(1-4C),

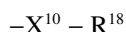
a condición de que cuando  $X^9$  es un enlace directo, Q<sup>6</sup> es heterociclilo,

y a condición de que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z es heterociclilo,

y en la que los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alqueno(2-6C) dentro de un sustituyente Z están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado entre O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>17</sup>), CO, -C=C- y -C=C-, en donde R<sup>17</sup> es hidrógeno o alquilo(1-6C),

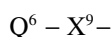
y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> dentro de un grupo Z, distinto de un grupo CH<sub>2</sub> dentro de un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C) o un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, ciano, amino, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, alqueno(2-6C), alqueno(2-6C), alcoxi(1-6C), alquilo(1-6C)tio, alquilo(1-6C)sulfonilo, alquilo(1-6C)amino, di-[alquilo(1-6C)]amino, N-alquilo(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, alcano(1-6C), alcano(1-6C)oxi, alcano(1-6C)amino, N-alquilo(1-6C)-alcano(1-6C)oxi, N,N-di-[alquilo(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquilo(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, formilo, mercapto, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alqueno(2-6C), alcoxi(1-6C), alquilo(1-6C)tio, alquilo(1-6C)sulfonilo, alquilo(1-6C)amino, di-[alquilo(1-6C)]amino, alcano(1-6C), alcano(1-6C)oxi y de un grupo de la fórmula:



en la que  $X^{10}$  es un enlace directo o se selecciona entre O, CO, SO<sub>2</sub> y N(R<sup>19</sup>), en donde R<sup>19</sup> es hidrógeno o alquilo(1-4C), y R<sup>18</sup> es halógeno-alquilo(1-4C), hidroxilo-alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C)-alquilo(1-4C), ciano-alquilo(1-4C), amino-alquilo(1-4C), N-alquilo(1-4C)amino-alquilo(1-4C) y N,N-di-[alquilo(1-4C)]amino-alquilo(1-4C);

(zz) Z se selecciona entre hidroxilo, amino, alquilo(1-6C)amino, di-[alquilo(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C), alquilo(1-6C)sulfonilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquilo(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino y un grupo de la fórmula:



en la que  $X^9$  es un enlace directo o se selecciona entre O, N(R<sup>16</sup>), SO<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>),

en la que R<sup>16</sup> es hidrógeno o alquilo(1-6C), y Q<sup>6</sup> es cicloalquilo(3-7C), cicloalquilo(3-7C)-alquilo(1-4C), cicloalqueno(3-7C), cicloalqueno(3-7C)-alquilo(1-4C), heterociclilo o heterociclilo-alquilo(1-4C),

a condición de que cuando  $X^9$  es un enlace directo, Q<sup>6</sup> es heterociclilo,

y a condición de que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z es heterociclilo,

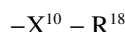
y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z es un grupo heterociclilo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros totalmente saturado que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre,

y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> dentro de un grupo Z, distinto a un grupo CH<sub>2</sub> dentro de un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C) o un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, ciano, amino, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, alqueno(2-6C), alqueno(2-6C), alcoxi(1-6C), alquilo(1-6C)tio, alquilo(1-6C)sulfonilo, alquilo(1-6C)amino, di-[alquilo(1-6C)]amino, N-alquilo(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquilo(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquilo(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino,

## ES 2 328 696 T3

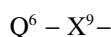
(1-6C)carbamoilo, alcanoflo(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcanol(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcanol(1-6C)sulfonilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, formilo, mercapto, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfino, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcanol(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi y de un grupo de la fórmula:



en la que  $X^{10}$  es un enlace directo o se selecciona entre O, CO, SO<sub>2</sub> y N(R<sup>19</sup>), en donde R<sup>19</sup> es hidrógeno o alquilo(1-4C), y R<sup>18</sup> es halógeno-alquilo(1-4C), hidroxilo-alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C)-alquilo(1-4C), ciano-alquilo(1-4C), amino-alquilo(1-4C), N-alquil(1-4C)amino-alquilo(1-4C) y N,N-di-[alquil(1-4C)]amino-alquilo(1-4C);

(aaa) Z se selecciona entre hidroxilo, amino, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C) y un grupo de la fórmula:



en la que  $X^9$  es un enlace directo o se selecciona entre O, N(R<sup>16</sup>), en donde R<sup>16</sup> es hidrógeno o alquilo(1-6C), y Q<sup>6</sup> es cicloalquilo(3-7C), cicloalquil(3-7C)-alquilo(1-4C), cicloalqueno(3-7C), cicloalqueno(3-7C)-alquilo(1-4C), heterociclilo o heterociclilo-alquilo(1-4C);

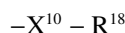
a condición de que cuando  $X^9$  es un enlace directo, Q<sup>6</sup> es heterociclilo,

y a condición de que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z es heterociclilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z es un grupo heterociclilo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros totalmente saturado o parcialmente saturado no aromático que contiene 1 heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre,

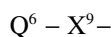
y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> dentro de un grupo Z, distinto a un grupo CH<sub>2</sub> dentro de un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C) o un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfino, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanoflo(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcanol(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcanol(1-6C)sulfonilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, formilo, mercapto, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfino, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcanol(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi y de un grupo de la fórmula:



en la que  $X^{10}$  es un enlace directo o se selecciona entre O, CO, SO<sub>2</sub> y N(R<sup>19</sup>), en donde R<sup>19</sup> es hidrógeno o alquilo(1-4C), y R<sup>18</sup> es halógeno-alquilo(1-4C), hidroxilo-alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C)-alquilo(1-4C), ciano-alquilo(1-4C), amino-alquilo(1-4C), N-alquil(1-4C)amino-alquilo(1-4C) y N,N-di-[alquil(1-4C)]amino-alquilo(1-4C);

(www) Z se selecciona entre hidroxilo, amino, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C) y un grupo de la fórmula:



en la que  $X^9$  es un enlace directo o se selecciona entre O, N(R<sup>16</sup>), en donde R<sup>16</sup> es hidrógeno o alquilo(1-6C), y Q<sup>6</sup> es cicloalquilo(3-7C), cicloalquil(3-7C)-alquilo(1-4C), cicloalqueno(3-7C), cicloalqueno(3-7C)-alquilo(1-4C), heterociclilo o heterociclilo-alquilo(1-4C);

## ES 2 328 696 T3

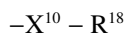
a condición de que cuando X<sup>9</sup> es un enlace directo, Q<sup>6</sup> es heterociclilo,

y a condición de que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z es heterociclilo,

5 y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z se selecciona entre tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, oxepanilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo y homopiperazinilo, grupo heterociclilo que puede estar enlazado por carbono o nitrógeno al grupo al cual está unido,

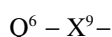
10 y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> dentro de un grupo Z, distinto de un grupo CH<sub>2</sub> dentro de un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C) o un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, alquenoilo(2-6C), alquinoilo(2-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino,

20 y en donde cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, formilo, mercapto, alquilo(1-6C), alquenoilo(2-6C), alquinoilo(2-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcanoilo(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi y de un grupo de la fórmula:



25 en la que X<sup>10</sup> es un enlace directo o se selecciona entre O, CO, SO<sub>2</sub> y N(R<sup>19</sup>), en donde R<sup>19</sup> es hidrógeno o alquilo(1-4C), y R<sup>18</sup> es halógeno-alquilo(1-4C), hidroxilo-alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C)-alquilo(1-4C), ciano-alquilo(1-4C), amino-alquilo(1-4C), N-alquil(1-4C)amino-alquilo(1-4C) y N,N-di-[alquil(1-4C)]amino-alquilo(1-4C);

(bbb) Z se selecciona entre hidroxilo, amino, alquil(1-6C)amino, hidroxilo-alquil(2-6C)amino, alcoxi(1-4C)-alquil(2-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, N-[hidroxilo-alquil(2-6C)]-N-alquil(1-6C)amino, N-[alcoxi(1-4C)-alquil(2-6C)]-N-alquil(1-6C)amino, di-[hidroxilo-alquil(2-6C)]-amino, di-[alcoxi(1-4C)-alquil(2-6C)]amino, N-[alcoxi(1-4C)-alquil(2-6C)]-N-[hidroxilo-alquil(2-6C)]-amino, alcoxi(1-6C), hidroxilo-alcoxi(2-6C), alcoxi(1-4C)-alcoxi(2-6C), azetidino-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, piperidino, piperazino-1-ilo, morfolino, homopiperidino-1-ilo, homopiperazino-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo y un grupo de la fórmula:



45 en la que X<sup>9</sup> se selecciona entre O y N(R<sup>16</sup>), en donde R<sup>16</sup> es hidrógeno o alquilo(1-4C), y Q<sup>6</sup> es cicloalquilo(3-7C), cicloalquil(3-7C)-alquilo(1-4C), cicloalquenoilo(3-7C), cicloalquenoil(3-7C)-alquilo(1-4C), heterociclilo o heterociclilo-alquilo(1-4C),

50 y en la que cualquier grupo heterociclilo en Q<sup>6</sup> se selecciona entre tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, oxepanilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, grupo heterociclilo que puede estar enlazado por carbono o nitrógeno al grupo al que está unido,

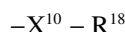
55 y a condición de que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z es heterociclilo, preferiblemente uno de los grupos heterociclilo anteriormente mencionados que pueden ser representados por Q<sup>6</sup>, (grupo heterociclilo que está preferiblemente enlazado por carbono a X<sup>1</sup>),

60 y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> dentro de un grupo Z, distinto a un grupo CH<sub>2</sub> dentro de un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C) o un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, alquenoilo(2-6C), alquinoilo(2-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino,

65 y en donde cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, formilo, mercapto, alquilo(1-6C), alquenoilo(2-6C), alquinoilo

## ES 2 328 696 T3

(2-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcanofilo(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi y de un grupo de la fórmula:



en la que  $X^{10}$  es un enlace directo o se selecciona entre O, CO, SO<sub>2</sub> y N(R<sup>19</sup>), en donde R<sup>19</sup> es hidrógeno o alquilo(1-4C), y R<sup>18</sup> es halógeno-alquilo(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), alcoxi(1-4C)-alquilo(1-4C), cianoalquilo(1-4C), aminoalquilo(1-4C), N-alquil(1-4C)aminoalquilo(1-4C) y N,N-di-[alquil(1-4C)]aminoalquilo(1-4C);

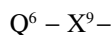
(ccc) Z se selecciona entre amino, alquil(1-6C)amino, hidroxialquilo(2-6C)amino, alcoxi(1-4C)-alquil(2-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, N-[hidroxialquilo(2-6C)]-N-alquil(1-6C)amino, N-[alcoxi(1-4C)-alquil(2-6C)]-N-alquil(1-6C)amino, di-[hidroxialquilo(2-6C)]-amino, di-[alcoxi(1-4C)-alquil(2-6C)]amino, N-[alcoxi(1-4C)-alquil(2-6C)]-N-[hidroxialquilo(2-6C)]-amino, azetidino-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, piperidino, piperazino-1-ilo, morfolino, homopiperidino-1-ilo y homopiperazino-1-ilo,

y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> dentro de un grupo Z, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes fluoro o un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, ciano, amino, alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), alcanofilo(2-4C), alquil(1-4C)amino y di-[alquil(1-4C)]amino,

y a condición de que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z es uno de los grupos heterociclilo mencionados anteriormente que pueden ser representados por Z, tales como pirrolidino-1-ilo o piperidino (preferiblemente la suma de m+p+q es al menos 1);

(ddd) Z se selecciona entre hidroxilo, alcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(2-6C), alcoxi(1-4C)-alcoxi(2-6C), tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, tetrahydropirano y un grupo de la fórmula:



en la que X<sup>9</sup> es O, y Q<sup>6</sup> es cicloalquilo(3-7C), cicloalquil(3-7C)-alquilo(1-4C), cicloalqueno(3-7C), cicloalqueno(3-7C)-alquilo(1-4C), heterociclilo o heterocicliloalquilo(1-4C),

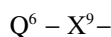
y en la que cualquier grupo heterociclilo en Q<sup>6</sup> se selecciona entre tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, tetrahydropirano y oxepano,

y a condición de que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z es heterociclilo, preferiblemente uno de los grupos heterociclilo anteriormente mencionados que pueden ser representados por Q<sup>6</sup>, (grupo heterociclilo que está preferiblemente enlazado por carbono a X<sup>1</sup>),

y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> dentro de un grupo Z, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes fluoro o un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, ciano, amino, alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), alquil(1-4C)amino y di-[alquil(1-4C)]amino,

(eee) Z se selecciona entre hidroxilo, amino, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C) y un grupo de la fórmula:



en la que X<sup>9</sup> es un enlace directo y Q<sup>6</sup> es heterociclilo,

y a condición de que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z es heterociclilo (preferiblemente enlazado por carbono a X<sup>1</sup>),

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z se selecciona entre azetidino, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, tetrahydropirano, 1,4-dioxano, oxepano, pirrolidino, morfolino, piperidino, homopiperidino, piperazino y homopiperazino,

## ES 2 328 696 T3

y en donde cualquier grupo  $\text{CH}_2$  ó  $\text{CH}_3$  dentro de un grupo Z lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $\text{CH}_2$  ó  $\text{CH}_3$  uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C) o un sustituyente seleccionado entre hidroxilo y alcoxi(1-6C),

5 y en donde cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, formilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)io, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino y alcanilo(2-6C),

10 y en la que cualquier grupo azetidino, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, piperazino y homopiperazino en Z lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

(fff) Z se selecciona entre hidroxilo, amino, alquil(1-6C)amino, hidroxilo-alquil(2-6C)amino, alcoxi(1-4C)-alquil(2-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino,  $\underline{\text{N}}$ -[hidroxilo-alquil(2-6C)]- $\underline{\text{N}}$ -alquil(1-6C)amino,  $\underline{\text{N}}$ -[alcoxi(1-4C)-alquil(2-6C)]- $\underline{\text{N}}$ -alquil(1-6C)amino, di-[hidroxilo-alquil(2-6C)]-amino, di-[alcoxi(1-4C)-alquil(2-6C)amino],  $\underline{\text{N}}$ -[alcoxi(1-4C)-alquil(2-6C)]- $\underline{\text{N}}$ -[hidroxilo-alquil(2-6C)]-amino, alcoxi(1-6C), hidroxilo-alcoxi(2-6C) y alcoxi(1-4C)-alcoxi(2-6C),

20 y en donde la suma de  $m+p+q$  es al menos 1;

(ggg) Z se selecciona entre hidroxilo, metoxilo, etoxilo, 2-hidroxietoxilo, 2-metoxietoxilo, amino, metilamino, etilamino, N-(2-hidroxietil)amino, N-(2-metoxietil)amino, dimetilamino, N-metil-N-etilamino, di-etilamino, N-(2-hidroxietil)-N-metilamino, N-(2-hidroxietil)-N-etilamino, N,N-di-(2-hidroxietil)amino, N-(2-metoxietil)-N-metilamino, N-(2-metoxietil)-N-etilamino, pirrolidino, piperidino, piperazino-1-ilo, morfolino, tetrahidrofuranilo y tetrahidropirano,

25 y en donde cualquier grupo heterociclilo dentro de Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre fluoro, cloro, hidroxilo, alquilo(1-4C), alcanilo(2-4C) y alcoxi(1-4C),

30 y a condición de que cuando  $m$ ,  $p$  y  $q$  son todos 0, entonces Z es uno de los grupos heterociclilo mencionados anteriormente que pueden ser representados por Z, tales como tetrahidrofuranilo, pirrolidino-1-ilo o piperidino (preferiblemente la suma de  $m+p+q$  es al menos 1);

35 (hhh) Z se selecciona entre pirrolidino-1-ilo, piperidino, piperazino-1-ilo, morfolino, homopiperidino-1-ilo, homopiperazino-1-ilo, (particularmente Z se selecciona entre pirrolidino-1-ilo, piperidino, piperazino-1-ilo y morfolino),

40 y en donde el grupo heterociclilo dentro de Z lleva opcionalmente uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre fluoro, cloro, ciano, hidroxilo, amino, carbamilo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), alquil(1-4C)amino, di-[alquil(1-4C)]amino,  $\underline{\text{N}}$ -alquil(1-4C)carbamilo,  $\underline{\text{N}}$ , $\underline{\text{N}}$ -di-[alquil(1-4C)]carbamilo, acetilo, propionilo, 2-fluoroetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, cianometilo, hidroxiacetilo, aminoacetilo, metilaminoacetilo, etilaminoacetilo, dimetilaminoacetilo y N-metil-N-etilaminoacetilo (preferiblemente la suma de  $m+p+q$  es al menos 1);

45 (iii) Z se selecciona entre hidroxilo, amino, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C), hidroxilo-alcoxi(2-6C) y alcoxi(1-4C)-alcoxi(2-6C), y la suma de  $m+p+q$  es al menos 1;

(jjj) Z se selecciona entre hidroxilo, alcoxi(1-4C), hidroxilo-alcoxi(2-4C) y alcoxi(1-4C)-alcoxi(2-4C), y la suma de  $m+p+q$  es al menos 1 (preferiblemente  $m+p+q$  es 1 ó 2);

(kkk) Z es hidroxilo o alcoxi(1-4C) (particularmente Z es hidroxilo), y la suma de  $m+p+q$  es al menos 1 (preferiblemente  $m+p+q$  es 1 ó 2);

55 (lll) Z es como se define en cualquiera de (yy) a (kkk) anteriormente,

y en donde  $\text{X}^2$  se selecciona entre  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})-$ ,  $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13}\text{CH}_2)-$ ,  $-(\text{CH}_2\text{CR}^{12}\text{R}^{13})-$  y cicloalqueno(3-6C) (por ejemplo ciclopropileno tal como ciclopropilideno),

60 en donde cada  $\text{R}^{12}$  y  $\text{R}^{13}$ , que puede ser el mismo o diferente, se selecciona entre hidrógeno, alquilo(1-4C), hidroxilo-alquilo(1-4C), y alcoxi(1-3C)-alquilo(1-4C), a condición de que  $\text{R}^{12}$  y  $\text{R}^{13}$  no sean ambos hidrógeno, y en donde  $\text{X}^1$  es CO;

(mmm) Z es como se define en cualquiera de (yy) a (kkk) anteriormente;

65  $\text{X}^2$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CHR}^{12a})-$ ,  $-(\text{CHR}^{12a}\text{CH}_2)-$ ,  $-(\text{C}(\text{R}^{12a})_2\text{CH}_2)-$ ,  $-(\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^{12a})_2)-$  y  $-(\text{CH}_2\text{CHR}^{12b})-$  (particularmente,  $\text{X}^2$  es  $-(\text{CHR}^{12a})-$ ),

## ES 2 328 696 T3

en las que cada  $R^{12a}$ , que puede ser el mismo o diferente, se selecciona entre alquilo(1-4C), hidroxi-alquilo(1-4C) y alcoxi(1-3C)-alquilo(1-4C),

y en la que  $R^{12b}$  se selecciona entre hidroxi, amino, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), alquil(1-4C)amino, di-[alquil(1-4C)]-amino, hidroxi-alquilo(1-4C), alcoxi(1-3C)-alquilo(1-4C), amino-alquilo(1-4C), alquil(1-4C)amino-alquilo(1-4C) y di-[alquil(1-4C)]-amino-alquilo(1-4C); y en donde  $X^1$  es CO;

(nnn) Z se selecciona entre hidroxi y alcoxi(1-4C),

$X^2$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CHR}^{12a})-$ ,  $-(\text{CHR}^{12a}\text{CH}_2)-$ ,  $-(\text{C}(\text{R}^{12a})_2\text{CH}_2)-$ ,  $-(\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^{12a})_2)-$  y  $-(\text{CH}_2\text{CHR}^{12b})-$  (particularmente,  $X^2$  es  $-(\text{CHR}^{12a})-$ ),

en las que cada  $R^{12a}$ , que puede ser el mismo o diferente, es alquilo(1-4C),

y en donde  $R^{12b}$  se selecciona entre hidroxi, amino, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), alquil(1-4C)amino y di-[alquil(1-4C)]-amino,

y en donde  $X^1$  es CO;

(ooo)  $Z-X^2-X^1$  es hidroxi-alcanoilo(2-4C), por ejemplo hidroxiacetilo, 2-hidroxipropionilo o 3-hidroxipropionilo;

(ppp)  $Z-X^2-X^1$  es alcoxi(1-4C)-alcanoilo(2-4C), por ejemplo metoxiacetilo, 2-metoxipropionilo o 3-metoxipropionilo;

(qqq)  $Z-X^2-X^1$  se selecciona entre amino-alcanoilo(2-4C), alquil(1-4C)amino-alcanoilo(2-4C) y di-[alquil(1-4C)]amino-alcanoilo(2-4C) (por ejemplo  $Z-X^2-X^1$  es di-[alquil(1-4C)]amino-acetilo tal como dimetilaminoacetilo);

(rrr)  $Z-X^2-$  se selecciona entre tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, oxepano, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo y homopiperazinilo, heterociclilo que está enlazado al grupo carbonilo en la Fórmula I, por un carbono del anillo,

y en donde el grupo heterociclilo dentro de  $Z-X^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre fluoro, cloro, hidroxi, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C) y alcanoilo(2-4C);

(sss)  $Z-X^2-$  se selecciona entre tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, oxepano (por ejemplo  $Z-X^2$  se selecciona entre tetrahidrofuran-2-ilo o tetrahidropiran-2-ilo);

(ttt)  $Z-X^2-$  se selecciona entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo y homopiperazinilo, heterociclilo que está enlazado a  $X^1$  en la Fórmula I, por un carbono del anillo,

y en donde el grupo heterociclilo dentro de  $Z-X^2$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre fluoro, cloro, hidroxi, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C) y alcanoilo(2-4C); y

(uuu)  $Z-X^2$  se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo y homopiperazin-1-ilo,

y en donde el grupo heterociclilo dentro de  $Z-X^2$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre fluoro, cloro, hidroxi, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C) y alcanoilo(2-4C);

Una realización particular de la presente invención es un derivado de quinazolina de la fórmula I en la que:

$R^1$  se selecciona entre alcoxi(1-4C), hidroxi-alcoxi(2-4C) y alcoxi(1-3C)-alcoxi(2-4C)

b es 1, 2 ó 3 (particularmente b es 1 o preferiblemente 2);

cada  $R^2$ , que puede ser el mismo o diferente, se selecciona entre fluoro, cloro, bromo y alquilo(2-4C);

$Q^1$  se selecciona entre pirrolidin-3-ilo y azetidín-3-ilo (preferiblemente azetidín-3-ilo);

a es 0 ó 1 (preferiblemente 0);

## ES 2 328 696 T3

cada W, que puede ser el mismo o diferente, se selecciona entre halógeno (tal como fluoro), hidroxilo, alquilo(1-3C) y alcoxi(1-3C) (un valor particular para W es alcoxi(1-3C));

X<sup>1</sup> es CO;

X<sup>2</sup> se selecciona de un grupo de la fórmula -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -(CHR<sup>12a</sup>)-, -(CHR<sup>12a</sup>CH<sub>2</sub>)-, -(C(R<sup>12a</sup>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>C(R<sup>12a</sup>)<sub>2</sub>)- y -(CH<sub>2</sub>CHR<sup>12b</sup>)-,

en las que cada R<sup>12a</sup>, que puede ser el mismo o diferente, se selecciona entre alquilo(1-4C), hidroxilo-alquilo(1-4C), alcoxi(1-3C)-alquilo(1-4C), amino-alquilo(1-4C), alquil(1-4C)amino-alquilo(1-4C) y di-[alquil(1-4C)]-amino-alquilo(1-4C) (particularmente R<sup>12a</sup> es alquilo(1-4C)),

y en la que R<sup>12b</sup> se selecciona entre hidroxilo, amino, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), alquil(1-4C)amino, di-[alquil(1-4C)]-amino, hidroxilo-alquilo(1-4C), alcoxi(1-3C)-alquilo(1-4C), amino-alquilo(1-4C), alquil(1-4C)amino-alquilo(1-4C) y di-[alquil(1-4C)]-amino-alquilo(1-4C) (particularmente R<sup>12b</sup> se selecciona entre amino, alquil(1-4C)amino y di-[alquil(1-4C)]-amino);

Z se selecciona entre hidroxilo, alcoxi(1-4C), hidroxilo-alcoxi(2-4C) y alcoxi(1-4C)-alcoxi(2-4C), o

Z-X<sup>2</sup> se selecciona entre tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo, en donde Z-X<sup>2</sup> está enlazado a X<sup>1</sup> por un átomo de carbono del anillo,

y en la que cualquier grupo heterocíclico en Z lleva opcionalmente uno o dos sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre fluoro, cloro, hidroxilo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-C) y alcanilo(2-4C),

y en donde cualquier grupo azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo en Z lleva opcionalmente un sustituyente oxo; con la condición de que:

cuando el grupo 4-anilino en la Fórmula I es 4-bromo-2-fluoroanilino ó 4-cloro-2-fluoroanilino y R<sup>1</sup> es alcoxi(1-3C), entonces a es 0;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En esta realización, otro valor particular para R<sup>1</sup> es un grupo seleccionado de alcoxi(1-4C), tal como metoxi, etoxi, isopropiloxi, particularmente R<sup>1</sup> es metoxi.

En esta realización, un valor particular para Z es un grupo seleccionado entre hidroxilo, y alcoxi(1-4C) (por ejemplo Z es hidroxilo, metoxi o etoxi).

En esta realización, un grupo 4-anilino particular en la Fórmula I se selecciona entre 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 2-fluoro-5-cloroanilino, 3-bromoanilino y 3-etinilanilino. Más particularmente, en esta realización el grupo 4-anilino en la Fórmula I se selecciona entre 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino y 3-bromoanilino. Aún más particularmente, el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino ó 3-bromo-2-fluoroanilino, y especialmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino.

Otra realización particular de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en la que:

R<sup>1</sup> es alcoxi(1-4C) (por ejemplo metoxi, etoxi ó isopropiloxi, particularmente R es metoxi);

b es 1 ó 2;

cada R<sup>2</sup>, que puede ser el mismo o diferente, se selecciona entre fluoro, cloro, bromo y etinilo;

Q<sup>1</sup> es azetidín-3-ilo;

a es 0 ó 1 (preferiblemente 0);

W es alquilo(1-3C);

X<sup>1</sup> es CO;

X<sup>2</sup> se selecciona de un grupo de la fórmula -(CHR<sup>12a</sup>)-, -(CHR<sup>12a</sup>CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>CHR<sup>12a</sup>)-, -(C(R<sup>12a</sup>)CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>C(R<sup>12a</sup>)<sub>2</sub>)- y -(CH<sub>2</sub>CHR<sup>12b</sup>)-,

en las que cada R<sup>12a</sup>, que puede ser el mismo o diferente, es alquilo(1-4C) (particularmente alquilo(1-3C)),

## ES 2 328 696 T3

y en las que  $R^{12b}$  se selecciona entre amino, alquil(1-4C)amino y di-[alquil(1-4C)]-amino (particularmente  $R^{12b}$  se selecciona entre alquil(1-4C)amino y di-[alquil(1-4C)]-amino, más particularmente, di-[alquil(1-3C)]-amino);

5 Z se selecciona entre hidroxilo, alcoxi(1-4C), hidroxilo-alcoxi(2-4C) y alcoxi(1-4C)-alcoxi(2-4C), o

Z- $X^2$  se selecciona entre tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidino, pirrolidino, piperidino y morfolino, que está enlazado a  $X^1$  por un átomo de carbono del anillo,

10 y en donde cualquier grupo heterocíclico dentro de Z lleva opcionalmente uno o dos sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre fluoro, cloro, hidroxilo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C) y alcanofilo (2-4C);

con la condición de que:

15 cuando el grupo 4-anilino en la Fórmula I es 4-bromo-2-fluoroanilino ó 4-cloro-2-fluoroanilino y  $R^1$  es alcoxi (1-3C), entonces a es 0;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

En esta realización, un valor particular para Z es un grupo seleccionado entre hidroxilo, y alcoxi(1-3C) (por ejemplo Z es hidroxilo, metoxilo o etoxilo).

25 En esta realización, un grupo 4-anilino particular en la Fórmula I se selecciona entre 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 2-fluoro-5-cloroanilino, 3-bromoanilino y 3-etinilanilino. Más particularmente, en esta realización el grupo 4-anilino en la Fórmula I se selecciona entre 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino y 3-bromoanilino. Aún más particularmente, el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino o 3-bromo-2-fluoroanilino, y especialmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino.

30 Otra realización particular de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en la que:

$R^1$  es alcoxi(1-4C) (por ejemplo metoxilo, etoxilo o isopropiloxilo, particularmente R es metoxilo);

b es 1 ó 2;

35 cada  $R^2$ , que puede ser el mismo o diferente, se selecciona entre fluoro, cloro, bromo y etinilo;

$Q^1$  es azetidino-3-ilo;

40 a es 0 ó 1 (preferiblemente 0);

W es alquilo(1-3C);

$X^1$  es CO;

45  $X^2$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-(CHR^{12a})-$ ,  $-(CHR^{12a}CH_2)-$  y  $-(CH_2CHR^{12a})-$ ,

en las que cada  $R^{12a}$ , que puede ser el mismo o diferente, es alquilo(1-4C) (particularmente alquilo(1-3C));

50 Z se selecciona entre hidroxilo, alcoxi(1-4C), hidroxilo-alcoxi(2-4C) y alcoxi(1-4C)-alcoxi(2-4C), o

Z- $X^2$  se selecciona entre tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidino, pirrolidino, piperidino y morfolino, que está enlazado a  $X^1$  por un átomo de carbono del anillo,

55 y en donde cualquier grupo heterocíclico dentro de Z lleva opcionalmente uno o dos sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre fluoro, cloro, hidroxilo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C) y alcanofilo (2-4C);

con la condición de que:

60 cuando el grupo 4-anilino en la Fórmula I es 4-bromo-2-fluoroanilino ó 4-cloro-2-fluoroanilino y  $R^1$  es alcoxi (1-3C), entonces a es 0;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

En esta realización, un valor particular para Z es un grupo seleccionado entre hidroxilo y alcoxi(1-3C) (por ejemplo metoxilo o etoxilo).

## ES 2 328 696 T3

En esta realización, un grupo 4-anilino particular en la Fórmula I se selecciona entre 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 2-fluoro-5-cloroanilino, 3-bromoanilino y 3-etinilanilino. Más particularmente, en esta realización el grupo 4-anilino en la Fórmula I se selecciona entre 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino y 3-bromoanilino. Aún más particularmente, el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino o 3-bromo-2-fluoroanilino, y especialmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino.

Otra realización particular de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en la que:

R<sup>1</sup> es alcoxi(1-4C) (por ejemplo metoxi, etoxi, isopropiloxi, particularmente metoxi);

el grupo 4-anilino en la Fórmula I se selecciona entre 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 2-fluoro-5-cloroanilino, 3-bromoanilino y 3-etinilanilino;

Z es hidroxilo o alcoxi(1-4C), (particularmente Z es hidroxilo o metoxi);

Q<sup>1</sup> es azetidín-3-ilo;

a es 0 ó 1 (preferiblemente 0);

W es alquilo(1-3C);

X<sup>1</sup> es CO;

X<sup>2</sup> se selecciona de un grupo de la fórmula -(CHR<sup>12a</sup>)- y -(CH<sub>2</sub>CHR<sup>12b</sup>)-,

en la que R<sup>12a</sup> es alquilo(1-4C) (particularmente alquilo(1-3C), más particularmente metilo),

y en la que R<sup>12b</sup> se selecciona entre amino, alquilo(1-4C)amino y di-[alquilo(1-4C)]-amino (particularmente R<sup>12b</sup> se selecciona entre alquilo(1-3C)amino y di-[alquilo(1-3C)]-amino, más particularmente di-[alquilo(1-3C)]-amino, aún más particularmente R<sup>12b</sup> es metilamino y especialmente dimetilamino);

o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En esta realización, un grupo 4-anilino particular en la Fórmula I se selecciona entre 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino y 3-bromoanilino. Aún más particularmente, el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino o 3-bromo-2-fluoroanilino, y especialmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino.

Otra realización particular de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en la que:

R<sup>1</sup> es alcoxi(1-4C) (por ejemplo metoxi, etoxi, isopropiloxi, particularmente metoxi);

el grupo 4-anilino en la Fórmula I se selecciona entre 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-bromoanilino y 3-etinilanilino;

Q<sup>1</sup> es azetidín-3-ilo;

a es 0 ó 1 (preferiblemente 0);

W es alquilo(1-3C);

X<sup>1</sup> es CO;

Z-X<sup>2</sup> se selecciona entre tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo (particularmente Z-X<sup>2</sup> es tetrahidrofuranilo o pirrolidinilo), en donde Z-X<sup>2</sup> está enlazado a X<sup>1</sup> por un átomo de carbono del anillo,

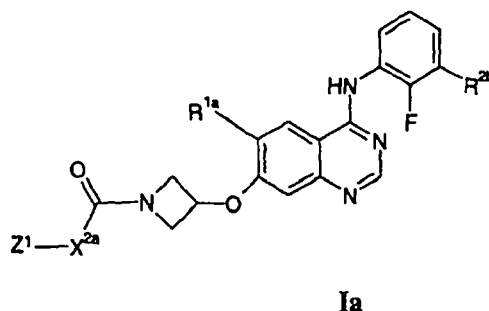
y en donde cualquier grupo heterocíclico dentro de Z lleva opcionalmente uno o dos sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre fluoro, cloro, hidroxilo, metilo, metoxi y acetilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En esta realización, un grupo 4-anilino particular en la Fórmula I se selecciona entre 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino y 3-bromoanilino. Aún más particularmente, el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino o 3-bromo-2-fluoroanilino, y especialmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino.

## ES 2 328 696 T3

Otra realización de los compuestos de la Fórmula I es un derivado de quinazolina de la Fórmula Ia:



en la que:

20  $R^{1a}$  se selecciona entre alcoxi(1-3C), hidroxi-alcoxi(2-3C) y alcoxi(1-3C)-alcoxi(2-3C) (particularmente  $R^{1a}$  es metoxi);

$R^{2b}$  es bromo o cloro (particularmente  $R^{2b}$  es cloro);

25  $X^{2a}$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-(CHR^{12a})-$  y  $-(CH_2CHR^{12b})-$ ,

en la que  $R^{12a}$  es alquilo(1-4C) (particularmente alquilo(1-3C), más particularmente metilo),

30 y en la que  $R^{12b}$  se selecciona entre amino, alquil(1-4C)amino y di-[alquil(1-4C)]-amino (particularmente  $R^{12b}$  se selecciona entre alquil(1-3C)amino y di-[alquil(1-3C)]-amino, más particularmente di-[alquil(1-3C)]-amino, aún más particularmente  $R^{12b}$  es metilamino y especialmente dimetilamino);

$Z^1$  se selecciona entre hidroxi y alcoxi(1-4C) (particularmente  $Z^1$  es hidroxi o metoxi),

35 o el grupo  $Z^1X^{2a}$  se selecciona entre tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, pirrolidinilo, y piperidinilo, en donde  $Z^1-X^{2a}$  está enlazado al grupo carbonilo por un átomo de carbono del anillo,

40 y en donde cualquier grupo heterocíclico dentro de  $Z^1$  lleva opcionalmente uno o dos sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre fluoro, cloro, hidroxi, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C) y alcanóilo(2-4C);

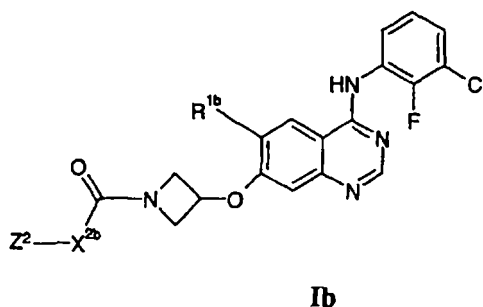
y cuando  $Z^1X^{2a}$  es pirrolidinilo o piperidinilo, el grupo pirrolidinilo o piperidinilo lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

45 o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En esta realización, preferiblemente  $Z^1$  se selecciona entre hidroxi y alcoxi(1-4C) (particularmente  $Z^1$  es hidroxi o metoxi y especialmente hidroxi).

50 En esta realización, preferiblemente  $X^{2a}$  es un grupo de la fórmula  $-(CHR^{12a})-$ , en la que  $R^{12a}$  es alquilo(1-4C) (particularmente alquilo(1-3C), más particularmente metilo),

Otra realización de los compuestos de la Fórmula I es un derivado de quinazolina de la Fórmula Ib:



## ES 2 328 696 T3

en la que:

$R^{1b}$  se selecciona entre alcoxi(1-4C), hidroxi-alcoxi(2-4C), alcoxi(1-3C)-alcoxi(2-4C) o de un grupo de la fórmula:



en la que  $X^3$  es O, y  $Q^2$  es azetidín-1-il-alquilo(2-4C), pirrolidín-1-il-alquilo(2-4C), piperidino-alquilo(2-4C), piperazino-alquilo(2-4C) o morfolino-alquilo(2-4C);

$X^{2b}$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-(CHR^{12})-$ ,  $(CHR^{12}CH_2)-$  y  $-(CH_2CHR^{12})-$

en las que  $R^{12}$  se selecciona entre alquilo(1-3C), hidroxi-alquilo(1-3C) y alcoxi(1-3C)-alquilo(1-3C); y

$Z^2$  se selecciona entre hidroxi, alcoxi(1-3C), hidroxi-alcoxi(2-3C) y alcoxi(1-3C)-alcoxi(2-3C); o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la fórmula Ib,  $R^{1b}$  se selecciona entre metoxi, etoxi, 2-hidroxi-etoxi, 2-fluoroetoxi, 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi (particularmente  $R^{1b}$  es alcoxi(1-3C), tal como metoxi).

En otra realización de la fórmula Ib,  $X^{2b}$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  y  $-(CHR^{12})-$ , en la que  $R^{12}$  se selecciona entre alquilo(1-3C), hidroxi-alquilo(1-3C) y alcoxi(1-3C)-alquilo(1-3C) (por ejemplo  $R^{12}$  es metilo).

En otra realización de la fórmula Id,  $X^{2b}$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-CH_2-$  y  $-(CHR^{12})-$ , en la que  $R^{12}$  es alquilo(1-3C) (por ejemplo metilo). Por ejemplo  $X^{2b}$  se selecciona entre  $-CH_2-$  y  $-CH(CH_3)-$ , particularmente  $X^{2b}$  es  $-CH(CH_3)-$ .

En otra realización de la fórmula Id,  $Z^2$  se selecciona entre hidroxi y alcoxi(1-3C), particularmente  $Z^2$  es hidroxi.

En otra realización de la fórmula Id, el grupo  $Z^2-X^{2b}$  se selecciona entre hidroximetilo, metoximetilo, (S)-1-hidroxietilo, (R)-1-hidroxietilo, (S)-1-metoxietilo, (R)-1-metoxietilo. Particularmente el grupo  $Z^2-X^{2b}$  es 1-hidroxietilo, más particularmente (S)-1-hidroxietilo o (R)-1-hidroxietilo.

En otra realización de la fórmula Id  $R^{1b}$  es alcoxi(1-3C) tal como metoxi; y el grupo  $Z^2-X^{2b}$  se selecciona entre hidroximetilo, metoximetilo, (S)-1-hidroxietilo, (R)-1-hidroxietilo, (S)-1-metoxietilo, (R)-1-metoxietilo. Particularmente,  $Z^2-X^{2b}$  es 1-hidroxietilo, más particularmente (S)-1-hidroxietilo o (R)-1-hidroxietilo.

Un compuesto particular de la invención es, por ejemplo, un derivado de quinazolina de la Fórmula I seleccionado entre:

7-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-*N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxiquinazolin-4-amina; *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]oxi]quinazolin-4-amina;

(2*S*)-1-[3-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)azetidín-1-il]-1-oxopropan-2-ol;

(2*R*)-1-[3-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)azetidín-1-il]-1-oxopropan-2-ol;

*N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(3*R*)-1-(metoxiacetil)pirrolidín-3-il]oxi]quinazolin-4-amina;

2-[(3*R*)-3-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)pirrolidín-1-il]-2-oxoetanol;

*N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(3*R*)-1-[(2-metoxietoxi)acetil]pirrolidín-3-il]oxi]quinazolin-4-amina;

*N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(3*R*)-1-(3-metoxipropanoil)pirrolidín-3-il]oxi]quinazolin-4-amina;

3-[(3*R*)-3-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)pirrolidín-1-il]-3-oxopropan-1-ol; y

5-[[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidín-1-il]carbonoil]pirrolidín-2-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización particular de la invención, se proporciona un derivado de quinazolina de la Fórmula I como el descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

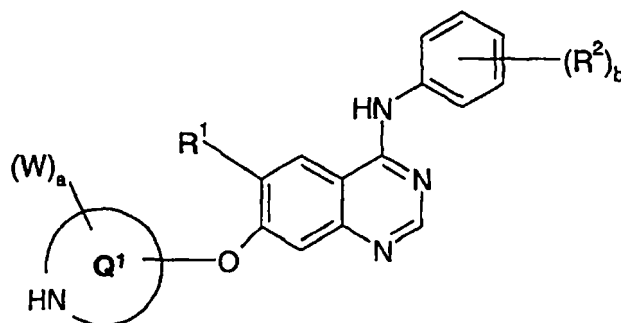
Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable; o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede preparar mediante cualquier procedimiento que se sabe que es aplicable para la preparación de los compuestos químicamente relacionados. Los procedimientos adecuados incluyen, por ejemplo, los ilustrados en las solicitudes de patente internacional WO 94/27965, WO 95/03283, WO 96/33977, WO 96/33978,

## ES 2 328 696 T3

WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034, WO 97/38994, WO 01/66099, la patente de EE.UU. 5.252.586, las patentes europeas EP 520 722, EP 566 226, EP 602 851 y EP 635 507. Tales procedimientos, cuando se usan para preparar un derivado de quinazolina de la Fórmula I, se proporcionan como un rasgo adicional de la invención y están ilustrados por las siguientes variantes de procedimiento representativas en las que, a menos que se exprese de otro modo, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Q<sup>1</sup>, W, a, b y Z tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente memoria. Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse por procedimientos convencionales de química orgánica. La preparación de dichos materiales de partida se describe junto con las siguientes variantes del proceso representativas y en los ejemplos adjuntos. Como alternativa, los materiales de partida necesarios pueden obtenerse por procedimientos análogos a los ilustrados, que están dentro de la experiencia habitual de un químico orgánico.

### Procedimiento (a)

Para la preparación de compuestos de la Fórmula I en los que X<sup>1</sup> es CO, el acoplamiento, convenientemente en presencia de una base adecuada, de una quinazolina de la fórmula II o una sal de la misma:



### II

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W, a, b y Q<sup>1</sup> tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente memoria, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si fuera necesario, con un ácido de la fórmula III, o un derivado reactivo del mismo:



en la que Z y X<sup>2</sup> tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente memoria, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si fuera necesario; o

### Procedimiento (b)

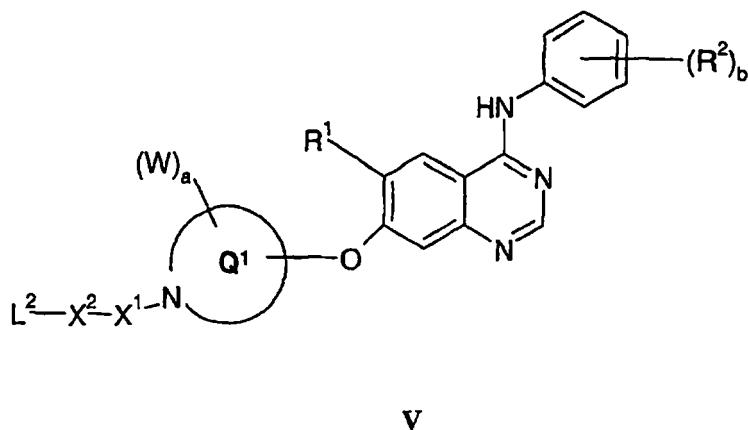
La reacción, convenientemente en presencia de una base adecuada, de una quinazolina de la fórmula II, o una sal de la misma, como se define anteriormente en la presente memoria en relación al Procedimiento (a), con un compuesto de la fórmula IV:



en la que L<sup>1</sup> es un grupo desplazable y Z, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente memoria, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si fuera necesario; o

## Procedimiento (c)

Para la preparación de los derivados de quinazolina de la Fórmula I en los que Z está enlazado a X<sup>2</sup> por nitrógeno, la reacción, convenientemente en presencia de una base adecuada, de un compuesto de la fórmula V:



25 en la que L<sup>2</sup> es un grupo desplazable y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, a, b y Q<sup>1</sup> tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente memoria, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si fuera necesario, con un compuesto de la fórmula ZH, en la que Z es como se define anteriormente en la presente memoria, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si fuera necesario; o

## 30 Procedimiento (d)

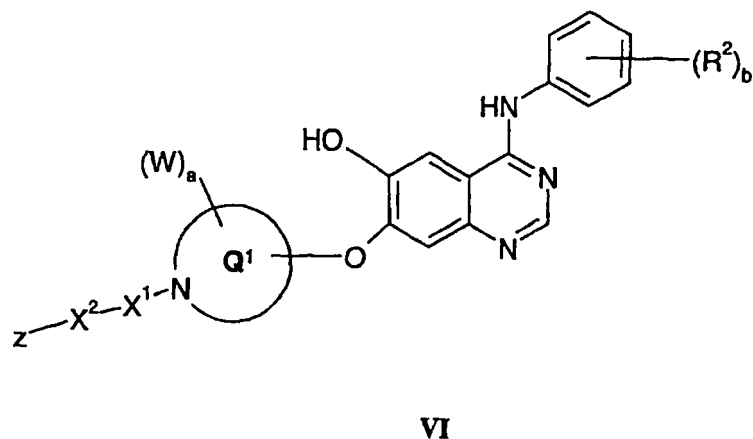
Para la preparación de los derivados de quinazolina que llevan un grupo mono- o di-alquil(1-6C)amino, la aminación reductora del correspondiente derivado de quinazolina de la Fórmula I que contiene un grupo N-H usando formaldehído o un alcohol(2-6C)aldehído (por ejemplo acetaldehído o propionaldehído); o

## Procedimiento (e)

40 Para la producción de los derivados de quinazolina de la Fórmula I en los que R<sup>1</sup> es hidroxilo, la escisión de un derivado de quinazolina de la Fórmula I en el que R<sup>1</sup> es un grupo alcoxi(1-6C); o

## Procedimiento (f)

45 Para la producción de los derivados de quinazolina de la Fórmula I en los que R<sup>1</sup> está enlazado al anillo de la quinazolina por un átomo de oxígeno, por acoplamiento de un compuesto de la Fórmula VI:



en la que R<sup>2</sup>, W, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Z, a, b y Q<sup>1</sup> tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente memoria, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si fuera necesario, con un compuesto de la fórmula R<sup>1</sup>

## ES 2 328 696 T3

OH, en la que el grupo R<sup>1</sup> O es uno de los grupos enlazados por oxígeno como se define anteriormente en la presente memoria para R<sup>1</sup> (por ejemplo alcoxi(1-6C) o Q<sup>2</sup>-O-), excepto que cualquier grupo funcional está protegido si fuera necesario;

5 y después de esto, si fuera necesario (en cualquier orden):

(i) convertir un derivado de quinazolina de la fórmula I en otro derivado de quinazolina de la fórmula I;

(ii) retirar cualquier grupo protector que esté presente por medios convencionales; y

10 (iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable. Las condiciones específicas para las reacciones anteriores son como sigue:

### 15 *Condiciones para el Procedimiento (a)*

La reacción de acoplamiento se lleva a cabo convenientemente en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como una carbodiimida, o un agente de acoplamiento peptídico adecuado, tal como un agente de acoplamiento de uronio, por ejemplo hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) ó tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU); o una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como dimetilaminopiridina ó 4-pirrolidinopiridina.

20 La reacción de acoplamiento se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base adecuada. Una base adecuada es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, collidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de calcio.

25 La reacción de acoplamiento se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo un éster tal como acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 0 a 120°C, convenientemente a o cerca de la temperatura ambiente.

30 Por el término "derivado reactivo" del ácido de la fórmula III se quiere decir un derivado de ácido carboxílico que reaccionará con la quinazolina de la fórmula II para dar la correspondiente amida. Un derivado reactivo adecuado de un ácido carboxílico de la fórmula III es, por ejemplo, un haluro de acilo, por ejemplo un cloruro de acilo formado por la reacción del ácido y un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo cloruro de tionilo; un anhídrido mixto, por ejemplo un anhídrido formado por la reacción del ácido y un cloroformiato tal como cloroformiato de isobutilo; un éster activo, por ejemplo un éster formado por la reacción del ácido y un fenol tal como pentafluorofenol, ó N-hidroxibenzotriazol; una azida de acilo, por ejemplo, una azida formada por la reacción del ácido y una azida tal como difenilfosforilazida; un cianuro de acilo, por ejemplo un cianuro formado por la reacción de un ácido y un cianuro tal como cianuro de dietilfosforilo. La reacción de tales derivados reactivos de ácido carboxílico con aminas (tales como un compuesto de la fórmula II) es bien conocida en la técnica, por ejemplo se pueden hacer reaccionar en presencia de una base, tal como las descritas anteriormente, y en un disolvente adecuado, tal como los descritos anteriormente. La reacción se puede realizar convenientemente a una temperatura como las descritas anteriormente.

### 50 *Preparación de los Materiales de Partida para el Procedimiento (a)*

La quinazolina de la fórmula II se puede obtener por procedimientos convencionales, por ejemplo como se ilustra en el Esquema de Reacción 1:

55

60

65



## ES 2 328 696 T3

Alternativamente, el derivado de quinazolina de la fórmula IIa, en el que L<sup>3</sup> es halógeno (por ejemplo cloro), se puede hacer reaccionar con la anilina en ausencia de un ácido o una base. En esta reacción el desplazamiento del grupo saliente L<sup>3</sup> halógeno da como resultado la formación del ácido HL<sup>3</sup> *in situ* y la autocatálisis de la reacción.

5 Alternativamente, la reacción de la quinazolina de la fórmula IIa con la anilina se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. Una base adecuada es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, collidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, di-isopropiletilamina, N,N-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o, un carbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de calcio, o un hidruro de un metal alcalino, por ejemplo hidruro  
10 de sodio, un fluoruro de un metal alcalino tal como fluoruro de cesio, o una disilazida de un metal alcalino tal como hexametildisilazida de sodio.

Las reacciones anteriores se llevan a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo un alcohol o éster tal como metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, dimetilsulfóxido o acetonitrilo. Las reacciones anteriores se llevan a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 0 a 250°C, convenientemente en el intervalo de  
20 40 a 80°C o, preferiblemente, a o cerca de la temperatura de reflujo del disolvente cuando se usa.

La anilina y el compuesto de la fórmula IIa están disponibles en el mercado o se pueden preparar usando métodos convencionales.

### 25 Etapa (ii)

Desprotección usando métodos bien conocidos. Por ejemplo, cuando Pg es un grupo bencilo se puede retirar tratando el compuesto de la fórmula IIb con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético. Alternativamente, se puede retirar un grupo protector bencilo por hidrogenación catalizada por metal, por ejemplo por  
30 hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio sobre carbono. De manera similar, cuando Pg es un grupo alcanilo inferior tal como acetilo, puede ser retirado por hidrólisis bajo condiciones básicas, por ejemplo usando amoníaco, convenientemente como una disolución de amoníaco metanólica.

### 35 Etapa (iiia)

Los grupos protectores Pg<sub>2</sub> adecuados son bien conocidos, por ejemplo grupos terc-butoxicarbonilo (BOC).

L<sup>4</sup> es un grupo desplazable adecuado, por ejemplo como los descritos anteriormente en relación a L<sup>2</sup>, tales como  
40 un grupo halógeno (particularmente cloro o bromo), o un grupo alquilsulfonilo (particularmente metanosulfonilo) o arilsulfonilo (particularmente toluen-4-sulfonilo o 4-nitrofenilsulfonilo).

La reacción del compuesto de la fórmula IIc con el compuesto de la fórmula IId se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen las descritas anteriormente en relación a la etapa  
45 (i), tales como fluoruro de cesio o carbonato de potasio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente inerte adecuado, por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, dimetilsulfóxido o acetonitrilo. La reacción anterior se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 0 a 250°C, convenientemente en el intervalo de 40 a 80°C o, preferiblemente, a o cerca de la temperatura de reflujo del disolvente cuando se usa.

50

### Etapa (iiib)

Una alternativa a la etapa (iiia) es el acoplamiento del compuesto de la fórmula IIc con el alcohol de la fórmula  
55 IIe usando la reacción de acoplamiento de Mitsunobu. Las condiciones de Mitsunobu adecuadas son bien conocidas e incluyen, por ejemplo, la reacción en presencia de una fosfina terciaria adecuada y un di-alquilazodicarboxilato en un disolvente orgánico tal como THF, o, adecuadamente, diclorometano, y en el intervalo de temperatura de 0°C a 100°C, por ejemplo 0°C a 60°C, pero adecuadamente a o cerca de la temperatura ambiente. Una fosfina terciaria adecuada incluye, por ejemplo, tri-*n*-butilfosfina o particularmente tri-fenilfosfina. Un di-alquilazodicarboxilato adecuado incluye, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o adecuadamente azodicarboxilato de di-terc-butilo (DTAD).  
60 Los detalles de las reacciones de Mitsunobu están contenidos en Tet. Letts., 31, 699, (1990); The Mitsunobu Reaction, D.L. Hughes, Organic Reactions, 1992, Vol. 42, 335-656 y Progress in the Mitsunobu Reaction, D.L. Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, Vol. 28, 127-164.

65 Los compuestos de las fórmulas IId y IIe están disponibles en el mercado o se pueden preparar usando métodos convencionales.

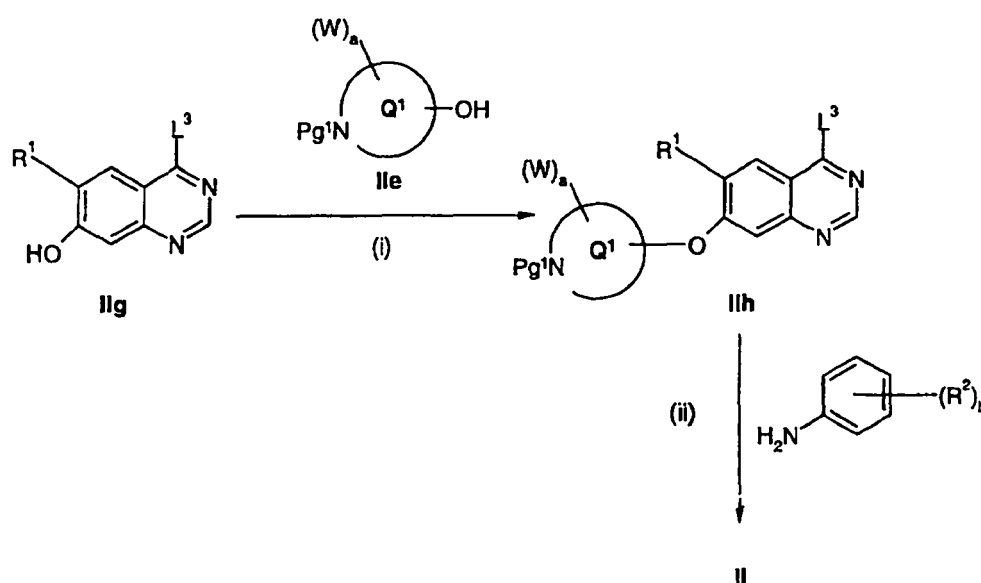
Etapa (iv)

Retirada del grupo protector de amino  $Pg_1$  usando métodos bien conocidos. Por ejemplo, cuando  $Pg_1$  es un grupo BOC, por tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico.

En una ruta alternativa a la mostrada en el Esquema de Reacción 1, la anilina en la etapa (i) se puede hacer reaccionar con la variante sin proteger del compuesto de la fórmula IIa (es decir,  $Pg$  es hidrógeno), para dar el compuesto de la fórmula IIc directamente.

El compuesto de la fórmula II también se puede preparar según el Esquema de Reacción 2:

Esquema de reacción 2



en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $Q^1$ ,  $W$ ,  $a$ ,  $b$ ,  $L^3$  y  $Pg^1$  son como se define anteriormente en la presente memoria, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si fuera necesario, y después de lo cual cualquier grupo protector que esté presente se retira por medios convencionales.

Condiciones en el Esquema de reacción 2

Etapa (i)

Acoplamiento bajo condiciones de Mitsunobu como se describe anteriormente en relación a la etapa (iiib) en el Esquema de Reacción 1.

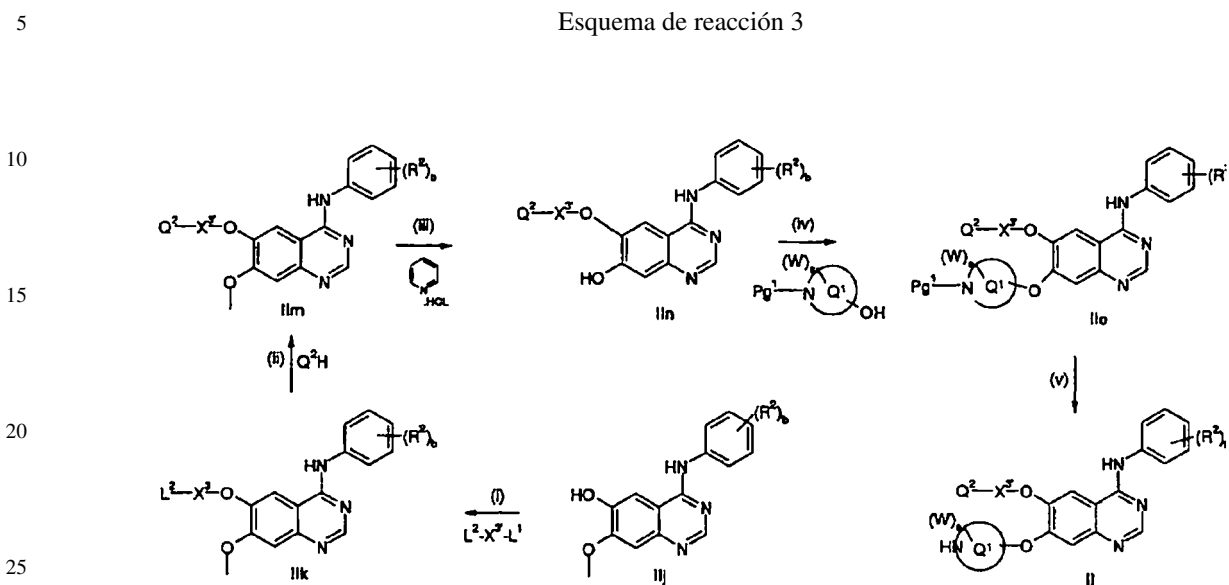
Etapa (ii)

La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un ácido. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, cloruro de hidrógeno gas (disuelto convenientemente en un disolvente adecuado tal como éter dietílico o dioxano) o ácido clorhídrico. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo como se describe en la etapa (i) del Esquema de Reacción 1. Convenientemente, el grupo protector  $Pg^1$  es retirado *in situ* como resultado de las condiciones ácidas durante la reacción de acoplamiento de la anilina, por ejemplo cuando  $Pg^1$  es terc-butoxicarbonilo. Alternativamente, el grupo protector puede ser retirado usando métodos convencionales después de la reacción.

La quinazolina de la fórmula IIg está disponible en el mercado o se puede preparar usando métodos convencionales.

## ES 2 328 696 T3

Los derivados de quinazolina de la Fórmula II en los que R<sup>1</sup> es heterociclil-alcoxi(2-6C), en donde el grupo heterociclilo está unido por nitrógeno al grupo alcoxi(2-6C) se pueden preparar según el Esquema de Reacción 3:



30 en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q<sup>1</sup>, W, X<sup>2</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, a, b y Pg<sup>1</sup> son como se define anteriormente en la presente memoria, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si fuera necesario, X<sup>3'</sup> es alquileo(2-6C) y Q<sup>2</sup> es un grupo heterociclilo que contiene un grupo anular NH, y después de lo cual cualquier grupo protector que esté presente se retira por medios convencionales.

### 35 Etapa (i)

L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son grupos desplazables como se definen en relación al Procedimiento (b), por ejemplo halógeno, tal como cloro. La reacción con el compuesto de la Fórmula IIj se puede llevar a cabo bajo condiciones análogas a las usadas en el Procedimiento (b) descrito en la presente memoria.

40 El compuesto de la Fórmula IIj se puede preparar usando métodos estándar, por ejemplo como se describe en la solicitud de patente internacional WO03/082831 para dar un compuesto de la Fórmula IIj que lleva una 2,3-di-haloanilina. Se pueden usar métodos análogos para preparar compuestos de la Fórmula IIj acoplado 4-cloro-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina con la anilina apropiada.

### 45 Etapa (ii)

Condiciones análogas al Procedimiento (b) descrito en la presente memoria.

### 50 Etapa (iii)

55 Escisión del grupo metoxi bajo condiciones estándar para tales reacciones, por ejemplo por tratamiento del compuesto de la Fórmula IIim con hidrocloreuro de piridinio a temperatura elevada, por ejemplo de 60 a 180°C, convenientemente aproximadamente 170°C.

### Etapa (iv)

60 Acoplamiento bajo condiciones de Mitsunobu como se describe anteriormente en relación a la etapa (iiib) en el Esquema de Reacción 1.

### 65 Etapa (v)

Desprotección para retirar el grupo protector de amina Pg<sup>1</sup>, por ejemplo cuando Pg<sup>1</sup> es terc-butoxicarbonilo, tratando el compuesto de la Fórmula (IIo) con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético.

## ES 2 328 696 T3

### Condiciones de Reacción para el Proceso (b)

Un grupo desplazable  $L^1$  adecuado incluye, por ejemplo, halógeno, tal como cloro.

5 La reacción se realiza convenientemente en presencia de una base adecuada, por ejemplo, convenientemente en presencia de una base amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, collidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, o un hidruro de un metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio, o una disilazida de un metal  
10 alcalino tal como hexametildisilazida de sodio.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido.  
15

La reacción se lleva a cabo adecuadamente a una temperatura de 0°C a 30°C, convenientemente a temperatura ambiente.

20 Cuando Z es hidroxilo, el grupo hidroxilo se protege convenientemente durante la reacción con el compuesto de la Fórmula II. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo. El grupo protector se puede retirar después de la reacción con el compuesto de la Fórmula II por medios convencionales, por ejemplo hidrólisis alcalina en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de sodio.

25 Los compuestos de la fórmula IV son compuestos disponibles en el mercado o son conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar por procedimientos estándar conocidos en la técnica.

### Condiciones de reacción para el Procedimiento (c)

30 Un grupo desplazable adecuado representado por  $L^2$  incluye, por ejemplo, un grupo halógeno o sulfonilo, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metilsulfonilo o toluen-4-sulfonilo. Un grupo  $L^2$  particular es cloro.

35 La reacción se realiza convenientemente en presencia de una base adecuada, por ejemplo una de las bases descritas en relación al Procedimiento (b).

La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un éster tal como acetato de etilo, un disolvente aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido.  
40

45 La reacción se lleva a cabo adecuadamente a una temperatura de 0°C a 80°C, convenientemente a temperatura ambiente.

### Preparación de los materiales de partida para el Procedimiento (c)

50 El compuesto de la fórmula V usado como material de partida se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar, convenientemente en presencia de una base adecuada, una quinazolina de la fórmula II, o una sal de la misma, como se define anteriormente en la presente memoria en relación al Procedimiento (a), con un compuesto de la fórmula Va:



55 en la que  $X^1$  y  $X^2$  son como se define anteriormente en la presente memoria, y  $L^2$  y  $L^5$  son grupos desplazables adecuados, a condición de que  $L^5$  sea más lábil que  $L^2$ .

60 Los grupos desplazables adecuados representados por  $L^2$  y  $L^5$  incluyen, por ejemplo, halógeno, tal como cloro.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base adecuada y en un disolvente o diluyente inerte adecuado como se define anteriormente para la reacción de la quinazolina de la fórmula V con el compuesto de la fórmula ZH.

65 Los compuestos de las fórmulas ZH y Va son compuestos disponibles en el mercado o son conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar por procedimientos estándar conocidos en la técnica.

## ES 2 328 696 T3

Convenientemente, en una realización del Procedimiento (c), se puede preparar una quinazolina de la Fórmula I directamente a partir de una quinazolina de la fórmula II haciendo reaccionar la quinazolina de la fórmula II con un compuesto de la fórmula Va y después haciendo reaccionar el producto resultante directamente con el compuesto de la fórmula ZH sin aislar el compuesto de la fórmula V. Esta reacción permite preparar la quinazolina de la Fórmula I en un único recipiente de reacción partiendo de la quinazolina de la fórmula II.

### *Condiciones de Reacción para el Proceso (d)*

El procedimiento (d) se puede usar para alquilar un grupo NH en un derivado de quinazolina de la Fórmula I, por ejemplo cuando Z es amino o alquil(1-6C)amino, o cuando el grupo Z-X<sup>2</sup> lleva un sustituyente amino o alquil(1-6C)amino. Las condiciones adecuadas de aminación reductora son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, para la producción de los derivados de quinazolina de la Fórmula I que contienen un grupo N-metilo, el compuesto correspondiente que contiene un grupo N-H se puede hacer reaccionar con formaldehído en presencia de un agente reductor adecuado. Un agente reductor adecuado es, por ejemplo, un agente reductor de hidruro, por ejemplo ácido fórmico, un hidruro de aluminio y un metal alcalino tal como hidruro de litio y aluminio, o, adecuadamente, un borohidruro de un metal alcalino tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, trietilborohidruro de sodio, trimetoxiborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se realiza convenientemente en un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano y éter dietílico para los agentes reductores más potentes tales como hidruro de litio y aluminio, y, por ejemplo, cloruro de metileno o un disolvente prótico tal como metanol y etanol para los agentes reductores menos potentes tales como triacetoxiborohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio. La reacción se realiza adecuadamente en condiciones ácidas en presencia de un ácido adecuado tal como cloruro de hidrógeno o ácido acético, también se puede usar un amortiguador para mantener el pH en el nivel deseado durante la reacción. Cuando el agente reductor es ácido fórmico la reacción se lleva a cabo convenientemente usando una disolución acuosa del ácido fórmico. La reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, -10 a 100°C, tal como 0 a 50°C, convenientemente, a o cerca de la temperatura ambiente.

Los derivados de quinazolina de la Fórmula I que contienen un grupo NH (por ejemplo cuando Z es amino o alquil(1-6C)amino) se pueden preparar usando uno de los procedimientos descritos anteriormente en la presente memoria. Por ejemplo acoplado un compuesto de la Fórmula II con un aminoácido adecuado, opcionalmente protegido usando el Procedimiento (a) seguido de la retirada de cualesquiera grupos protectores.

### *Condiciones de reacción para el Procedimiento (e)*

La reacción de escisión se puede llevar a cabo convenientemente por cualquiera de los muchos procedimientos conocidos para tal transformación. Una reacción de escisión particularmente adecuada es el tratamiento de un derivado de quinazolina de la Fórmula I en el que R<sup>1</sup> es un grupo alcoxi(1-6C) con un haluro de un metal alcalino tal como yoduro de litio en presencia de 2,4,6-collidina (2,4,6-trimetilpiridina). Los autores de la invención han encontrado que el uso de 2,4,6-collidina proporciona una escisión selectiva del grupo alcoxi(1-6C) en la posición C6 en el anillo de quinazolina. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado como se define anteriormente en la presente memoria. Convenientemente, sin embargo, la reacción se puede realizar usando sólo la 2,4,6-collidina sin necesidad de disolventes/diluyentes adicionales. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 10 a 170°C, preferiblemente a temperatura elevada, por ejemplo 120 a 170°C, por ejemplo aproximadamente 130°C.

### *Condiciones de reacción para el Procedimiento (f)*

La reacción de acoplamiento se lleva a cabo convenientemente bajo condiciones de Mitsunobu como se describe anteriormente en relación a la etapa (iiib) en el Esquema de Reacción 1.

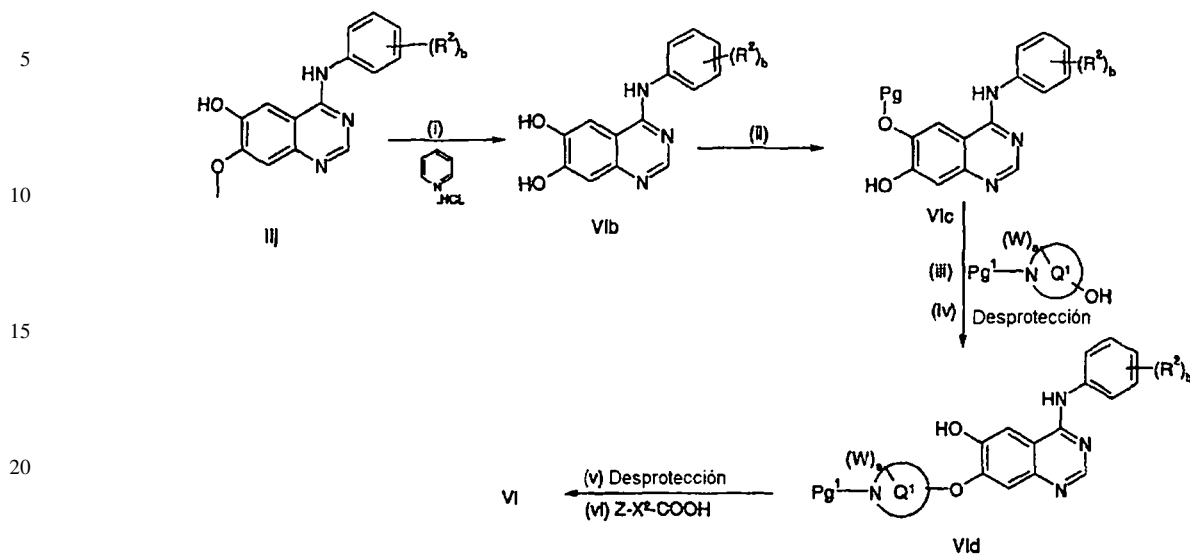
### *Preparación de los materiales de partida para el Procedimiento (f)*

El compuesto de la Fórmula VI usado como material de partida se puede preparar, por ejemplo, mediante la escisión de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, en el que R<sup>1</sup> es, por ejemplo, metoxi, usando el Procedimiento (e) descrito anteriormente en la presente memoria. Alternativamente, el compuesto de la Fórmula VI se puede preparar usando procedimientos convencionales. Por ejemplo, cuando X<sup>1</sup> es CO, un compuesto de la Fórmula VI se puede preparar mediante el uso del método ilustrado en el Esquema de Reacción 4:

65

# ES 2 328 696 T3

## Esquema de reacción 4



en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q<sup>1</sup>, W, X<sup>2</sup>, a, b, Pg y Pg<sup>1</sup> son como se define anteriormente en la presente memoria, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si fuera necesario, y después de lo cual cualquier grupo protector que esté presente se retira por medios convencionales.

### Condiciones en el Esquema de Reacción 4

#### Etapa (i)

Escisión del grupo metoxi en condiciones análogas a las descritas en la etapa (iii) en el Esquema de Reacción 3.

#### Etapa (ii)

Pg es un grupo protector de hidroxilo adecuado como se define anteriormente en la presente memoria, por ejemplo un alcanofilo tal como acetilo. El grupo Pg se puede introducir bajo condiciones estándar, por ejemplo haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula VIb con anhídrido acético.

#### Etapa (iii)

Acoplamiento bajo condiciones de Mitsunobu como se describe anteriormente en relación a la etapa (iiib) en el Esquema de Reacción 1.

#### Etapa (iv)

Desprotección para retirar el grupo protector Pg. Por ejemplo, cuando Pg es acetilo, por hidrólisis alcalina en un alcohol, por ejemplo usando una disolución metanólica de amoníaco.

#### Etapa (v)

Desprotección para retirar el grupo protector de amina Pg<sup>1</sup>, por ejemplo cuando Pg<sup>1</sup> es terc-butoxicarbonilo, tratando el compuesto de la Fórmula (VIId) con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético.

#### Etapa (vi)

Acoplamiento con el ácido Z-X<sup>2</sup>-COOH usando el método descrito anteriormente para el Procedimiento (a).

El derivado de quinazolinona de la Fórmula I se puede obtener a partir de los procedimientos anteriores en la forma de la base libre, o, alternativamente, se puede obtener en la forma de una sal, una sal de adición de ácido. Cuando

se desea obtener la forma de base libre a partir de una sal del compuesto de la Fórmula I, la sal se puede tratar con una base adecuada, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o por tratamiento con amoníaco, por ejemplo usando una disolución metanólica de amoníaco tal como amoníaco 7 N en metanol.

Los grupos protectores usados en los procedimientos anteriores se pueden elegir en general entre cualquiera de los grupos descritos en la bibliografía o conocidos por el químico experto como apropiados para la protección del grupo en cuestión, y se pueden introducir por métodos convencionales. Los grupos protectores se pueden retirar por cualquier método conveniente como se describe en la bibliografía o como es conocido por el químico experto, según sea apropiado para la retirada del grupo protector en cuestión, eligiéndose dichos métodos de manera que se efectúe la retirada del grupo protector con la mínima alteración de otros grupos en cualquier lugar de la molécula.

A continuación se proporcionan ejemplos específicos de grupos protectores por conveniencia, en los que “inferior”, como, por ejemplo, en alquilo inferior, significa que el grupo al cual se le aplica tiene preferiblemente 1-4 átomos de carbono. Se entenderá que estos ejemplos no son exhaustivos. Cuando se proporcionen a continuación ejemplos específicos de métodos para la retirada de grupos protectores, éstos no son exhaustivos de manera similar. El uso de grupos protectores y de métodos de desprotección no específicamente mencionados está, por supuesto, dentro del alcance de la invención.

Un grupo protector de carboxi puede ser el resto de un alcohol alifático o arilalifático que forma ésteres o de un silanol que forma ésteres (conteniendo preferiblemente dicho alcohol o silanol 1-20 átomos de carbono). Los ejemplos de grupos protectores de carboxi incluyen grupos alquilo (C1-12) de cadena lineal o ramificada (por ejemplo isopropilo y *terc*-butilo); grupos alcoxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo metoximetilo, etoximetilo e isobutoximetilo); grupos aciloxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo y pivaloiloximetilo); grupos alcóxicarboniloxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo y 1-etoxicarboniloxietilo); grupos arilo-alquilo inferior (por ejemplo bencilo, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, benzhidrido y ftalidilo); grupos tri(alquil inferior)sililo (por ejemplo, trimetilsililo y *terc*-butildimetilsililo); grupos tri(alquil inferior)silil-alquilo inferior (por ejemplo trimetilsililetilo) y grupos alquenoilo (C2-6) (por ejemplo, alilo). Los métodos particularmente apropiados para la retirada de grupos protectores de carboxilo incluyen, por ejemplo, ruptura catalizada por ácidos, bases, metales o enzimas.

Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen grupos alquilo inferior (por ejemplo *terc*-butilo), grupos alquenoilo inferior (por ejemplo alilo); grupos alcanóilo inferior (por ejemplo acetilo); grupos [alcoxi inferior]carbonilo (por ejemplo *terc*-butoxicarbonilo); grupos alquenoiloxicarbonilo inferior (por ejemplo aliloxicarbonilo); grupos aril-alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo); grupos tri(alquil inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililo y *terc*-butildimetilsililo) y grupos aril-alquilo inferior (por ejemplo, bencilo).

Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen formilo, grupos aril-alquilo inferior (por ejemplo bencilo y bencilo sustituido, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo, y trifenilmetilo); grupos di-4-anisilmetilo y furilmetilo; [alcoxi inferior]carbonilo (por ejemplo *terc*-butoxicarbonilo); alquenoiloxicarbonilo inferior (por ejemplo aliloxicarbonilo); grupos aril-alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo); grupos [alcanoil inferior]oxialquilo (por ejemplo pivaloiloximetilo); grupos trialquilsililo (por ejemplo trimetilsililo y *tert*-butildimetilsililo); grupos alquilideno (por ejemplo metilideno) y grupos bencilideno y bencilideno sustituido.

Los métodos apropiados para la retirada de grupos protectores de hidroxilo y amino incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácidos, bases, metales o enzimas para grupos tales como 2-nitrobenciloxicarbonilo, hidrogenación para grupos tales como bencilo y fotolíticamente para grupos tales como 2-nitrobenciloxicarbonilo. Por ejemplo un grupo protector *terc*-butoxicarbonilo puede ser retirado de un grupo amino por una hidrólisis catalizada por ácido usando ácido trifluoroacético.

Se remite al lector a *Advanced Organic Chemistry*, 4ª Edición, de J. March, publicado por John Wiley & Sons, 1992, para una orientación general sobre las condiciones de reacción y reactivos, y a *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Edición, de T. Green *et al.*, también publicado por John Wiley & Son, para una orientación general sobre los grupos protectores.

Se apreciará que se pueden introducir algunos de los diversos sustituyentes del anillo en los compuestos de la presente invención, por reacciones de sustitución aromática clásicas o se pueden generar por modificaciones de grupos funcionales convencionales o antes de o inmediatamente después de, los procedimientos mencionados anteriormente y como tales están incluidos en el aspecto de los procedimientos de la invención. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente mediante una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en la técnica química. Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de

aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno.

5 Cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácido, se puede obtener, por ejemplo, por reacción de dicho derivado de quinazolina con un ácido adecuado usando un procedimiento convencional.

10 Cuando se requiere un éster farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, se puede obtener, por ejemplo, por reacción de dicho derivado de quinazolina con un ácido o alcohol adecuado usando un procedimiento convencional como se describe en la presente memoria en relación a la definición de ésteres farmacéuticamente aceptables.

15 Como se menciona anteriormente en la presente memoria, algunos de los compuestos según la presente invención pueden contener uno o más centros quirales, y por tanto pueden existir como estereoisómeros (por ejemplo cuando  $Q^1$  es pirrolidin-3-ilo). Los estereoisómeros se pueden separar usando técnicas convencionales, p. ej., cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden ser aislados por separación de un racemato, por ejemplo por cristalización fraccionada, resolución o HPLC. Los diastereoisómeros pueden ser aislados por separación debido a las diferentes propiedades físicas de los diastereoisómeros, por ejemplo, por cristalización fraccionada, HPLC o cromatografía por desorción súbita. Alternativamente, se pueden preparar estereoisómeros particulares por síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales bajo condiciones que no causarán racemización o epimerización, o por derivatización, con un reactivo quiral. Cuando se aísla un estereoisómero específico, se aísla adecuadamente sustancialmente exento de otros estereoisómeros, por ejemplo, conteniendo menos de 20%, particularmente menos de 10% y más particularmente menos de 5% en peso de otros estereoisómeros.

25 En la sección anterior que se refiere a la preparación del derivado de quinazolina de la Fórmula I, la expresión "disolvente inerte" se refiere a un disolvente que no reacciona con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos de una manera que afecte de manera adversa al rendimiento del producto deseado.

30 Los expertos en la materia apreciarán que, con objeto de obtener compuestos de la invención de una manera alternativa y, en algunas ocasiones, más conveniente, las etapas individuales del procedimiento mencionadas anteriormente en el presente documento se pueden efectuar en un orden diferente, y/o las reacciones individuales se pueden efectuar en una fase diferente de la ruta global (es decir, se pueden efectuar las transformaciones químicas sobre intermedios diferentes a los asociados anteriormente en el presente documento con una reacción particular).

35 Ciertos intermedios usados en los procedimientos descritos anteriormente son nuevos y forman un rasgo adicional de la presente invención. Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un derivado de quinazolina de la Fórmula II como se define anteriormente en la presente memoria en el que:

40 a es 2;

cada  $R^2$ , que puede ser el mismo o diferente, es halógeno (particularmente seleccionado entre fluoro y cloro) y en donde los grupos  $R^2$  están localizados en las posiciones orto (2) y meta (3) en el anillo de anilina; y

45  $Q^1$  es un grupo heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, y cuyo anillo está enlazado al átomo de oxígeno en la Fórmula I por un carbono del anillo, a condición de que dicho grupo heterociclilo no sea piperidinilo; o una sal de los mismos. Un compuesto particular de la Fórmula II es un compuesto de la Fórmula II en el que el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino ó 3-bromo-2-fluoroanilino, más particularmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino. En una realización del compuesto de la Fórmula II, o una sal del mismo,  $R^1$  es alcoxi(1-4C);  $Q^1$  se selecciona entre azetidino y pirrolidinilo y está enlazado por carbono al átomo de oxígeno en la fórmula II (preferiblemente  $Q^1$  es pirrolidin-3-ilo o azetidín-3-ilo, más preferiblemente  $Q^1$  es azetidín-3-il); a es 0 ó 1; W, cuando está presente, está en un átomo de carbono del anillo en  $Q^1$  y se selecciona entre alquilo(1-4C), hidroxilo y alcoxi(1-4C) (preferiblemente W es 0); y el grupo anilino en la fórmula II es 3-cloro-2-fluoroanilino ó 3-bromo-2-fluoroanilino, más particularmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino. El intermedio de la Fórmula II puede estar en la forma de una sal del intermedio. Tales sales no necesitan ser una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, puede ser útil preparar un intermedio en la forma de una sal farmacéuticamente no aceptable si, por ejemplo, tales sales son útiles en la fabricación de un compuesto de la Fórmula I. Preferiblemente, las sales del compuesto de la Fórmula II son sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente en la presente memoria en relación al derivado de quinazolina de la Fórmula I.

### Ensayos Biológicos

65 Las actividades inhibitorias de los compuestos se evaluaron en ensayos de proteína tirosina cinasa no basados en células, así como en ensayos de proliferación basados en células, antes de evaluar su actividad *in vivo* en estudios de xenoinjerto.

## ES 2 328 696 T3

### a) Ensayos de fosforilación de la proteína tirosina cinasa

Este ensayo mide la capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir la fosforilación de un sustrato polipeptídico que contiene tirosina por la enzima tirosina cinasa EGFR, erbB2 ó erbB4.

Se clonaron fragmentos intracelulares recombinantes de EGFR, erbB2 y erbB4 (número de registro X00588, X03363 y L07868 respectivamente) y se expresaron en el sistema de baculovirus/Sf21. Se prepararon lisados de estas células por tratamiento con tampón de lisis en hielo (ácido N-2-hidroxietilpiperizina-N'-2-etanosulfónico (HE-PES) 20 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, glicerol al 10%, Triton X-100 al 1%, MgCl<sub>2</sub> 1,5 mM, ácido etilenglicol-bis (β-aminoetiléter) N',N',N',N'-tetraacético (EGTA) 1 mM, más inhibidores de proteasa, y después se aclararon por centrifugación.

La actividad de la cinasa constitutiva de estas proteínas recombinantes se determinó por su capacidad de fosforilar un péptido sintético (constituido por un copolímero aleatorio de ácido glutámico, alanina y tirosina en la relación de 6:3:1). Específicamente, se recubrieron inmunoplasmas Maxisorb™ de 96 pocillos con péptido sintético (0,2 μg de péptido en 200 μl de una disolución salina tamponada con fosfato (PBS) e incubada a 4°C durante una noche). Las placas se lavaron en HEPES 50 mM, pH 7,4, a temperatura ambiente para retirar cualquier exceso de péptido sintético sin unir. Las actividades de EGFR ó erbB2 se evaluaron por incubación en placas recubiertas de péptido durante 20 minutos a temperatura ambiente en HEPES 100 mM, pH 7,4, a temperatura ambiente, trifosfato de adenosina (ATP) a concentración Km para la enzima respectiva, MnCl<sub>2</sub> 10 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,1 mM, DL-ditioneitol (DTT) 0,2 mM, Triton X-100 al 0,1%, con el compuesto de ensayo en DMSO (concentración final de 2,5%). Las reacciones se terminaron mediante la retirada de los componentes líquidos del ensayo seguido del lavado de las placas con PBS-T (suero salino tamponado con fosfato con Tween 20 al 0,5%).

El producto fosfopeptídico, inmovilizado, de la reacción fue detectado por métodos inmunológicos. En primer lugar, las placas se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente con anticuerpos primarios antifosfotirosina que fueron creados en ratones (4G10 de Upstate Biotechnology). Después de un lavado extenso, las placas se trataron con anticuerpos secundarios de oveja antirratón conjugados con peroxidasa de rábano picante (HRP) (NXA931 de Amersham) durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después de un lavado adicional, se midió colorimétricamente la actividad de HRP en cada pocillo de la placa usando cristales de sal diamónica de 2,2'-Azino-di-[3-etilbenzotiazolina-sulfonato(6)] (ABTS™ de Roche) como sustrato.

La cuantificación del desarrollo del color y, por tanto, de la actividad enzimática se consiguió mediante la medición de la absorbancia a 405 nm en un lector de microplacas de Molecular Devices ThermoMax. La inhibición de la cinasa para un compuesto dado se expresó como un valor de CI<sub>50</sub>. Este se determinó mediante el cálculo de la concentración de compuesto que se requirió para dar 50% de inhibición de la fosforilación en este ensayo. El intervalo de fosforilación se calculó a partir de los valores de control positivos (vehículo más ATP) y negativos (vehículo menos ATP).

### b) Ensayo de proliferación de células KB dirigida por EGFR

Este ensayo mide la capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir la proliferación de células KB (carcinoma nasofaríngeo humano obtenidas de la American Type Culture Collection (ATCC)).

Se cultivaron células KB en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM y aminoácidos no esenciales a 37°C en un incubador de aire con un 7,5% de CO<sub>2</sub>. Se recogieron las células de los matraces usando tripsina/ácido etilaminodiaminotetraacético (EDTA). La densidad de las células se midió usando un hemocitómetro y la viabilidad se calculó usando una disolución de azul de tripano antes de ser sembradas a una densidad de 1,25 x 10<sup>3</sup> células por pocillo de una placa de 96 pocillos en DMEM que contenía suero tratado con carbón vegetal al 2,5%, glutamina 1 mM y aminoácidos no esenciales a 37°C en 7,5% de CO<sub>2</sub> y se dejó que se asentase durante 4 horas.

Después de la adhesión a la placa, las células se tratan con o sin EGF (concentración final de 1 ng/ml) y con o sin compuesto a un intervalo de concentraciones en dimetilsulfóxido (DMSO) (0,1% final) antes de la incubación durante 4 días. Después del periodo de incubación, el número de células se determinó por adición de 50 μl de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) (patrón de 5 mg/ml) durante 2 horas. Después se retiró la disolución de MTT inclinando la placa, se golpeó suavemente la placa para secarla y se disolvieron las células tras la adición de 100 μl de DMSO.

La absorbancia de las células solubilizadas se leyó a 540 nm usando un lector de microplacas ThermoMax de Molecular Devices. La inhibición de la proliferación se expresó como un valor de CI<sub>50</sub>. Este fue determinado mediante el cálculo de la concentración de compuesto que se requirió para dar un 50% de inhibición de la proliferación. El intervalo de proliferación se calculó a partir de los valores de control positivo (vehículo más EGF) y negativo (vehículo menos EGF).

## ES 2 328 696 T3

### c) Ensayo de células con fosfo-erbB2 clon 24

Este ensayo de inmunofluorescencia de punto final mide la capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir la fosforilación de erbB2 en una línea celular derivada de MCF7 (carcinoma de mama) que se generó por transfección de células MCF7 con el gen erbB2 de longitud completa usando métodos estándar para dar una línea celular que sobreexpresa la proteína erbB2 de tipo salvaje de longitud completa (de aquí en adelante células “Clon 24”).

Se cultivaron células clon 24 en Medio de Crecimiento (medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) exento de rojo fenol que contenía suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM y 1,2 mg/ml de G418) en un incubador de aire con un 7,5% de CO<sub>2</sub> a 37°C. Se recogieron las células de matraces T75 lavando una vez en PBS (suero salino tamponado con fosfato, pH 7,4, Gibco No. 10010-015) y se recogieron usando 2 ml de una disolución de Tripsina (1,25 mg/ml)/ácido etilaminodiaminotetraacético (EDTA) (0,8 mg/ml). Se resuspendieron las células en Medio de Crecimiento. La densidad de células se midió usando un hemocitómetro y la viabilidad se calculó usando una disolución de azul tripán antes de ser diluidas adicionalmente en Medio de Crecimiento y sembradas a una densidad de 1x10<sup>4</sup> células por pocillo (en 100 ul) en placas de 96 pocillos de fondo transparente (Packard, No. 6005182).

3 días después, se retiró el Medio de Crecimiento de los pocillos y se reemplazó por 100 ul de Medio de Ensayo (DMEM exento de rojo fenol, glutamina 2 mM, 1,2 mg/ml de G418) bien con o bien sin compuesto inhibidor de erbB. Se devolvieron las placas al incubador durante 4 h y después se añadieron 20 µl de una disolución de formaldehído al 20% en PBS a cada pocillo, y se dejó la placa a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta disolución fijativa se retiró con una pipeta multicanal, se añadieron 100 µl de PBS a cada pocillo y después se retiraron con una pipeta multicanal, y después se añadieron 50 µl de PBS a cada pocillo. Después se sellaron las placas y se almacenaron durante hasta 2 semanas a 4°C.

La inmunotinción se realizó a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron una vez con 200 µl de PBS/Tween 20 (preparada añadiendo 1 sobrecito de polvo seco de PBS/Tween (Sigma, No. P3563) a 1 L de H<sub>2</sub>O bidestilada) usando un lavador de placas, después se añadieron 200 µl de Solución Bloqueante (leche descremada en polvo Marvel (Nestle) al 5% en PBS/Tween 20) y se incubó durante 10 minutos. La Solución Bloqueante se retiró usando un lavador de placas y se añadieron 200 µl de Triton X-100/PBS al 0,5% para permeabilizar las células. Después de 10 minutos, la placa se lavó con 200 µl de PBS/Tween 20 y después se añadieron 200 µl de Solución Bloqueante una vez más y se incubó durante 15 minutos. Después de la retirada de la Solución Bloqueante con un lavador de placas, se añadieron a cada pocillo 30 µl de anticuerpo policlonal IgG de conejo anti-fosfo ErbB2 (epítipo fosfo-Tyr 1248, SantaCruz, No. SC-12352-R), diluido 1:250 en Solución Bloqueante, y se incubó durante 2 horas. Después se retiró esta solución de anticuerpo primario de los pocillos usando un lavador de placas seguido de dos lavados con 200 µl de PBS/Tween 20 usando un lavador de placas. Después se añadieron a cada pocillo 30 µl de anticuerpo secundario de cabra IgG anticonejo Alexa-Fluor 488 (Molecular Probes, No. A-11008), diluido 1:750 en Solución Bloqueante. A partir de entonces, donde fue posible, se protegieron las placas de la exposición a la luz, en esta fase sellándolas con cinta de respaldo negra. Las placas se incubaron durante 45 minutos, y después la solución de anticuerpo secundario se retiró de los pocillos seguido de dos lavados con 200 ul de PBS/Tween 20 usando un lavador de placas. Después se añadieron 100 µl de PBS a cada placa, se incubaron durante 10 minutos y después se retiraron usando un lavador de placas. Después se añadieron 100 µl más de PBS a cada placa y después, sin incubación prolongada, se retiraron usando un lavador de placas. Después se añadieron 50 µl de PBS a cada pocillo y las placas se volvieron a sellar con cinta de respaldo negra y se almacenaron durante hasta 2 días a 4°C antes del análisis.

La señal de fluorescencia en cada pocillo se midió usando un Acumen Explorer Instrument (Acumen Bioscience Ltd.), un lector de placas que se puede usar para cuantificar rápidamente rasgos de imágenes generadas por barrido con láser. El instrumento se ajustó para medir el número de objetos fluorescentes por encima de un valor umbral prefijado, y esto proporcionó una medida del estado de fosforilación de la proteína erbB2. Los datos de fluorescencia de respuesta a la dosis obtenidos con cada compuesto fueron exportados a un paquete de software adecuado (tal como Origin) para realizar un análisis de ajuste de curvas. La inhibición de la fosforilación de erbB2 se expresó como un valor de IC<sub>50</sub>. Este fue determinado mediante el cálculo de la concentración de compuesto que se requirió para dar un 50% de inhibición de la señal de fosforilación de erbB2.

### d) Ensayo de Xenoinjerto *In vivo*

Este ensayo mide la capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir el crecimiento de un tumor LoVo (adenocarcinoma colorrectal obtenido del ATCC) en ratones suizos atómicos hembra (Alderley Park, genotipo *nulnu*).

Se criaron ratones suizos atómicos hembra (genotipo *nulnu*) y se mantuvieron en Alderley Park en aisladores de presión negativa (PFI Systems Ltd.). Se alojaron los ratones en una instalación protectora con ciclos de luz/oscuridad de 12 h y se proveyeron de alimentos y agua esterilizados *ad libitum*. Todos los procedimientos fueron realizados sobre ratones de al menos 8 semanas de edad. Se establecieron xenoinjertos de células tumorales LoVo (adenocarcinoma colorrectal obtenido del ATCC) en el flanco trasero de ratones donadores mediante inyecciones subcutáneas de 1x10<sup>7</sup> células cultivadas recientemente en 100 µl de medio libre de suero por animal. En el día 5 post-implante, se distribuyeron aleatoriamente los ratones en grupos de 7 antes del tratamiento con el compuesto o vehículo control, que se administró una vez al día a 0,1 ml/10 g de peso corporal. El volumen del tumor se evaluó dos veces a la semana mediante mediciones con un calibre Vernier bilateral, usando la fórmula (longitud x anchura) x √(longitud x anchura)

## ES 2 328 696 T3

x ( $\pi/6$ ), en que la longitud fue el diámetro más largo a través del tumor, y la anchura fue la perpendicular correspondiente. La inhibición del crecimiento desde el comienzo del estudio se calculó por comparación de los cambios medios en el volumen del tumor para los grupos de control y los tratados, y la significancia estadística entre los dos grupos se evaluó usando un test *t* de Student.

5 Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la Fórmula I varían con el cambio estructural como se esperaba, en general la actividad poseída por los compuestos de la Fórmula I se puede demostrar a las siguientes concentraciones o dosis en uno o más de los ensayos anteriores (a), (b), (c) y (d):

- 10 Ensayo (a): - IC<sub>50</sub> en el intervalo, por ejemplo, de 0,001 - 1  $\mu$ M;  
 Ensayo (b): - IC<sub>50</sub> en el intervalo, por ejemplo, de 0,001 - 5  $\mu$ M;  
 15 Ensayo (c): - IC<sub>50</sub> en el intervalo, por ejemplo, de 0,01-5  $\mu$ M;  
 Ensayo (d): - actividad en el intervalo, por ejemplo, de 1-200 mg/kg/día;

20 No se observó toxicidad fisiológicamente inaceptable en el Ensayo (d) a la dosis efectiva para los compuestos ensayados de la presente invención. De acuerdo con esto, no se esperan efectos toxicológicos adversos cuando un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente en la presente memoria, se administre en los intervalos de dosificación definidos a continuación en la presente memoria.

25 A modo de ejemplo, usando el Ensayo (a) (para la inhibición de la fosforilación de la proteína tirosina cinasa EGFR) y el Ensayo (b) el ensayo de las células KB descritos anteriormente, los compuestos representativos descritos en los Ejemplos de la presente memoria dieron los resultados de IC<sub>50</sub> mostrados a continuación en la Tabla A:

TABLA A

30

<b>Compuesto del Ejemplo</b>	<b>IC<sub>50</sub> (nM), Ensayo (a) (inhibición de la fosforilación de la proteína tirosina cinasa EGFR)</b>	<b>IC<sub>50</sub> (nM), Ensayo (b) (Ensayo de proliferación de células KB dirigida por EGFR)</b>
35 3	17	71
4	8	48
40 5	217	119
6[5]	41	397

45 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, como se ha definido anteriormente en la presente memoria en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, pomadas, geles o disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una disolución acuosa u oleosa, estéril, para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

60 Las composiciones de la invención se pueden obtener por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Así, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

65 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado y la ruta particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0,5 mg a 0,5 g de agente activo (más adecuadamente de 0,5 a 100 mg, por ejemplo de 1 a 30 mg) mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes, que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98% en peso de la composición total.

## ES 2 328 696 T3

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un derivado de quinazolina de la fórmula I variará naturalmente según la naturaleza y gravedad de las dolencias, la edad y sexo del animal o paciente y la ruta de administración, según principios de medicina bien conocidos.

5 En el uso de un derivado de quinazolina de la fórmula I para fines terapéuticos o profilácticos se administrará generalmente de tal modo que se reciba una dosis diaria en el intervalo de, por ejemplo, 0,1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, dada si se requiere en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una vía parenteral. Así, por ejemplo, para la administración intravenosa, se usará generalmente una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. De manera similar, para la administración por  
10 inhalación, se usará una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. Sin embargo se prefiere la administración oral, en particular en forma de comprimidos. Típicamente, las formas de dosificación unitaria contendrán aproximadamente de 0,5 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

Los autores de la invención han encontrado que los compuestos de la presente invención poseen propiedades  
15 antiproliferativas, tales como propiedades anticancerosas, que se cree que surgen de su actividad inhibitoria de la tirosina cinasa receptora de la familia erbB, particularmente la inhibición de la tirosina cinasa (erbB1) receptora EGF. Además, ciertos de los compuestos acordes con la presente invención poseen sustancialmente mejor potencia contra la tirosina cinasa receptora EGF, que contra otras enzimas tirosina cinasas, por ejemplo erbB2. Tales compuestos poseen suficiente potencia contra la tirosina cinasa receptora EGF para que se puedan usar en una cantidad suficiente para  
20 inhibir la tirosina cinasa receptora EGF, mientras que demuestran poca, o significativamente menor, actividad contra otras enzimas tirosina cinasas tales como erbB2. Tales compuestos son susceptibles de ser útiles para la inhibición selectiva de la tirosina cinasa receptora EGF y son susceptibles de ser útiles para el tratamiento eficaz de, por ejemplo, tumores dirigidos por EGF.

25 Por consiguiente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o dolencias médicas mediadas, solo o en parte, por tirosina cinasas receptoras erbB (especialmente tirosina cinasa receptora EGF), es decir, los compuestos se pueden usar para producir un efecto inhibitorio de la tirosina cinasa receptora erbB en un animal de sangre caliente necesitado de tal tratamiento. Por tanto, los compuestos de la presente invención proporcionan un método para el tratamiento de células malignas caracterizado por la inhibición de uno o  
30 más de la familia erbB de tirosina cinasas receptoras. Particularmente, los compuestos de la invención se pueden usar para producir un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico y/o antiinvasivo mediado solo o en parte por la inhibición de las tirosina cinasas receptoras erbB. Particularmente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que sean sensibles a la inhibición de una o más de las tirosina cinasas receptoras erbB, tales como tirosina cinasas receptoras EGF y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente tirosina cinasas receptoras EGF) que están implicadas en las etapas de transducción de señales que dirigen la proliferación y supervivencia de estas células tumorales. Por consiguiente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de la psoriasis, hiperplasia prostática benigna (BPH), aterosclerosis y restenosis y/o cáncer proporcionado un efecto antiproliferativo, particularmente en el tratamiento de cánceres sensibles a las tirosina cinasas receptoras erbB. Tales tumores benignos o malignos pueden afectar a cualquier tejido, e incluyen tumores no  
40 sólidos tales como leucemia, mieloma múltiple o linfoma, y también tumores sólidos, por ejemplo cánceres del conducto biliar, de huesos, vejiga, cerebro/SNC, mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón (especialmente de células no pequeñas), neuronal, esofágico, ovárico, pancreático, de próstata, renal, de piel, testicular, de tiroides, uterino y vulvar.

45 Según este aspecto de la invención, se proporciona un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como medicamento.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la producción de un  
50 efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Así, según este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el uso en la producción de un efecto antiproliferativo  
55 en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Un método para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como un humano, necesitado de tal tratamiento puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria.  
60

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el uso en la prevención o tratamiento de aquellos  
65 tumores que sean sensibles a la inhibición de tirosina cinasas receptoras erbB, tales como tirosina cinasas EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR), que están implicadas en las etapas de transducción de señales que dirigen la proliferación de células tumorales.

## ES 2 328 696 T3

Un método para la prevención o el tratamiento de aquellos tumores en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que sean sensibles a la inhibición de una o más de la familia erbB2 de tirosina cinasas receptoras, tales como tirosina cinasas EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR), que están implicadas en las etapas de transducción de señales que conducen a la proliferación y/o la supervivencia de células tumorales, puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria.

Según un rasgo adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que sean sensibles a la inhibición de tirosina cinasas receptoras erbB, tales como tirosina cinasas EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR), que están implicadas en las etapas de transducción de señales que conducen a la proliferación de células tumorales.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el uso en la provisión de un efecto inhibitorio de la tirosina cinasa EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente una EGFR) en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Un método para proporcionar un efecto inhibitorio de tirosina cinasas EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente un EGFR) en un animal de sangre caliente tal como un ser humano puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria.

Según un rasgo adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la provisión de un efecto inhibitorio de la tirosina cinasa EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente una EGFR) en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Según un rasgo adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el uso en la provisión de un efecto inhibitorio selectivo de la tirosina cinasa EGFR en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Un método para proporcionar un efecto inhibitorio selectivo de tirosina cinasa EGFR en un animal de sangre caliente tal como un ser humano puede comprender la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria.

Según un rasgo adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la provisión de un efecto inhibitorio selectivo de la tirosina cinasa EGFR en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Por un "efecto inhibitorio selectivo de la tirosina cinasa EGFR" se quiere decir que el derivado de quinazolina de la Fórmula I es más potente contra la tirosina cinasa receptora EGF que lo es contra otras cinasas. En particular, algunos de los compuestos acordes con la invención son más potentes contra la tirosina cinasa receptora EGF que lo son contra otras tirosina cinasas tal como otras tirosina cinasas receptoras erbB, tal como erbB2. Por ejemplo, un inhibidor selectivo de la cinasa EGFR acorde con la invención es al menos 5 veces, preferiblemente al menos 10 veces más potente contra la tirosina cinasa receptora EGF que lo es contra la tirosina cinasa erbB2, como se determina a partir de los valores IC<sub>50</sub> relativos en ensayos adecuados. Por ejemplo, comparando el valor IC<sub>50</sub> del ensayo de las células KB (una medida de la actividad inhibitoria de la tirosina cinasa EGFR) con el valor IC<sub>50</sub> del ensayo celular fosfo-erbB2 Clon 24 (una medida de la actividad inhibitoria de la tirosina cinasa erbB2) para un compuesto de ensayo dado como los descritos anteriormente.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo un cáncer seleccionado entre leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer del conducto biliar, de huesos, vejiga, cerebro/SNC, mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón (especialmente de células no pequeñas), neuronal, esofágico, ovárico, pancreático, de próstata, renal, de piel, testicular, de tiroides, uterino y vulvar) en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Un método para tratar un cáncer (por ejemplo un cáncer seleccionado entre leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer del conducto biliar, de huesos, vejiga, cerebro/SNC, mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón (especialmente de células no pequeñas), neuronal, esofágico, ovárico, pancreático, de próstata, renal, de piel, testicular, de tiroides, uterino y vulvar) en un animal de sangre caliente tal como un ser humano,

necesitado de tal tratamiento, puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria.

5 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo seleccionado entre leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer del conducto biliar, de huesos, vejiga, cerebro/SNC, mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón (especialmente de células no pequeñas), neuronal, esofágico, ovárico, pancreático, de próstata, renal, de piel, testicular, de tiroides, uterino y vulvar) en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

10 Como se mencionó anteriormente, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad particular variará necesariamente dependiendo de, entre otras cosas, el huésped tratado, la ruta de administración y la gravedad de la enfermedad que se trata.

15 El tratamiento antiproliferativo/efecto inhibitorio de la tirosina cinasa definido anteriormente en la presente memoria se puede aplicar como una única terapia o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

- 20 (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, nitrógeno de mostaza, melfalán, clorambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiaurea; antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo vinca-alcalooides como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxótero); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);
- 25 (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e idoxifeno), reguladores negativos de receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa tales como finasterida;
- 30 (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de las metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno urocinasa);
- 35 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin<sup>TM</sup>] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de MEK, inhibidores de la tirosina cinasa e inhibidores de la serina/treonina cinasa, por ejemplo otros inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo otros inhibidores de la tirosina cinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento del hepatocito;
- 40 (v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial antivascular bevacizumab [Avastin<sup>TM</sup>], compuestos tales como los descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina  $\alpha v \beta 3$  y angiostatina);
- 45 (vi) agentes que causan daño vascular, tales como combretastatina A4 y los compuestos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- 50 (vii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- 55 (viii) estrategias de terapia génica, que incluyen por ejemplo estrategias para reemplazar genes anormales tales como p53 anormal o BRCA1 o BRCA2 anormal, estrategias de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes), tales como las que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorre-

ductasa bacteriana, y estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) estrategias de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo estrategias *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4, o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para disminuir la anergia de células T, estrategias que emplean células inmunitarias transfectadas tales como las células dendríticas transfectadas con citoquinas, estrategias que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y estrategias que usan anticuerpos antiidiotípicos.

(x) Inhibidores del ciclo celular, que incluyen por ejemplo inhibidores de CDK (p.ej. flavopiridol) y otros inhibidores de puntos de control (“checkpoints”) del ciclo celular (p.ej. cinasa checkpoint); inhibidores de aurora cinasa y otras cinasas implicadas en la regulación de la mitosis y citocinesis (p.ej. cinesinas mitóticas); e inhibidores de la histona desacetilasa.

Dicho tratamiento conjunto se puede conseguir por medio de la dosificación simultánea, secuencial o independiente de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación autorizado.

Según este aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que comprende un derivado de quinazolina de la Fórmula I como los definidos anteriormente en la presente memoria y un agente antitumoral adicional como los definidos anteriormente en la presente memoria para el tratamiento conjunto del cáncer.

Aunque los compuestos de fórmula I son principalmente valiosos como agentes terapéuticos para el uso en animales de sangre caliente (incluyendo el ser humano), también son útiles siempre que se requiera inhibir los efectos de las tirosina proteína cinasas receptoras erbB. Así, son útiles como patrones farmacológicos para el uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

La invención será ilustrada ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes, en los que, a menos que se exprese de otro modo:

(i) las temperaturas se ofrecen en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente o de la sala, es decir, a una temperatura en el intervalo de 18-25°C;

(ii) las disoluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, o Sulfato de sodio anhidros; la evaporación del disolvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida (600-4000 Pascales; 4,5-30 mmHg) con una temperatura del baño de hasta 60°C;

(iii) cromatografía significa cromatografía de resolución rápida en gel de sílice; la cromatografía en capa fina (TLC, por sus siglas en inglés) se realizó en placas de gel de sílice;

(iv) en general, el curso de las reacciones fue seguido de TLC y/o LCMS (espectroscopía de masas acoplada a cromatografía de líquidos) analítica, y los tiempos de reacción se dan para ilustración solamente;

(v) los productos finales presentaron espectros satisfactorios de resonancia magnética nuclear de protón (RMN) y/o datos espectrales de masas;

(vi) los rendimientos se dan sólo como ilustración y no son necesariamente los que se pueden obtener mediante un desarrollo diligente de los procesos; las preparaciones se repitieron si se requirió más material;

(vii) cuando se dan, los datos NMR están en la forma de valores delta para protones de diagnóstico principal, dados en partes por millón (ppm) en relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinados a la frecuencia de operación del aparato de NMR usado (300 ó 400 MHz), usando dimetilsulfóxido de perdeuterio (DMSO-d<sub>6</sub>) como disolvente a menos que se indique de otro modo; se utilizaron las abreviaturas siguientes: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho;

(viii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se usan unidades y símbolos del SI;

(ix) las relaciones de disolventes se dan en términos de volumen:volumen (v/v);

(x) los espectros de masas (MS) se ejecutaron usando un LC-MS de electropulverización Waters o Micromass en modo ión positivo o negativo; se dan los valores para m/z; de manera general, sólo se muestran los iones que indican la masa principal y, a menos que se exprese de otro modo, el ion de masa citado es (MH)<sup>+</sup>;

(xi) donde se describe una síntesis como análoga a la descrita en un ejemplo previo, las cantidades usadas son la relación milimolar equivalente a las usadas en el ejemplo previo;

## ES 2 328 696 T3

(xii) los puntos de fusión (pf) se midieron usando un aparato medidor de puntos de fusión Buchi B-545 Automated;

(xiii) a menos que se exprese de otro modo, los compuestos que contenían un átomo de carbono asimétricamente sustituido no fueron resueltos; y

(xiv) se han utilizado las abreviaturas siguientes:

HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;

DIPEA: diisopropiletilamina;

DMA: N,N-dimetilacetamida;

DMF: N,N-dimetilformamida;

DCM: diclorometano;

DMSO: dimetilsulfóxido

EtOAc: acetato de etilo;

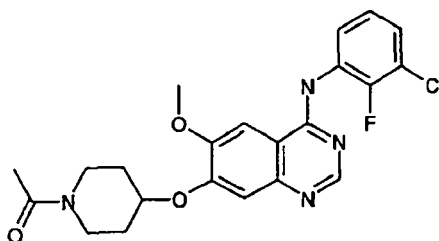
IPA: alcohol isopropílico;

TFA: ácido trifluoroacético; y

THF: tetrahidrofurano.

### Ejemplo 1

#### 7-[(1-Acetilpiperidin-4-il)oxi]-N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxiquinazolin-4-amina



Se añadió cloruro de acetilo (64 mg) en cloruro de metileno (5 ml) a una disolución de dihidrocloruro de N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina (250 mg) y diisopropiletilamina (300  $\mu$ l) en cloruro de metileno (20 ml) gota a gota, de forma que la temperatura de la mezcla permaneció a < 5°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. Después se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta una espuma blanca. El producto resultante se purificó después mediante cromatografía en columna eluyendo con mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 95/5). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron a vacío para proporcionar el producto del título en forma de una espuma incolora (181 mg); Espectro <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,50-1,65 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 1H), 1,91-2,15 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 3,20-3,33 (m, 1H), 3,33-3,47 (m, 1H), 3,65-3,80 (m, 1H), 3,85-4,02 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,90 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,40-7,60 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,60 (s, 1H); Espectro de Masas: (M+H)<sup>+</sup> 445.

El dihidrocloruro de N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina usado como material de partida se preparó como sigue:

Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (4,0 ml) a una suspensión agitada de 7-(benciloxi)-4-cloro-6-metoxiquinazolina (preparada como se describe en la solicitud de patente internacional WO98/13354, Ejemplo 1) (60 g, 0,2 mol) y 3-cloro-2-fluoroanilina (31,96 g, 0,22 mol) en acetonitrilo (1200 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 1 hora, después se dejó reposar durante la noche. Se añadió acetonitrilo (500 ml) y el precipitado resultante se filtró, se

## ES 2 328 696 T3

lavó con acetonitrilo (3 x 500 ml) y se secó a vacío para dar hidrocloreto de 7-(benciloxi)-*N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxiquinazolin-4-amina como un sólido beige (85,45 g, 96%); Espectro  $^1\text{H NMR}$ : ( $\text{DMSO-}d_6$ ) 4,02 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 7,30-7,60 (m, 9H), 7,65 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 11,8 (s, 1H); Espectro de Masas:  $(\text{M}+\text{H})^+$  410.

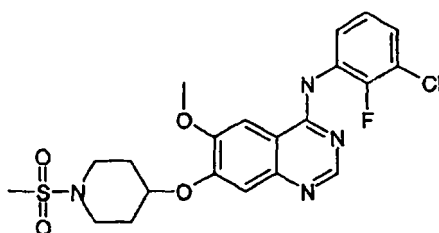
5 Se calentó una disolución de hidrocloreto de 7-(benciloxi)-*N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxiquinazolin-4-amina (85,45 g, 0,192 mol) en ácido trifluoroacético (300 ml) a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y los residuos se redisolvieron en metanol (200 ml). Después, se añadió gota a gota la disolución a una disolución acuosa agitada de bicarbonato de sodio saturado (500 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó a vacío. Después, los sólidos resultantes se purificaron por trituración en caliente  
10 (100°C) con una mezcla de butanona (500 ml) y MeOH (100 ml), se filtró y se secó para dar 4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-ol como un sólido cremoso (45 g, 73%); Espectro  $^1\text{H NMR}$ : ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 3,98 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 10,32 (s, 1H); Espectro de Masas:  $(\text{M}+\text{H})^+$  320.

15 El 4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-ol (500 mg, 1,565 mmol) se disolvió en DMA (20 ml). Se añadieron (4-metanosulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (436,6 mg, 1,565 mmol) y fluoruro de cesio (236,3 mg, 1,565 mmol), y se calentó la mezcla hasta 60°C con agitación. Después de 18 horas, se añadieron de nuevo 4-metanosulfoniloxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y fluoruro de cesio en las mismas cantidades a la mezcla de reacción, y se continuó el calentamiento a 60°C durante 18 horas más. Se evaporó el disolvente, y el  
20 residuo se repartió entre una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y EtOAc (2x50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporaron. Después, el producto resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/EtOAc (100/0 a 0/100). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se evaporaron a vacío para dar 4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo como una espuma incolora  
25 (757 mg, 96%); Espectro  $^1\text{H NMR}$ : ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 1,52 (s, 9H), 1,60-1,80 (m, 2H), 2,02-2,20 (m, 2H), 3,20-3,45 (m, 2H), 3,75-3,92 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,95 (m, 1H), 7,32-7,45 (m, 2H), 7,55-7,70 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,73 (s, 1H); Espectro de Masas:  $(\text{M}+\text{H})^+$  503.

Se añadió ácido trifluoroacético (50 ml) a una disolución de 4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (750 mg, 1,49 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) y trietilsilano (1 ml) y se agitó la disolución durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se redisolvieron los residuos en EtOAc (5 ml). Después esta disolución se trató con HCl 1 M/éter dietílico (1 ml) seguido de más éter dietílico (50 ml) para dar un precipitado blanco. Los sólidos resultantes se recogieron después de una centrifugación y se secaron a vacío para dar dihidrocloreto de *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina como un sólido blanco (750 mg); Espectro  $^1\text{H NMR}$ : ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 2,00-2,20 (m, 2H), 2,25-2,45 (m, 2H), 3,15-3,50 (m, 4H), 4,15 (s, 3H), 5,02 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,60-7,85 (m, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,56 (s a, 2H);  
35 Espectro de masas:  $(\text{M}+\text{H})^+$  403.

### 40 Ejemplo 2

*N*-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]oxi]quinazolin-4-amina



55 Mediante el uso de un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar cloruro de metanosulfonilo (43  $\mu\text{l}$ ) con dihidrocloreto de *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina (220 mg, 0,50 mmol). El producto resultante se purificó después mediante cromatografía en columna eluyendo con mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 97/3). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se evaporaron a vacío para dar el producto del título como una espuma incolora (145,6 g, 60,5%); Espectro  $^1\text{H NMR}$ : ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 1,70-1,90 (m, 2H), 2,04-2,20 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,83 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,40-7,60 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,65 (s, 1H);  
65 Espectro de Masas:  $(\text{M}+\text{H})^+$  481.

## ES 2 328 696 T3

### Ejemplo 3

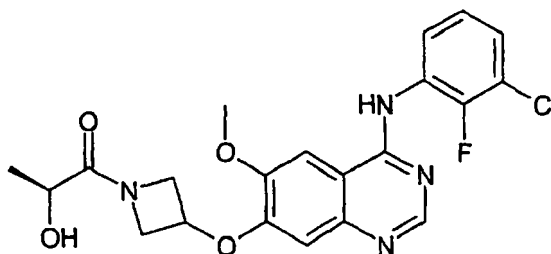
*(2S)-1-[3-({4-[3-Cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)azetidín-1-il]-1-oxopropan-2-ol*

#### 5 Procedimiento (a)

10

15

20



25

30

Se añadió HATU (0,102 g) a una disolución agitada de hidrocloreto de 7-(azetidín-3-iloxi)-*N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxiquinazolin-4-amina (100 mg), *N*-metilmorfolina (0,15 ml) y ácido L-láctico (0,024 g) en DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se purificó después mediante cromatografía instantánea en columna de SiO<sub>2</sub> eluyendo con mezclas cada vez más polares de metanol y cloruro de metileno (0/100 - 10/90). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para proporcionar una espuma. Esta se trituró con éter dietílico/iso-hexano (1:1) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido blanco (0,073 g); Espectro <sup>1</sup>H NMR: (DMSO d<sub>6</sub>) 1,20 (d, 3H), 3,80-3,95 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,15 (q, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,40-7,57 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,67 (s, 1H); Espectro de Masas: (M+H)<sup>+</sup> 447.

35

El material de partida, hidrocloreto de 7-(azetidín-3-iloxi)-*N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxiquinazolin-4-amina se preparó como sigue:

40

45

Una disolución de 4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-ol (1,23 g, 3,85 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 1, preparación de los materiales de partida), trifenilfosfina (1,51 g, 5,78 mmol) y éster *tert*-butílico de ácido 3-hidroxi-azetidín-1-carboxílico (1,0 g, 5,78 mmol, disponible comercialmente, o se puede preparar mediante el uso de métodos conocidos, por ejemplo mediante hidrogenación de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ol (Synlett 1991, (11) 783-784)) en cloruro de metileno (25 ml) se enfrió hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió gota a gota una disolución de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,33 g, 5,78 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se filtró después, y los filtrados se purificaron mediante cromatografía en columna eluyendo con mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno/EtOAc (100/0 a 0/100). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron a vacío para proporcionar 3-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de una espuma incolora (620 mg); Espectro de Masas: (M+H)<sup>+</sup> 475.

50

55

Se añadió HCl 4 M en dioxano (20 ml) a una disolución agitada de 3-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (620 mg, 1,30 mmol) en acetonitrilo (20 ml), y la mezcla se calentó a 60°C. Después de 1 hora el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico (20 ml) y se secó a vacío para proporcionar hidrocloreto de 7-(azetidín-3-iloxi)-*N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxiquinazolin-4-amina en forma de un sólido blanco (334 mg); Espectro <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>): 4,05 (s, 3H), 4,0-4,25 (m, 2H), 4,4-4,55 (m, 2H), 5,3 (m, 1H), 7,3-7,42 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,4-9,7 (m, 2H), 12,05 (s, 1H); Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> 375.

### 60 Ejemplo 4

*(2R)-1-[3-({4-[3-Cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)azetidín-1-il]-1-oxopropan-2-ol*

#### 65 Procedimiento (a)

Se acopló ácido D-láctico con hidrocloreto de 7-(azetidín-3-iloxi)-*N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxiquinazolin-4-amina mediante el uso de un método análogo al descrito en el Ejemplo 3 para proporcionar el producto del título; Espectro <sup>1</sup>H NMR: (DMSO d<sub>6</sub>) 1,20 (d, 3H), 3,80-3,95 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,15 (q, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,41 (m,

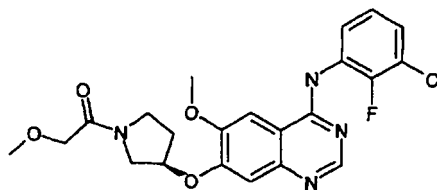
## ES 2 328 696 T3

1H), 4,80 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,40-7,57 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,67 (s, 1H); Espectro de Masas: (M+H)<sup>+</sup> 447.

### 5 Ejemplo 5

*N*-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(3*R*)-1-(metoxiacetil)pirrolidin-3-il]oxi]quinazolin-4-amina

#### Procedimiento (a)



Se añadió HATU (0,31 g) a una disolución de dihidrocloruro de *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(3*R*)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-4-amina (300 mg), diisopropiletilamina (0,45 ml) y ácido metoxiacético (0,086 g) en cloruro de metileno (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió cloruro de metileno (20 ml) y la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio acuoso (2 M, 30 ml) y agua (30 ml). El producto resultante se purificó por cromatografía instantánea en columna eluyendo con metanol (4%) y cloruro de metileno (96%) para dar una espuma. Esta fue reprecipitada por agitación en éter dietílico (20 ml) para dar el producto del título como un sólido blanco (0,142 g); Espectro <sup>1</sup>H NMR: (DMSO *d*<sub>6</sub>) 2,18 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 3,30 (s, 3H)\*, 3,33 (s, 3H)\*, 3,38-3,56 (m, 1H), 3,60-3,88 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,04 (s, 2H)\*, 4,09 (s, 2H)\*, 5,28 (m, 1H)\*, 5,38 (m, 1H)\*, 7,28 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,65 (s a, 1H); Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> 461; punto de fusión 73 a 77°C.

\* señales rotaméricas

El dihidrocloruro de *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(3*R*)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-4-amina usado como material de partida se preparó como sigue:

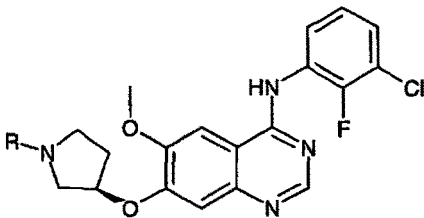
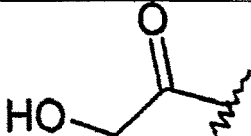
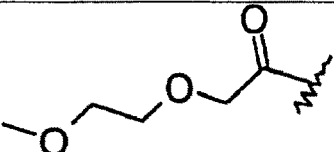
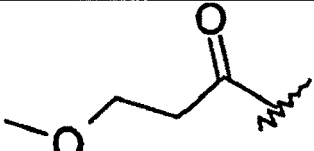
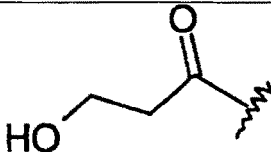
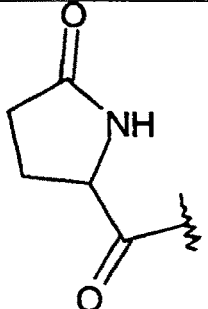

Se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (5,41 g) gota a gota a una mezcla de (3*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,39 g), 4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-ol (5,00 g, preparado como se describe en el Ejemplo 1, preparación de los materiales de partida) y trifenilfosfina (6,16 g) en cloruro de metileno (115 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía instantánea en columna eluyendo con isohexano/acetona/trietilamina (82/17/1) para proporcionar (3*R*)-3-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de una espuma amarilla (11,40 g) que contenía algo de óxido de trifenilfosfina, que se usó directamente; Espectro de Masas: (M+H)<sup>+</sup> 489.

Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (7,0 ml) a una suspensión agitada de (3*R*)-3-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (11,40 g) en acetonitrilo (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se dejó a esta temperatura durante la noche. La filtración del sólido blanco proporcionó dihidrocloruro de *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(3*S*)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-4-amina en forma de un sólido (5,66 g); Espectro <sup>1</sup>H NMR: (DMSO *d*<sub>6</sub>) 2,28 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 3,25-3,75 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 5,35 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,60 (s a, 1H), 9,90 (s a, 1H); Espectro de Masas: (M+H)<sup>+</sup> 389.

### Ejemplo 6

Mediante el uso en un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 5, se acopló dihidrocloruro de *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(3*R*)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-4-amina con el ácido carboxílico apropiado para proporcionar los compuestos mostrados en la Tabla 1:

TABLA 1

5 10		
15	<b>Nº y Nota</b>	<b>R</b>
20	[1]	
25	[2]	
30	[3]	
35	[4]	
40	[5]	
45	<p data-bbox="411 1697 502 1736"><u>Notas:</u></p> <p data-bbox="411 1747 1244 1924">En la Tabla 1  se refiere al punto de unión del grupo carbonilo de la Tabla 1 al nitrógeno en el grupo pirrolidin-3-ilo. En las siguientes notas, un * en un espectro de NMR se refiere a señales rotaméricas.</p>	
50	55	
55	60	
60	65	

## ES 2 328 696 T3

### [1] 2-[(3R)-3-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)pirrolidin-1-il]-2-oxoetanol

Tras la reacción de acoplamiento, el producto se purificó como se describe en el Ejemplo 5 para proporcionar el producto del título en forma de un sólido blanco; Espectro <sup>1</sup>H NMR: (DMSO d<sub>6</sub>) 2,18 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 3,37-3,84 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 3,98-4,10 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 5,27 (m, 1H)\*, 5,37 (m, 1H)\*, 7,29 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,67 (s a, 1H); Espectro de Masas: (M+H)<sup>+</sup> 447; punto de fusión 210 a 213°C.

### [2] N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-((3R)-1-[(2-metoxietoxi)acetil]pirrolidin-3-il)oxi)quinazolin-4-amina

Tras la reacción de acoplamiento, el producto se purificó como se describe en el Ejemplo 5 para proporcionar el producto del título en forma de un sólido blanco (0,128 g); Espectro <sup>1</sup>H NMR: (DMSO d<sub>6</sub>) 2,16 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 3,22 (s, 3H)\*, 3,29 (s, 3H)\*, 3,38-3,90 (m, 8H), 3,96 (s, 3H), 4,09 (s, 2H)\*, 4,13 (s, 2H)\*, 5,27 (m, 1H)\*, 5,36 (m, 1H)\*, 7,28 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,64 (s a, 1H); Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> 505; punto de fusión 75 a 79°C.

### [3] N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(3R)-1-(3-metoxipropanoil)pirrolidin-3-il]oxi)quinazolin-4-amina

Tras la reacción de acoplamiento, el producto se purificó como se describe en el Ejemplo 5 para proporcionar el producto del título en forma de un sólido blanco (0,099 g); Espectro <sup>1</sup>H NMR: (DMSO d<sub>6</sub>) 2,25 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 3,21 (s, 3H)\*, 3,27 (s, 3H)\*, 3,40 (m, 1H), 3,52-3,90 (m, 5H), 3,96 (s, 3H), 5,27 (m, 1H)\*, 5,33 (m, 1H)\*, 7,28 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,63 (s a, 1H); Espectro de Masas: (M+H)<sup>+</sup> 475; punto de fusión 199 a 202°C.

### [4] 3-[(3R)-3-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)pirrolidin-1-il]-3-oxopropan-1-ol

Después de la reacción de acoplamiento, el producto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna eluyendo con metanol (5%) y cloruro de metileno (95%) para proporcionar una espuma. Esta fue reprecipitada por agitación en éter dietílico (20 ml) para dar el producto del título como un sólido blanco (0,056 g); Espectro <sup>1</sup>H NMR: (DMSO d<sub>6</sub>) 2,25 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,53-3,77 (m, 5H), 3,95 (s, 3H), 4,50 (m, 1H), 5,28 (m, 1H)\*, 5,33 (m, 1H)\*, 7,28 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,69 (s a, 1H); Espectro de Masas: (M+H)<sup>+</sup> 461; punto de fusión 100 a 102°C.

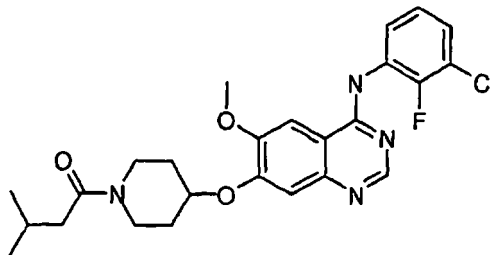
### [5] 5-[[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]carbonoil]pirrolidin-2-ona

Espectro <sup>1</sup>H NMR: (DMSO + CD<sub>3</sub>COOD): 1,64-1,89 (m, 2H); 1,89-1,99 (m, 1H); 2,04-2,23 (m, 4H); 2,31-2,43 (m, 1H); 3,32-3,54 (m, 2H); 3,73-3,86 (m, 1H); 3,89-3,98 (m, 1H); 4,03 (s, 3H); 4,94 (s a, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,41 (ddd, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,58 (ddd, 1H); 7,68 (ddd, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,92 (s, 1H); Espectro de Masas: (M+H)<sup>+</sup> 514.

## Ejemplo 7

### N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[[1-(3-metilbutanoil)piperidin-4-il]oxi]quinazolin-4-amina

#### Procedimiento (b)



Se agitó N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina (500 mg, 1,05 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (128 mg, 1,05 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml) y se añadió diisopropiletilamina (0,366 ml, 2,10 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de isovalerilo (0,160 ml, 1,31 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml). Después se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 0,5 horas. Se añadió

## ES 2 328 696 T3

agua (1,0 ml) e hidróxido potásico (0,641 ml de una disolución del 49% p/p en agua). Las capas se separaron, y la capa orgánica se diluyó con acetato de etilo (2,5 ml). Se añadió agua, seguido de ácido acético glacial (0,210 ml). La mezcla se agitó y se repartió. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto del título (416 mg, 81%) como un sólido blanco; Espectro <sup>1</sup>H NMR: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,92 (d, 6H); 1,61 (m, 2H); 2,01 (m, 3H); 2,23 (dd, 2H); 3,24 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,95 (m, 4H); 4,90 (m, 1H); 7,29 (dt, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,51 (m, 2H); 7,83 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 9,63 (s, 1H); Espectro de Masas: (M+H)<sup>+</sup> 487.

### 10 Ejemplo 8

#### *Composiciones farmacéuticas*

15 Lo que sigue ilustra formas farmacéuticas de dosificación representativas de la invención definida en la presente memoria (estando el ingrediente activo designado como "Compuesto X") que se pueden preparar para uso terapéutico o profiláctico en seres humanos:

(a)	Comprimido I	mg/comprimido
20	Compuesto X	100
	Lactosa Ph. Eur	182,75
	Croscarmelosa de sodio	12,0
25	Pasta de almidón de maíz (pasta al 5% p/v)	2,25
30	Estearato de magnesio	3,0
	(b) Inyección I	(50 mg/ml)
35	Compuesto X	5,0% p/v
	Disolución de hidróxido sódico 1 M	15,0% v/v
40	Ácido clorhídrico 0,1 M (para ajustar el pH a 7,6)	
	Polietilenglicol 400	4,5% p/v
45	Agua para inyección hasta 100%.	

50 Las composiciones anteriores se pueden preparar por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, el Comprimido I se puede preparar mezclando entre sí los componentes y comprimiendo la mezcla para formar un comprimido.

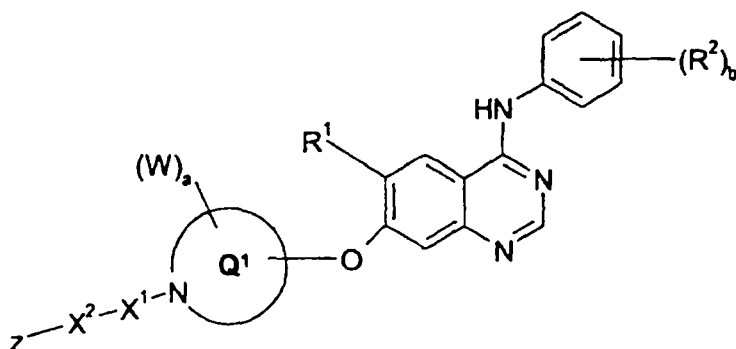
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I:



I

en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi(1-6C), ciclopropil-alcoxi(1-4C), ciclobutil-alcoxi(1-4C), ciclopentil-alcoxi(1-4C), ciclohexil-alcoxi(1-6C), tetrahidrofuranil-alcoxi(1-4C) y tetrahidropiranyl-alcoxi(1-4C),

y en la que los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquileo(2-6C) dentro de un sustituyente R<sup>1</sup> están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un átomo de O,

y en la que cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> dentro de un sustituyente R<sup>1</sup> lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes fluoro o cloro, o un sustituyente seleccionado de hidroxilo y alcoxi(1-3C);

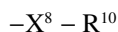
b es 1, 2 ó 3;

cada R<sup>2</sup>, que puede ser el mismo o diferente, se selecciona entre fluoro, cloro, bromo, y alquilo(2-4C);

Q<sup>1</sup> es un grupo heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5 ó 6 miembros que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno y opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y N, y cuyo anillo está enlazado al átomo de oxígeno en la Fórmula I mediante un carbono del anillo;

a es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada W, que puede ser el mismo o diferente, se selecciona entre halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, amino, formilo, mercapto, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcanilo(2-6C), alcanilo(2-6C)oxi y de un grupo de la fórmula:

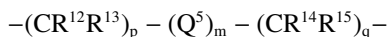


en la que X<sup>8</sup> es un enlace directo o se selecciona entre O, CO, SO<sub>2</sub> y N(R<sup>11</sup>), en donde R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquilo(1-6C), y R<sup>10</sup> es halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)amino-alquilo(1-6C) ó N,N-di-[alquil(1-6C)]amino-alquilo(1-6C);

X<sup>1</sup> se selecciona entre CO y SO<sub>2</sub>;

## ES 2 328 696 T3

X<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula:

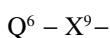


en la que m es 0 ó 1, p es 0, 1, 2, 3 ó 4 y q es 0, 1, 2, 3 ó 4,

cada uno de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan entre hidrógeno, alquilo(1-6C), amino, alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino, y Q<sup>5</sup> se selecciona entre cicloalquilenilo(3-7C) y cicloalquenilenilo(3-7C),

y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> dentro de un grupo X<sup>2</sup>, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C) o un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, amino, alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino;

Z se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)sulfonilo, alcano(1-6C)sulfonilamino, N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino y un grupo de la fórmula:



en la que X<sup>9</sup> es un enlace directo o se selecciona entre O, N(R<sup>16</sup>), SO<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>),

en la que R<sup>16</sup> es hidrógeno o alquilo(1-6C), y Q<sup>6</sup> es cicloalquilo(3-7C), cicloalquil(3-7C)-alquilo(1-4C), cicloalquenilo(3-7C), cicloalquenil(3-7C)-alquilo(1-4C), heterociclilo o heterocicliil-alquilo(1-4C),

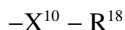
a condición de que cuando X<sup>9</sup> es un enlace directo, Q<sup>6</sup> es heterociclilo,

y a condición de que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z es heterociclilo,

y en la que los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquilenilo(2-6C) dentro de un sustituyente Z están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado entre O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>17</sup>), CO, -C=C- y -C≡C-, en donde R<sup>17</sup> es hidrógeno o alquilo(1-6C),

y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> dentro de cualquier grupo Z, distinto de un grupo CH<sub>2</sub> dentro de un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C) o un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, alqueno(2-6C), alquinilo(2-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)carbamoilo], alcanoilo(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, formilo, mercapto, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquinilo(2-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcanoilo(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi y de un grupo de la fórmula:



en la que X<sup>10</sup> es un enlace directo o se selecciona entre O, CO, SO<sub>2</sub> y N(R<sup>19</sup>), en donde R<sup>19</sup> es hidrógeno o alquilo(1-4C), y R<sup>18</sup> es halógeno-alquilo(1-4C), hidroxilo-alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C)-alquilo(1-4C), ciano-alquilo(1-4C), amino-alquilo(1-4C), N-alquil(1-4C)amino-alquilo(1-4C) y N,N-di-[alquil(1-4C)]amino-alquilo(1-4C),

y en la que cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo, con la condición de que dicho(s) sustituyente(s) oxo no está(n) en un carbono del anillo que está adyacente a un oxígeno del anillo en el grupo heterociclilo; con la condición de que:

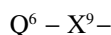
- (i) cuando el grupo 4-anilino en la Fórmula I es 4-bromo-2-fluoroanilino o 4-cloro-2-fluoroanilino, R<sup>1</sup> es hidrógeno o alcoxi(1-3C), y X<sup>1</sup> es CO, entonces a es 0 y Z se selecciona entre hidroxilo, amino, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)sulfonilo, alcano(1-6C)sulfonilamino, N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, y un grupo de fórmula Q<sup>6</sup>-X<sup>9</sup>-; y
- (ii) cuando Q<sup>1</sup> es piperidinilo, Z es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

## ES 2 328 696 T3

2. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que:

$Q^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $a$  y  $b$  son como se define en la reivindicación 1; y

$Z$  se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)sulfonilo, alcano(1-6C)sulfonilamino,  $\underline{N}$ -alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino y un grupo de la fórmula:



en la que  $X^9$  es un enlace directo o se selecciona entre O,  $N(R^{16})$ ,  $SO_2$  y  $SO_2N(R^{16})$ ,

en la que  $R^{16}$  es hidrógeno o alquilo(1-6C), y  $Q^6$  es cicloalquilo(3-7C), cicloalquil(3-7C)-alquilo(1-4C), cicloalqueno(3-7C), cicloalqueno(3-7C)-alquilo(1-4C), heterociclilo o heterociclilo-alquilo(1-4C),

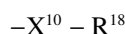
a condición de que cuando  $X^9$  es un enlace directo,  $Q^6$  es heterociclilo,

y a condición de que cuando  $m$ ,  $p$  y  $q$  son todos 0, entonces  $Z$  es heterociclilo,

y en la que los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquilenilo(2-6C) dentro de un sustituyente  $Z$  están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado entre O, S, SO,  $SO_2$ ,  $N(R^{17})$ , CO,  $-C=C-$  y  $-C\equiv C-$ , en donde  $R^{17}$  es hidrógeno o alquilo(1-6C),

y en donde cualquier grupo  $CH_2$  o  $CH_3$  dentro de cualquier grupo  $Z$ , distinto de un grupo  $CH_2$  dentro de un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  o  $CH_3$  uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C) o un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, ciano, amino, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, alqueno(2-6C), alqueno(2-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfino, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino,  $\underline{N}$ -alquil(1-6C)carbamoilo,  $\underline{N,N}$ -di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), alcanoilo(2-6C)oxi, alcanoilo(2-6C)amino,  $\underline{N}$ -alquil(1-6C)-alcanoilo(2-6C)amino,  $\underline{N}$ -alquil(1-6C)sulfamoilo,  $\underline{N,N}$ -di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y  $\underline{N}$ -alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente  $Z$  lleva opcionalmente uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, formilo, mercapto, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alqueno(2-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfino, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcanoilo(2-6C), alcanoilo(2-6C)oxi y de un grupo de la fórmula:



en la que  $X^{10}$  es un enlace directo o se selecciona entre O, CO,  $SO_2$  y  $N(R^{19})$ , en donde  $R^{19}$  es hidrógeno o alquilo(1-4C), y  $R^{18}$  es halógeno-alquilo(1-4C), hidroxilo-alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C)-alquilo(1-4C), ciano-alquilo(1-4C), amino-alquilo(1-4C),  $\underline{N}$ -alquil(1-4C)amino-alquilo(1-4C) y  $\underline{N,N}$ -di-[alquil(1-4C)]amino-alquilo(1-4C); con la condición de que:

- (i) cuando el grupo 4-anilino en la Fórmula I es 4-bromo-2-fluoroanilino o 4-cloro-2-fluoroanilino,  $R^1$  es hidrógeno o alcoxi(1-3C), y  $X^1$  es CO, entonces  $a$  es 0 y  $Z$  se selecciona entre hidroxilo, amino, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)sulfonilo, alcano(1-6C)sulfonilamino,  $\underline{N}$ -alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, y un grupo de fórmula  $Q^6-X^9-$ ; y
- (ii) cuando  $Q^1$  es piperidinilo,  $Z$  es hidrógeno.

3. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde  $R^1$  se selecciona entre alcoxi(1-4C), hidroxilo-alcoxi(2-4C) y alcoxi(1-3C)-alcoxi(2-3C).

4. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde  $R^1$  es alcoxi(1-3C).

5. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 4, en el que  $R^1$  es metoxi.

## ES 2 328 696 T3

6. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes

en la que:

b es 1 ó 2, y un R<sup>2</sup> está en la posición meta (3) en el grupo anilino en la Fórmula I y es cloro o bromo.

7. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el grupo anilino en la posición 4 del anillo de quinazolina en la Fórmula I se selecciona entre 3-cloro-2-bromoanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-etinilanilino y 3-bromoanilino.

8. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes

en la que:

X<sup>2</sup> se selecciona de un grupo de la fórmula -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -(CHR<sup>12a</sup>)-, -(CHR<sup>12a</sup>CH<sub>2</sub>)-, -(C(R<sup>12a</sup>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>C(R<sup>12a</sup>)<sub>2</sub>)- y -(CH<sub>2</sub>CHR<sup>12b</sup>)-,

en las que cada R<sup>12a</sup>, que puede ser el mismo o diferente, es alquilo(1-4C).

9. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes

en la que:

Q<sup>1</sup> es azetidín-3-ilo;

a es 0 ó 1; y

W es alquilo(1-3C).

10. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes

en la que:

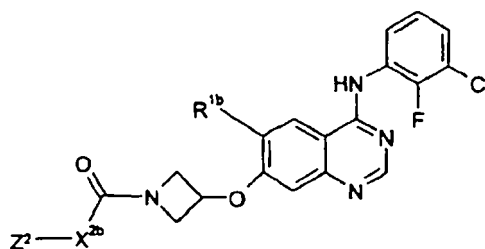
Z se selecciona entre hidroxilo, alcoxi(1-4C), hidroxilo-alcoxi(2-4C) y alcoxi(1-4C)-alcoxi(2-4C), y la suma de m+p+q es al menos 1.

11. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X<sup>1</sup> es CO.

12. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes

en la que el grupo Z-X<sup>2</sup>-X<sup>1</sup> se selecciona entre hidroxilo-alcanoilo(2-4C) y alcoxi(1-4C)-alcanoilo(2-4C).

13. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1 de la Fórmula Ib:



Ib

en la que:

R<sup>1b</sup> se selecciona entre metoxi, etoxi, 2-hidroxietoxi, 2-fluoroetoxi, 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi;

## ES 2 328 696 T3

$X^{2b}$  se selecciona de un grupo de fórmula  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CHR}^{12})-$ ,  $(\text{CHR}^{12}\text{CH}_2)-$ , y  $-(\text{CH}_2\text{CHR}^{12})-$  en las que  $R^{12}$  se selecciona entre alquilo(1-3C), hidroxi-alquilo(1-3C) y alcoxi(1-3C)-alquilo(1-3C); y  $Z^2$  se selecciona entre hidroxi, alcoxi(1-3C), hidroxi-alcoxi(2-3C) y alcoxi(1-3C)-alcoxi(2-3C).

14. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 13 de la Fórmula Ib en el que:

$R^{1b}$  es alcoxi(1-3C).

15. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 14 de la Fórmula Ib en el que:

$R^{1b}$  es metoxi.

16. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que:

$R^1$  es alcoxi(1-4C);

b es 1 ó 2;

cada  $R^2$ , que puede ser el mismo o diferente, se selecciona entre fluoro, cloro, bromo y etinilo;

$Q^1$  es azetidin-3-ilo;

a es 0;

W es alquilo(1-3C);

$X^1$  es CO;

$X^2$  se selecciona de un grupo de la fórmula  $-(\text{CHR}^{12a})-$ ,  $-(\text{CHR}^{12a}\text{CH}_2)-$  y  $-(\text{CH}_2\text{CHR}^{12a})-$ ,

en las que  $R^{12a}$  es alquilo(1-4C);

Z se selecciona entre hidroxi y alcoxi(1-4C), o

$Z-X^2$  se selecciona entre tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azetidino, pirrolidino, piperidino y morfolino, que está enlazado a  $X^1$  por un átomo de carbono del anillo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo dentro de Z lleva opcionalmente uno o dos sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre fluoro, cloro, hidroxi, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C) y alcanilo(2-4C).

17. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I según la reivindicación 1, seleccionado entre:

7-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-*N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxiquinazolin-4-amina;

*N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]oxi]quinazolin-4-amina;

(2*S*)-1-[3-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)azetidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol;

(2*R*)-1-[3-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)azetidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol;

*N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(3*R*)-1-(metoxiacetil)pirrolidin-3-il]oxi]quinazolin-4-amina;

2-[(3*R*)-3-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)pirrolidin-1-il]-2-oxoetanol;

*N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(3*R*)-1-[(2-metoxietoxi)acetil]pirrolidin-3-il]oxi]quinazolin-4-amina;

*N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(3*R*)-1-(3-metoxipropanoil)pirrolidin-3-il]oxi]quinazolin-4-amina;

3-[(3*R*)-3-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)pirrolidin-1-il]-3-oxopropan-1-ol; y

5-[[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]carbonoil]pirrolidin-2-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

## ES 2 328 696 T3

18. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para el uso como un medicamento.

21. El uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la fabricación de un medicamento para el uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

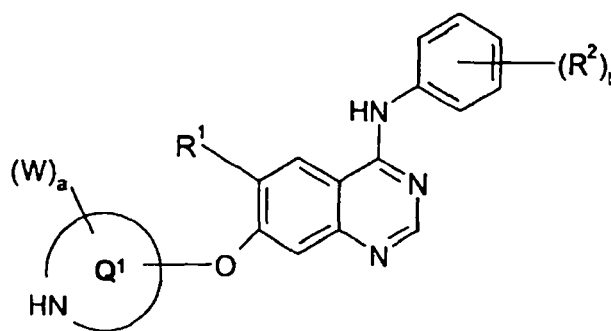
22. El uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la fabricación de un medicamento para el uso en la prevención o el tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina cinasas EGFR, que están implicadas en las etapas de transducción de señales que conducen a la proliferación de células tumorales.

23. El uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la fabricación de un medicamento para el uso en la provisión de un efecto inhibitorio selectivo de tirosina cinasas EGFR en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

24. El uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

25. Un procedimiento para la preparación de un derivado de quinazolina de la Fórmula I como se define en la reivindicación 1, que comprende:

Procedimiento (a): para la preparación de compuestos de la Fórmula I en los que  $X^1$  es CO, el acoplamiento de una quinazolina de la fórmula II o una sal de la misma:



**II**

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ , W, a, b y  $Q^1$  son como se define en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si fuera necesario, con un ácido de la fórmula III, o un derivado reactivo del mismo:



en donde Z,  $X^1$  y  $X^2$  son como se define en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si fuera necesario; o

# ES 2 328 696 T3

Procedimiento (b) la reacción de una quinazolina de la fórmula II o una sal de la misma, como se define en relación al Procedimiento (a), con un compuesto de la fórmula IV:



5

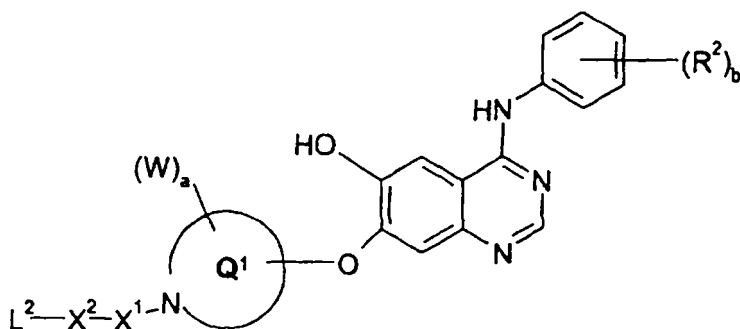
en la que  $L^1$  es un grupo desplazable y  $Z$ ,  $X^1$  y  $X^2$  son como se define en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si fuera necesario; o

10 Procedimiento (c) para la preparación de los derivados de quinazolina de la Fórmula I en los que  $Z$  está enlazado a  $X^2$  por nitrógeno, la reacción de un compuesto de la fórmula V:

15

20

25



30

V

35 en la que  $L^2$  es un grupo desplazable y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $a$ ,  $b$  y  $Q^1$  son como se define en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si fuera necesario, con un compuesto de la fórmula ZH, en la que  $Z$  es como se define anteriormente en la presente memoria, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si fuera necesario; o

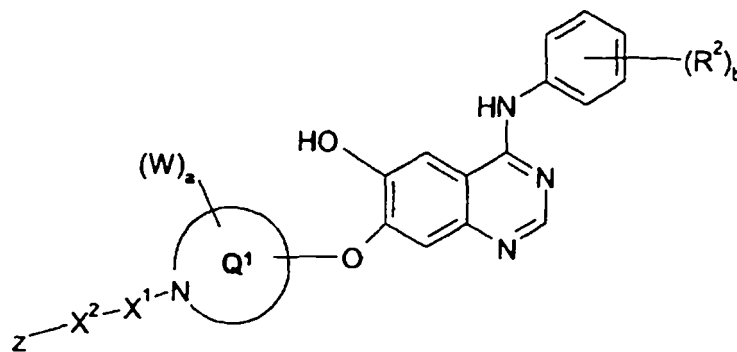
40 Procedimiento (d) para la preparación de los derivados de quinazolina que llevan un grupo mono- o di-alquil(1-6C)amino, la aminación reductora del correspondiente derivado de quinazolina de la Fórmula I que contiene un grupo N-H usando formaldehído o un alcanol(2-6C)aldehído; o

45 Procedimiento (e) para la producción de los derivados de quinazolina de la Fórmula I en la que  $R^1$  es hidroxilo, la escisión de un derivado de quinazolina de la Fórmula I en la que  $R^1$  es un grupo alcoxi(1-6C); o

50 Procedimiento (f) para la producción de los derivados de quinazolina de la Fórmula I en la que  $R^1$  está enlazado al anillo de quinazolina por un átomo de oxígeno, acoplado un compuesto de la Fórmula VI:

55

60



65

VI

en la que  $R^2$ ,  $W$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Z$ ,  $a$ ,  $b$  y  $Q^1$  son como se definen en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si fuera necesario, con un compuesto de la fórmula  $R'^1OH$ , en la que el grupo  $R'^1O$  es uno de los grupos

## ES 2 328 696 T3

enlazados por oxígeno como se define para R<sup>1</sup> en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si fuera necesario; y después de esto, si fuera necesario (en cualquier orden):

- (i) convertir un derivado de quinazolina de la Fórmula I en otro derivado de quinazolina de la Fórmula I;
- (ii) retirar cualquier grupo protector que esté presente por medios convencionales; y
- (iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del derivado de quinazolina de la Fórmula I.

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65