

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 018 143**

51 Int. Cl.:

C07D 239/90 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2020** **PCT/EP2020/084969**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2021** **WO21116050**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2020** **E 20817376 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2025** **EP 4073044**

54 Título: **Nuevos inhibidores de BRAF como rompedores de la paradoja**

30 Prioridad:

10.12.2019 EP 19214867

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.05.2025

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.00%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

DOLENTE, COSIMO;
HEWINGS, DAVID STEPHEN;
HUNZIKER, DANIEL;
KRUMMENACHER, DANIELA;
PETTAZZONI, PIERGIORGIO FRANCESCO
TOMMASO y
WICHMANN, JUERGEN

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 3 018 143 T3

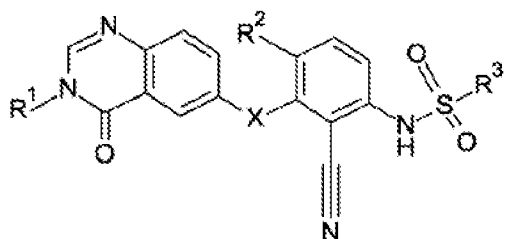
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevos inhibidores de BRAF como rompedores de la paradoja

5 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es un inhibidor de BRAF y tiene propiedades rompedoras de la paradoja, su fabricación, composiciones farmacéuticas que lo contienen y su uso como sustancia terapéuticamente activa.

10 La presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula (I)



(I)

R¹ es alquilo C₁₋₆;

15 X se selecciona de

i) -NH- y

ii) -O-;

20 R² se selecciona de

iii) H,

25 iv) ciano y

v) halógeno;

R³ se selecciona de

30 vi) NR⁴R⁵ y

vii) CHR⁶R⁷;

35 R⁴ se selecciona de

viii) alquilo C₁₋₆,

ix) cicloalquilo C₃₋₈ y

40 x) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

R⁵ se selecciona de

45 xi) alquilo C₁₋₆,

xii) cicloalquilo C₃₋₈ y

xiii) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

50 o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con R⁸; en la que el heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo;

R⁶ se selecciona de

55 xiv) alquilo C₁₋₆,

xv) cicloalquilo C₃₋₈ y

xvi) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

5 R⁷ se selecciona de

xvii) alquilo C₁₋₆,

xviii) cicloalquilo C₃₋₈ y

10

xix) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

o R⁶ y R⁷ conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con R⁸; y

15

R⁸ es halógeno;

con la condición de que se excluya N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La clase de serina-treonina cinasas de fibrosarcoma de crecimiento acelerado (RAF) comprende tres miembros (ARAF, BRAF, RAF1) que componen el primer nodo de la vía de señalización de la MAP cinasa. A pesar de la aparente redundancia de las tres isoformas de RAF en la propagación de la señalización a través de la fosforilación de MEK1 y 2, las mutaciones activadoras oncogénicas frecuentes se encuentran comúnmente solo para BRAF. En particular, la sustitución de V600 con ácido glutámico o lisina hace que la cinasa esté altamente activada con la consecuente hiperestimulación de la vía MAPK, independientemente de estimulaciones externas (Cell. 18 de junio de 2015; 161(7): 1681-1696).

30

BRAF mutante es un iniciador oncogénico dirigible y hasta ahora han llegado al mercado tres inhibidores de BRAF (vemurafenib, dabrafenib y encorafenib) que demuestran eficacia en el melanoma positivo para BRAFV600E. Sin embargo, la rápida adquisición de resistencia a fármacos se observa casi unánimemente y la duración de los beneficios terapéuticos para el tratamiento dirigido sigue siendo limitada.

35

Además, los inhibidores de BRAF desarrollados revelaron una capacidad inesperada y "paradójica" para reprimir la señalización de MAPK en tumores iniciados por BRAFV600E mientras que los mismos inhibidores presentaron actividades estimuladoras de MAPK en modelos naturales (WT) de BRAF (N Engl J Med 2012; 366:271-273; y British Journal of Cancer, volumen 111, páginas 640-645 (2014)).

40

Los estudios mecanicistas sobre la paradoja de RAF aclararon después que BRAFV600E oncogénico fosforila MEK 1/2 en su forma citosólica monomérica, mientras que la activación de RAF1 y BRAF WT requiere una etapa compleja de acontecimientos que incluyen translocación de membrana celular y homo y/o heterodimerización promovida por RAS activado (KRAS, NRAS, HRAS) (Nature Reviews Cancer, volumen 14, páginas 455-467 (2014)).

45

La unión de inhibidores como vemurafenib, dabrafenib o encorafenib a un protómero de RAF1 o BRAF WT induce rápidamente homo y/o heterodimerización de RAF y la asociación a la membrana del dímero de RAF recién formado. En la conformación dimérica, un protómero de RAF induce alostéricamente cambios conformacionales del segundo, dando como resultado un estado activo de la cinasa y, lo más importante, una conformación desfavorable para la unión del inhibidor. El dímero inducido por tratamiento con fármaco, como resultado, promueve la fosforilación de MEK por la catálisis operada por el protómero no unido con hiperactivación de la vía.

50

La paradoja de RAF da como resultado dos consecuencias clínicamente pertinentes: 1) crecimiento acelerado de tumores secundarios tras monoterapia con BRAFi (principalmente queratoacantoma y carcinomas de células escamosas) (N Engl J Med 2012; 366:271-273) y 2) la adquisición de resistencia a fármacos en el contexto de monoterapia con BRAFi así como en combinaciones de BRAFi+MEKi presenta activación de señalización de RAF mediada por dímero por acontecimientos iniciados genéticamente que incluyen mutaciones de RAS, amplificaciones de BRAF, expresión de variantes de empalme de BRAF de acción dimérica (Nature Reviews Cancer volumen 14, páginas 455-467 (2014)).

60

La presente invención se refiere al sorprendente hallazgo de que el inhibidor de BRAF de fórmula (I) muestra una activación paradójica considerablemente menor de la vía de señalización MAPK mientras conserva una alta potencia. Este compuesto también se puede denominar rompedor de la paradoja ("*paradox breaker*") o rompedor de la paradoja de RAF, en comparación con compuestos inductores de la paradoja de RAF (y que se podrían denominar inductores de la paradoja o inductores de la paradoja de RAF).

65

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales se pueden preparar por adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliimina y similares.

El término "grupo protector" (PG) indica un grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de modo que se pueda llevar a cabo selectivamente una reacción química en otro sitio reactivo desprotegido en el sentido convencionalmente asociado con él en química de síntesis. Los grupos protectores se pueden retirar en el momento apropiado. Los grupos protectores ejemplares son grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxi o grupos protectores de hidroxilo. Los grupos protectores particulares son los grupos *terc*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores particulares son los grupos *terc*-butoxicarbonilo (Boc) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es el grupo *terc*-butoxicarbonilo (Boc).

La abreviatura uM quiere decir micromolar y es equivalente al símbolo μM .

La abreviatura μl quiere decir microlitro y es equivalente al símbolo μl .

La abreviatura μg quiere decir microgramo y es equivalente al símbolo μg .

El compuesto de fórmula (I) puede contener varios centros asimétricos y puede estar presente en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisómeros o mezclas de racematos diastereoisómeros.

De acuerdo con la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener la configuración "R" o "S".

También es un modo de realización de la presente invención el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables, en particular el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que

R^1 es alquilo C_{1-6} ;

X se selecciona de

i) $-\text{NH}-$ y

ii) $-\text{O}-$;

R^2 se selecciona de

i) H y

ii) halógeno;

R^3 se selecciona de

iii) NR^4R^5 y

iv) CHR^6R^7 ;

R^4 se selecciona de

- vi) alquilo C₁₋₆,
- vii) cicloalquilo C₃₋₈ y
- 5 viii) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;
- R⁵ se selecciona de
- 10 ix) alquilo C₁₋₆,
- x) cicloalquilo C₃₋₈ y
- 15 xi) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;
- o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con R⁸; en la que el heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo;
- R⁶ se selecciona de
- 20 xii) alquilo C₁₋₆,
- xiii) cicloalquilo C₃₋₈ y
- 25 xiv) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;
- R⁷ se selecciona de
- 30 xv) alquilo C₁₋₆,
- xvi) cicloalquilo C₃₋₈ y
- xvii) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;
- 35 o R⁶ y R⁷ conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo o uno ciclohexilo opcionalmente sustituido con R⁸;
- R⁸ es halógeno;
- 40 con la condición de que se excluya (3R)-N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que
- R¹ es metilo;
- 50 X se selecciona de
- i) -NH- y
- 55 ii) -O-;
- R² se selecciona de
- iii) H,
- 60 iv) cloro y
- v) fluoro;
- R³ se selecciona de
- 65 vi) NR⁴R⁵ y

vii) CHR^6R^7 ;

R^4 se selecciona de

viii) metilo,

ix) etilo,

x) propilo,

xi) ciclopropilo y

xii) ciclopropilmetilo;

R^5 se selecciona de

xiii) metilo,

xiv) etilo,

xv) propilo,

xvi) ciclopropilo y

xvii) ciclopropilmetilo;

o R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con R^8 ; en la que el heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo;

R^6 se selecciona de

xviii) metilo,

xix) etilo,

xx) propilo,

xxi) ciclopropilo y

xxii) ciclopropilmetilo;

R^7 se selecciona de

xxiii) metilo,

xxiv) etilo,

xxv) propilo,

xxvi) ciclopropilo y

xxvii) ciclopropilmetilo;

o R^6 y R^7 conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo o uno ciclohexilo opcionalmente sustituido con R^8 ;

R^8 es fluoro;

con la condición de que se excluya (3R)-N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que

R¹ es metilo;

X se selecciona de

i) -NH- y

ii) -O-;

R² se selecciona de

iii) H,

iv) cloro y

v) fluoro,

R³ se selecciona de

vi) NR⁴R⁵ y

vii) CHR⁶R⁷;

R⁴ es metilo;

R⁵ es etilo;

o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con R⁸;

R⁶ es metilo;

R⁷ es etilo;

o R⁶ y R⁷ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo ciclopentilo o uno ciclohexilo;

R⁸ es fluoro;

con la condición de que se excluya (3R)-N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ es alquilo C₁₋₆.

Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ es metilo.

Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R² se selecciona de

i) H,

ii) cloro y

iii) fluoro.

Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R² se selecciona de H y cloro.

Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R³ es NR⁴R⁵.

Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula

(I) como se describe en el presente documento, en la que R^3 es CHR^6R^7 .

Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^4 es metilo.

5 Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^5 es etilo.

10 Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con R^8 , en el que el heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo.

15 Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con R^8 .

20 Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo no sustituido, en el que el heterocicloalquilo es pirrolidinilo.

Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de

- 25 i) metilo,
ii) etilo,
30 iii) propilo,
iv) ciclopropilo y
v) ciclopropilmetilo.

35 Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^6 es metilo.

Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^7 es etilo.

40 Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^6 y R^7 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo ciclopentilo o uno ciclohexilo opcionalmente sustituido con R^8 .

45 Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^6 y R^7 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo ciclopentilo o uno ciclohexilo.

50 Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^8 es fluoro.

Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que el compuesto se selecciona de

- 55 6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]-6-fluoro-fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;
6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;
(3R)-N-[4-cloro-2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida;
60 N-[4-cloro-2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;
6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;
65 N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

- (3R)-N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida;
N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclopentanosulfonamida;
5 N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclohexanosulfonamida;
N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]butano-2-sulfonamida;
6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilino]-3-metil-4-oxo-quinazolina;
10 (3R)-N-[2-ciano-3-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida;
6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilino]-3-metil-4-oxo-quinazolina;
15 N-[4-cloro-2-ciano-3-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;
N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;
N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclopentanosulfonamida; y
20 6-[2-ciano-3-(dimetilsulfamoilamino)-6-fluoro-fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que el compuesto se selecciona de
- 6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]-6-fluoro-fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;
30 6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;
N-[4-cloro-2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;
6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;
35 N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;
N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclopentanosulfonamida;
40 N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclohexanosulfonamida;
N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]butano-2-sulfonamida;
6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilino]-3-metil-4-oxo-quinazolina;
45 6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilino]-3-metil-4-oxo-quinazolina;
N-[4-cloro-2-ciano-3-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;
50 N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;
N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclopentanosulfonamida; y
6-[2-ciano-3-(dimetilsulfamoilamino)-6-fluoro-fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;
55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Un modo de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que el compuesto se selecciona de
- 60 6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;
N-[4-cloro-2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;
65 6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclopentanosulfonamida;

5 N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclohexanosulfonamida;

N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]butano-2-sulfonamida;

10 6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilino]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilino]-3-metil-4-oxo-quinazolina; y

N-[4-cloro-2-ciano-3-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "alquilo C₁₋₆", solo o en combinación, indica un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo y pentilo. Los grupos alquilo C₁₋₆ particulares son metilo, etilo, propilo y n-butilo. Los grupos alquilo C₁₋₆ más particulares son metilo, etilo y propilo.

25 El término "cicloalquilo C₃₋₈", solo o en combinación, indica un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono de anillo. Bicíclico quiere decir un sistema de anillo que consiste en dos carbociclos saturados que tienen uno o dos anillo de carbono en común. Los ejemplos de cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los grupos cicloalquilo monocíclico particulares son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

30 El término "cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆", solo o en combinación, indica un grupo -alquilo C₁₋₆ en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₆ se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo C₃₋₈. Los ejemplos de cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilbutilo, ciclobutilpropilo, 2-ciclopropilbutilo, ciclopentilbutilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, biciclo[4.1.0]heptanilmetilo, biciclo[4.1.0]heptaniletilo, biciclo[2.2.2]octanilmetilo y biciclo[2.2.2]octaniletilo. Un ejemplo particular de cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ es ciclopropilmetilo.

35 El término "halógeno" y "halo", solo o en combinación, se usan de manera intercambiable en el presente documento e indican fluro, cloro, bromo o yodo. Los ejemplos particulares de halógeno son cloro y fluro. Un halógeno particular es fluro.

40 El término "heterocicloalquilo" indica un sistema de anillo mono o bicíclico saturado o parcialmente insaturado monovalente de 4 a 9 átomos de anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S, siendo los restantes átomos de anillo carbono. Bicíclico quiere decir que consiste en dos ciclos que tienen uno o dos átomos de anillo en común. Los ejemplos para heterocicloalquilo saturado monocíclico son 4,5-dihidro-oxazolilo, oxetanilo, acetidinilo, pirrolidinilo, 2-oxo-pirrolidin-3-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperacinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, acepanilo, diacepanilo, homopiperacinilo u oxacepanilo. Los ejemplos para heterocicloalquilo saturado bicíclico son oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, oxaespiro[3.3]heptanilo, 8-aza-bicyclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octilo, 9-aza-bicyclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonilo o 3-tia-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonilo. Los ejemplos para heterocicloalquilo parcialmente insaturado son dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidro-oxazolilo, tetrahidro-piridinilo o dihidropiranilo. Heterocicloalquilo particular son pirrolidinilo y piperidinilo.

Los procedimientos para la fabricación del compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento también son un objetivo de la invención.

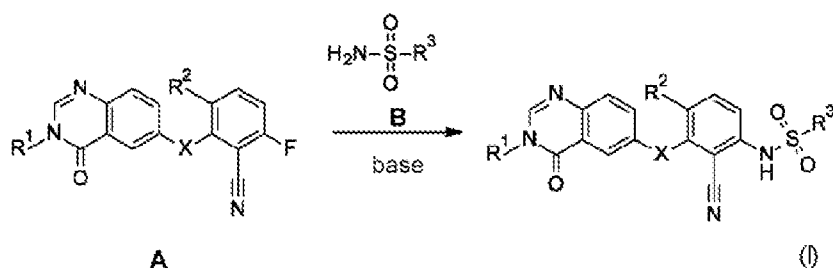
55 La preparación del compuesto de fórmula (I) de la presente invención se puede llevar a cabo en vías sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en el siguiente esquema general. Las habilidades requeridas para llevar a cabo las reacciones y purificaciones de los productos resultantes son conocidas para los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen el significado dado en el presente documento, a menos que se indique lo contrario.

60 Con más detalle, el compuesto de fórmula (I) se puede fabricar por los procedimientos dados a continuación, por los procedimientos dados en los ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas para un experto en la técnica. La secuencia de reacciones no se limita a la presentada en el esquema 1; sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su respectiva reactividad, se puede alterar libremente la secuencia de etapas de reacción. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar por procedimientos análogos a los procedimientos

dados a continuación, por los procedimientos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o por procedimientos conocidos en la técnica.

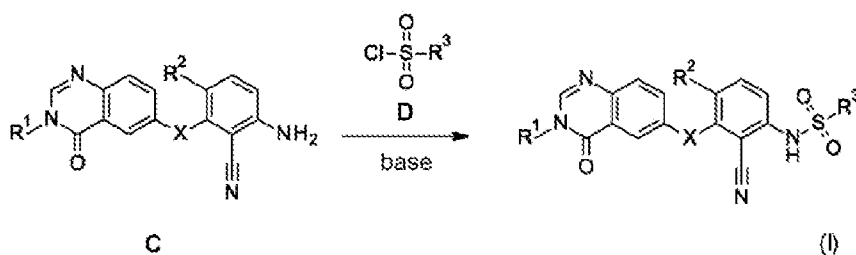
Síntesis general de compuestos

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por la reacción de fluoruros de arilo de fórmula **A** con sulfonamidas o sulfamidas **B** en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 o NaH en un disolvente tal como DMF o NMP (esquema 1).



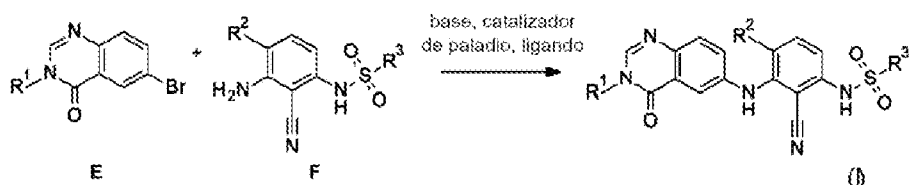
Esquema 1.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar adicionalmente por la reacción de anilinas **C** con cloruros de sulfonilo o cloruros de sulfamoylo **D** en presencia de una base tal como piridina en un disolvente tal como DCM (esquema 2).



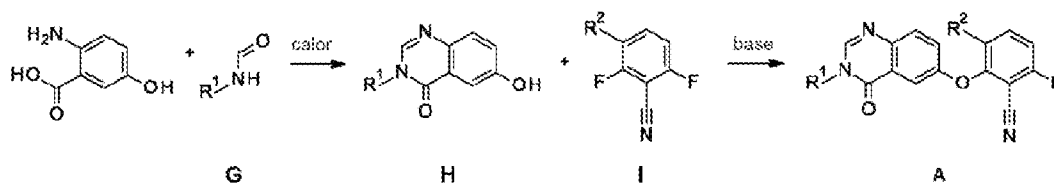
Esquema 2.

Los compuestos de fórmula (I) cuando X = NH se pueden preparar adicionalmente por la reacción de bromuros **E** con anilinas **F** en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 , un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) y un ligando tal como BippyPhos en un disolvente tal como dioxano (esquema 3).



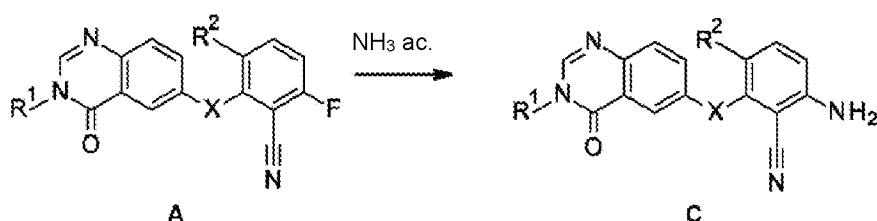
Esquema 3.

Los intermedios **A** donde X = O se pueden preparar condensando ácido 2-amino-5-hidroxibenzoico y *N*-alquilformamidas **G**, por ejemplo, calentando en ausencia de disolvente, para dar 6-hidroxi-quinazolin-4-onas **H**, que pueden reaccionar con fluorobenzonitrilos **I** en presencia de una base tal como NaH o Cs_2CO_3 en un disolvente tal como DMF o NMP (esquema 4).



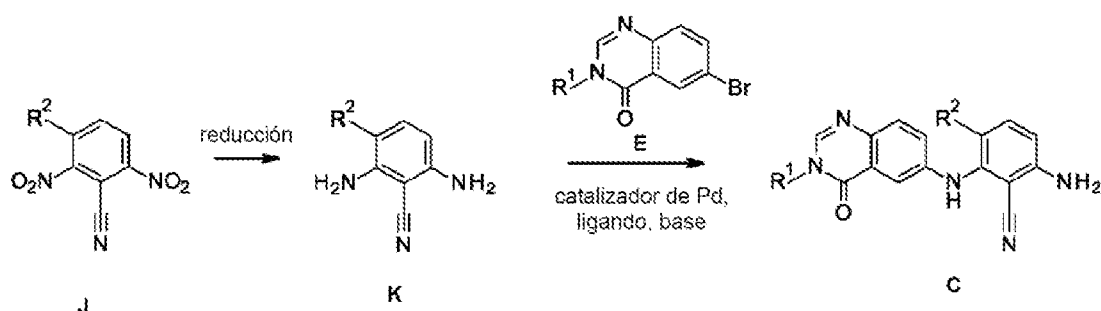
Esquema 4.

Los intermedios **C** se pueden preparar por la reacción de los intermedios **A** con amoníaco acuoso en un disolvente tal como 2-propanol (esquema 5).



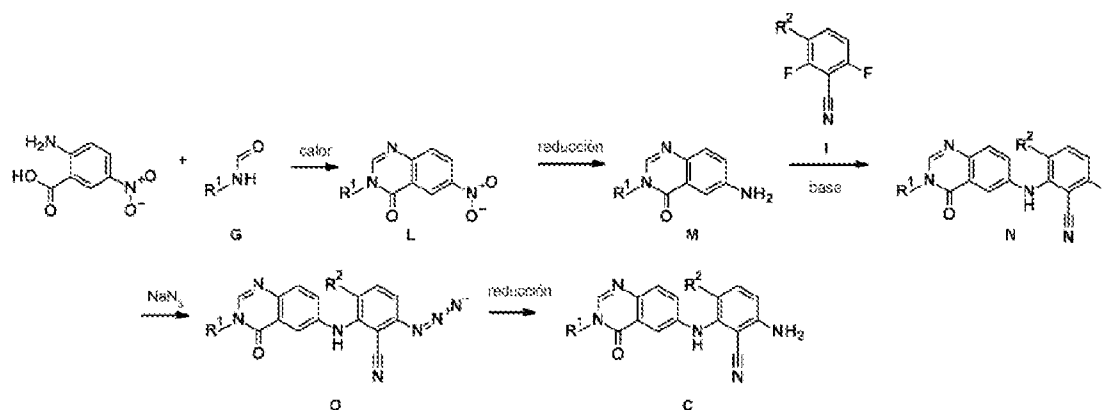
Esquema 5.

Los intermedios **C** donde X = NH se pueden preparar por la reacción de 2,6-dinitrobenzonitrilos **J** con un agente reductor tal como hierro en HCl acuoso en un disolvente tal como una mezcla de metanol y dioxano, para dar 2,6-diaminobenzonitrilos **K**. La reacción posterior con 6-bromoquinazolin-4-onas **E** en presencia de un catalizador tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), un ligando tal como BippyPhos y una base tal como Cs₂CO₃, en un disolvente tal como dioxano da los intermedios **C** (esquema 6).



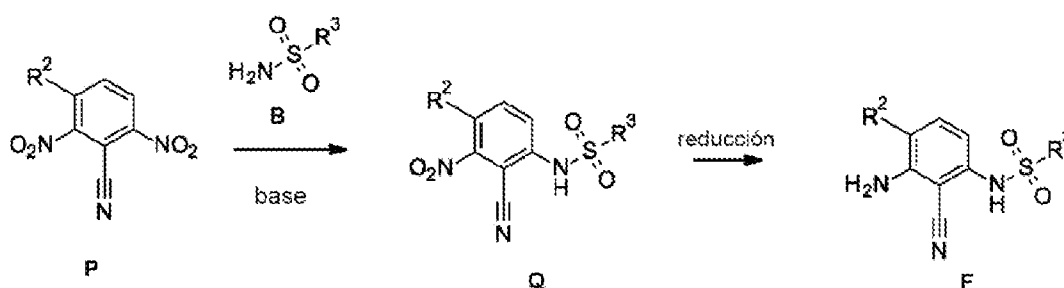
Esquema 6.

Los intermedios **C** donde X = NH también se pueden preparar como se muestra en el esquema 7. El ácido 2-amino-6-nitrobenzoico y una *N*-alquilformamida **G** se condensan para formar 6-nitroquinazolin-4-onas **L**, por ejemplo, calentando en ausencia de un disolvente, que a continuación se reduce a la 6-aminoquinazolin-4-ona **M**, por ejemplo, usando hidrógeno y un catalizador (tal como paladio sobre carbono) en un disolvente tal como una mezcla de metanol y ácido acético. La reacción con fluorobenzonitrilos **I** en presencia de una base tal como *tert*-butóxido de potasio en un disolvente tal como DMSO da los intermedios **N**. La reacción con una sal de ácido tal como NaN₃ en un disolvente tal como DMF da las ácidas **O**, que se pueden reducir a la amina **C** (por ejemplo, usando el procedimiento descrito en Pei y Wickham, *Tetrahedron Lett.* (1993), 34, 7509-7512).



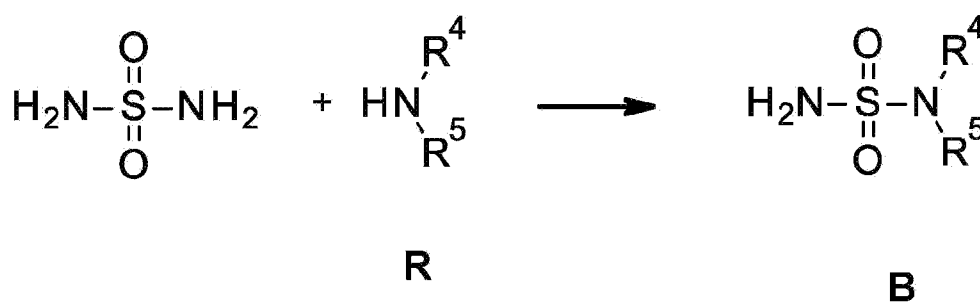
Esquema 7.

5 Los intermedios **F** se pueden preparar por tratamiento de 2,6-dinitrobenzonitrilo **P** con sulfonamidas o sulfamidas **B** en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 en un disolvente tal como DMF. Los compuestos nitro resultantes **Q** se pueden reducir, por ejemplo, por hidrogenación con un catalizador tal como $\text{Pd}(\text{OH})_2$ en un disolvente tal como una mezcla de metanol y THF (esquema 8).



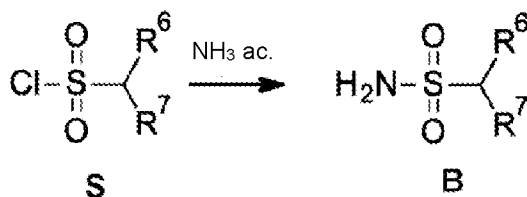
Esquema 8.

10 Los intermedios **B**, donde R^3 es del tipo NR^4R^5 (es decir, sulfamidas), cuando no están disponibles comercialmente, se pueden preparar a partir de la reacción de diamida sulfúrica con una amina **R** en dioxano, en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina (esquema 9).



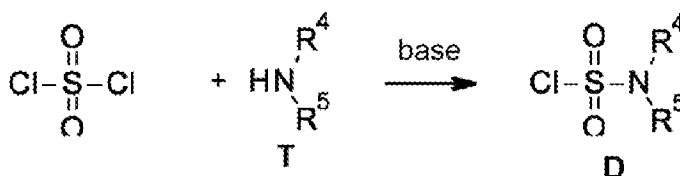
Esquema 9.

15 Los intermedios **B**, donde R^3 es del tipo CHR^6R^7 (es decir, sulfonamidas), cuando no están disponibles comercialmente, se pueden preparar a partir de los correspondientes cloruros de sulfonilo **S** por reacción con amoníaco acuoso (esquema 10).



Esquema 10.

Los intermedios **D**, donde R^3 es del tipo NR^4R^5 (es decir, cloruros de sulfamoilo), cuando no están disponibles comercialmente, se pueden preparar a partir de una amina secundaria **T** y dicloruro de sulfurilo en presencia de una base tal como DIPEA en un disolvente tal como DCM (esquema 11).



Esquema 11.

Se apreciará que el compuesto de fórmula (I) en la presente invención se puede derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que se pueden convertir de nuevo en el compuesto original *in vivo*.

La invención también se refiere en particular a:

un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como sustancia terapéuticamente activa;

una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo terapéuticamente inerte;

un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o profilaxis del cáncer;

un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o profilaxis de cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer cerebral, melanoma o carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM).

Un determinado modo de realización de la invención se refiere al compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer, en particular cánceres iniciados por BRAF mutante, más en particular cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer cerebral, melanoma o CPNM.

Un determinado modo de realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un determinado modo de realización de la invención se refiere al compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como medicamento en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un paciente con cáncer iniciado por BRAF mutante, en particular más en particular cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer cerebral, melanoma o CPNM que comprende determinar el estado de mutación de BRAF en dicho paciente y a continuación administrar el compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho paciente.

Además, la invención incluye todos los sustituyentes en su correspondiente forma deuterada, cuando sea aplicable, del compuesto de fórmula (I).

Un determinado modo de realización de la invención se refiere al compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos un sustituyente

comprende al menos un radioisótopo. Los ejemplos particulares de radioisótopos son ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C y ^{18}F .

Además, la invención incluye todos los isómeros ópticos, es decir, diastereoisómeros, mezclas diastereoméricas, mezclas racémicas, todos sus correspondientes enantiómeros y/o tautómeros, así como sus solvatos, cuando corresponda, del compuesto de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (I) puede contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto se puede presentar como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de dichos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados se incluyan dentro de la presente invención. La presente invención pretende englobar todas de dichas formas isómeras de estos compuestos. Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden lograr como es conocido en la técnica por la modificación apropiada de la metodología divulgada en el presente documento. Su estereoquímica absoluta se puede determinar por la cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos se pueden separar de modo que se aíslan los enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo por procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales por procedimientos estándar, tales como cristalización fraccionada o cromatografía.

En los modos de realización, donde se proporcionan enantiómeros ópticamente puros, enantiómero ópticamente puro quiere decir que el compuesto contiene > 90 % del isómero deseado en peso, en particular > 95 % del isómero deseado en peso, o más en particular > 99 % del isómero deseado en peso, dicho porcentaje en peso basado en el peso total del/de los isómero(s) del compuesto. Se pueden preparar compuestos quiralmente puros o quiralmente enriquecidos por síntesis quiralmente selectiva o por separación de enantiómeros. La separación de enantiómeros se puede llevar a cabo sobre el producto final o de forma alternativa sobre un intermedio adecuado.

Procedimientos de ensayo

Materiales

El medio DMEM sin rojo fenol complementado con L-glutamina se adquirió de (Thermo Fisher Scientific). El suero fetal bovino (FBS) se adquirió de VWR. El kit Advanced ERK phospho-T202 /Y204 - 10.000 pruebas, se adquirió de Cisbio, n.º cat. 64AERPEH. Las células A375 y HCT116 se obtuvieron originalmente de ATCC y se almacenaron por el repositorio de Roche. Se adquirieron microplacas de 384 pocillos de Greiner Bio-One, 384 pocillos (con tapa, HiBase, bajo volumen, cat. 784-080).

Ensayo HTRF para la determinación de P-ERK en células A375 o HCT116

A375 es un modelo de cáncer celular que expresa BRAF con mutación V600E y HCT116 un modelo de cáncer celular que expresa BRAF WT. Los inhibidores de BRAF de primera generación tales como, por ejemplo, dabrafenib, inducen un efecto paradójico sobre células tumorales, ya que inhiben el crecimiento de células con BRAF con mutación V600E (tal como, por ejemplo, A375), mientras que activan el crecimiento de células con BRAF WT (tal como, por ejemplo, HCT 116). A continuación se informa de la fosforilación de ERK 1.2 (miembro terminal de la cascada de fosforilación de la vía MAPK) como la lectura principal para el estado de activación de la vía MAPK. Antes del ensayo, las líneas celulares A375 y HCT116 se mantienen en medio DMEM sin rojo fenol complementado con suero fetal bovino al 10 % (FBS). Después del tratamiento de compuesto, los niveles de P-ERK se determinan midiendo la señal de fluorescencia FRET inducida por la unión selectiva de 2 anticuerpos proporcionados en el kit mencionado (Cisbio n.º cat. 64AERPEH) en la proteína ERK cuando se fosforila en Thr202/Tyr204. En resumen, se siembran 8000 células/pocillo en 12 µl de medio/pocillo en la placa de 384 pocillos y se dejan durante la noche en la estufa incubadora (a 37 °C con una atmósfera humidificada con CO₂ al 5 %); al día siguiente, se trata la placa por duplicado con compuestos de prueba, dabrafenib y PLX8394 (los dos últimos como controles) en las siguientes concentraciones de fármaco finales: 10 µM-3 µM-1 µM-0,3 µM-0,1 µM-0,03 µM-0,01 µM-0,003 µM-0,001 µM, todos los pocillos se someten a normalización con DMSO y se produce incubación de fármaco durante 1 hora. A continuación, se añaden 4 µl de un tampón de lisis 4X suministrado con el kit a los pocillos, a continuación se centrifuga la placa durante 30 segundos (300 ref.) y se incuba en un agitador de placa durante 1 h a ta.

Al final de la incubación, se añaden 4 µl/pocillo de solución de anticuerpo P-ERK avanzado (preparado de acuerdo con las instrucciones del fabricante) seguido de 4 µl/pocillo de solución de anticuerpo P-ERK criptato (preparado de acuerdo con las instrucciones del fabricante) (Cisbio n.º cat. 64AERPEH) a los pocillos de prueba.

Para permitir la apropiada normalización de datos, los pocillos de control no tratados con fármaco que se informan

ES 3 018 143 T3

en la siguiente tabla se incluyen siempre en cada placa (de acuerdo con las instrucciones del fabricante):

composiciones de pocillo de p-ERK por HTRF (μl):

ctrl. neg.	ctrl. pos.	ctrl. neut.	comp.	blanco	
-	-	12	12	12	Células
12	-	-	-	-	Medio
-	-	-	<0,05	-	Comp.
-	16	-	-	-	lisado de control (listo para usar)
4	-	4	4	4	4x tampón de lisis
4	4	4	4	-	Solución de anticuerpo p-ERK avanzado
-	-	-	-	4	Sol. de anticuerpo con criptato p-ERK1/2 avanzado
20	20	20	20	20	Volumen total en pocillo

5 A continuación, se centrifuga la placa a 300 rcf durante 30 segundos, se sella para evitar la evaporación y se incuba durante la noche en la oscuridad a temperatura ambiente.

10 A continuación, se analiza la placa y se recopila el valor de emisión de fluorescencia a través de un aparato Pherastast FSX (BMG Labtech) a 665 y 620 nM.

Se procesan los valores de fluorescencia obtenidos de acuerdo con la fórmula $\text{Proporción} = \text{Señal (620 nm)} / \text{Señal (625 nm)} * 10000$, a continuación se resta el promedio de la proporción en el blanco para todos los valores.

15 Se normalizan los datos en el caso de células A375 (inhibición de BRAF) considerando el promedio de la proporción (blanco restado) derivada por células tratadas solo con DMSO como el 100 % y considerando el promedio de la proporción (blanco restado) derivada por células tratadas con dabrafenib 10 μM como el 0 %. Se ajusta la media de los puntos normalizados con la curva sigmoidea y se determina la CI50.

20 Se normalizan los datos en el caso de células HCT116 (activación de BRAF) considerando el promedio de la proporción (blanco restado) derivada por células tratadas solo con DMSO como el 0 % y considerando el promedio de la proporción (blanco restado) derivada por células tratadas con dabrafenib a la concentración que proporciona la mayor señal como el 100 %. Se ajustan los puntos individuales con curvas sigmoideas o bien en forma de campana y se determina el porcentaje de activación en comparación con la activación mediada por dabrafenib máxima. La CE50 es la concentración a la que se obtiene una activación igual a un 50 % de la máxima alcanzada por dabrafenib.

25 En caso de que la activación no alcance un 50 % del máximo alcanzado por dabrafenib, entonces el cálculo de CE50 no es aplicable.

30 El porcentaje del efecto máximo inductor de la paradoja de dabrafenib se determina evaluando el porcentaje en el que el compuesto de prueba induce su señal P-ERK máxima como porcentaje de la mayor señal producida por dabrafenib dentro del intervalo de dosis sometido a prueba.

Ejemplo	Kd (μM)		
	BRAF (V600E)	BRAF	CRAF
1	0,0034	0,0016	0,0063
2	0,0368	0,0304	0,0054
3	0,0063	0,01	0,0094
4	0,0046	0,0021	0,0016
5	0,0323	0,0106	0,0072

ES 3 018 143 T3

6	0,0026	0,0016	0,0011
7	0,0045	0,0089	0,0089
8	0,0070	0,0033	0,0018
9	0,0040	0,0024	0,0008
10	0,0144	0,0039	0,0068
11	0,0265	0,0116	0,0523
12	0,0075	0,0020	0,0098
13	0,0100	0,0043	0,0068
14	0,0007	0,0014	0,0015
15	0,0009	0,0004	0,0008
16	0,0019	0,0010	0,0007
17	0,0043	0,0017	0,003
AR-25	0,0001	0,0002	0,0003
AR-30	0,1740	0,5040	0,8220
AR-31	0,0459	0,1190	0,1903

Tabla 1: los ejemplos 1 a 17 tienen alta afinidad por las RAF cinasas.

Ejemplo	CI ₅₀ pERK (nM)	CE ₅₀ p-ERK (nM) conc. a la que el compuesto induce una activación de p-ERK de un 50 % de la inducida por dabrafenib (inductor de la paradoja de control positivo)	Porcentaje del efecto máximo inductor de la paradoja de dabrafenib
	A375	HCT-116	
1	5,5	>1000	56
2	28,6	>1000	69
3	14,8	>1000	61
4	34,3	714	65
5	52,5	>1000	61
6	17,1	648	59
7	26,2	no aplicable	32
8	5,3	412	63
9	13,9	no aplicable	44
10	8,8	no aplicable	21
11	19,7	>1000	61
12	9,2	no aplicable	49
13	14,8	>1000	67
14	13,7	204	74

15	1,6	172	63
16	2,3	152	70
17	2,6	970	71
AR-25	1,1	9,6	103
AR-30	406	>1000	59
AR-31	311	>1000	51

Tabla 2: los resultados de la tabla 2 demuestran que los compuestos de la invención rompen la activación de RAF paradójica en células cancerosas HCT-116 que expresan BRAF WT. En comparación con dabrafenib o con AR-25, el efecto máximo inductor de la paradoja se reduce sustancialmente en más de un 25 % para todos los ejemplos.

El documento WO2012/118492 divulga los compuestos de referencia AR-25 como ejemplo 25, AR-30 como ejemplo 30 y AR-31 como ejemplo 31.

El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como medicamento (por ejemplo, en forma de una preparación farmacéutica). La preparación farmacéutica se puede administrar por vía interna, tal como por vía oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (por ejemplo, en forma de pulverizaciones nasales), por vía rectal (por ejemplo, en forma de supositorios) o por vía ocular tópica (por ejemplo, en forma de soluciones, pomadas, geles o insertos poliméricos solubles en agua). Sin embargo, la administración también se puede efectuar por vía parenteral, tal como por vía intramuscular, intravenosa o intraocular (por ejemplo, en forma de soluciones inyectables estériles).

El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede procesar con adyuvantes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura, soluciones inyectables o formulaciones tópicas. Se puede usar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., como dichos adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y polioles líquidos, etc.

Los adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Los adyuvantes adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc.

Los adyuvantes adecuados para formulaciones oculares tópicas son, por ejemplo, ciclodextrinas, manitol o muchos otros vehículos y excipientes conocidos en la técnica.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que incrementan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar en límites amplios y, por supuesto, se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, debería ser apropiada una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo aproximadamente 300 mg por persona), dividida en preferentemente 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en las mismas cantidades. En el caso de administración tópica, la formulación puede contener de un 0,001 % a un 15 % en peso de medicamento y la dosis requerida, que puede estar entre 0,1 y 25 mg, se puede administrar en dosis única por día o por semana, o bien en múltiples dosis (2 a 4) por día, o en múltiples dosis por semana. Sin embargo, quedará claro que el límite superior o inferior dado en el presente documento se puede exceder cuando se muestra que esto está indicado.

Composiciones farmacéuticas

El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como sustancia terapéuticamente activa, por ejemplo, en forma de una preparación farmacéutica. La preparación farmacéutica se puede administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también se puede efectuar por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

El compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo se pueden procesar con un vehículo inorgánico u orgánico farmacéuticamente inerte para la producción de una preparación farmacéutica. Se pueden usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, por ejemplo, como dichos vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, normalmente no se requieren vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Los vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.

Además, la preparación farmacéutica puede contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte también se proporcionan por la presente invención, ya que es un procedimiento para su producción, que comprende introducir uno o más compuestos de fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica conjuntamente con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

La dosificación puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, se tendrá que ajustar a los requisitos individuales en cada caso particular. En el caso de administración oral, la dosificación para adultos puede variar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día de un compuesto de fórmula general (I) o de la correspondiente cantidad de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosificación diaria se puede administrar como dosis única o en dosis divididas y, además, el límite superior también se puede exceder cuando se encuentre indicado.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla, pero sirven meramente como representativos de la misma. Las preparaciones farmacéuticas convenientemente contienen aproximadamente 1-500 mg, en particular 1-100 mg, de un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de composiciones de acuerdo con la invención son:

Ejemplo A

Se fabrican comprimidos de la siguiente composición de la manera habitual:

ingrediente	mg/comprimido			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula (I)	5	25	100	500
Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Celulosa microcristalina	30	30	30	450
Estearato de magnesio	1	1	1	1
Total	167	167	167	831

Tabla 1: posible composición de comprimido

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50 °C.
3. Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
4. Añadir el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Ejemplo B-1

Se fabrican cápsulas de la siguiente composición:

ingrediente	mg/cápsula			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula (I)	5	25	100	500
Lactosa hidratada	159	123	148	-
Almidón de maíz	25	35	40	70
Talco	10	15	10	25
Estearato de magnesio	1	2	2	5
Total	200	200	300	600

Tabla 2: posible composición de ingredientes de cápsula

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada durante 30 minutos.
2. Añadir los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Llenar en una cápsula adecuada.

En primer lugar se mezclan el compuesto de fórmula (I), lactosa y almidón de maíz en una mezcladora y a continuación en una máquina trituradora. Se devuelve la mezcla a la mezcladora; se añade el talco a la misma y se mezcla minuciosamente. Se llena la mezcla por máquina en cápsulas adecuadas, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo B-2

Se fabrican cápsulas de gelatina blanda de la siguiente composición:

ingrediente	mg/cápsula
Compuesto de fórmula (I)	5
Cera amarilla	8
Aceite de soja hidrogenado	8
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34

Aceite de soja	110
Total	165

Tabla 3: posible composición de ingredientes de cápsula de gelatina blanda

ingrediente	mg/cápsula
Gelatina	75
Glicerol al 85 %	32
Karion 83	8 (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4
Óxido de hierro amarillo	1,1
Total	116,5

- 5 Tabla 4: posible composición de cápsula de gelatina blanda

Procedimiento de fabricación

- 10 Se disuelve el compuesto de fórmula (I) en una fusión caliente de los otros ingredientes y se llena la mezcla en cápsulas de gelatina blanda de tamaño apropiado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda llenas de acuerdo con los procedimientos habituales.

Ejemplo C

- 15 Se fabrican supositorios de la siguiente composición:

ingrediente	mg/sup.
Compuesto de fórmula (I)	15
Masa de supositorio	1285
Total	1300

Tabla 5: posible composición de supositorio

- 20 **Procedimiento de fabricación**

- 25 Se funde la masa de supositorio en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla minuciosamente y se enfría hasta 45 °C. Tras esto, se añade el compuesto de fórmula (I) en polvo fino a la misma y se agita hasta que se ha dispersado por completo. Se vierte la mezcla en moldes de supositorio de tamaño adecuado, se deja enfriar; a continuación, se retiran los supositorios de los moldes y se envasan individualmente en papel encerado o lámina metálica.

Ejemplo D

- 30 Se fabrican soluciones inyectables de la siguiente composición:

ingrediente	mg/solución inyectable.
Compuesto de fórmula (I)	3

Polietilenglicol 400	150
ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Tabla 6: posible composición de solución inyectable

Procedimiento de fabricación

- 5 Se disuelve el compuesto de fórmula (I) en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (parte). Se ajusta el pH hasta 5,0 por ácido acético. Se ajusta el volumen hasta 1,0 ml por adición de la cantidad residual de agua. Se filtra la solución, se llena en viales usando un excedente apropiado y se esteriliza.

Ejemplo E

Se fabrican sobres de la siguiente composición:

ingrediente	mg/sobre
Compuesto de fórmula (I)	50
Lactosa, polvo fino	1015
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400
Carboximetilcelulosa de sodio	14
Polivinilpirrolidona K 30	10
Estearato de magnesio	10
Aditivos saborizantes	1
Total	2500

15 Tabla 7: posible composición de sobre

Procedimiento de fabricación

- 20 Se mezcla el compuesto de fórmula (I) con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con estearato de magnesio y los aditivos saborizantes y se rellena en sobres.

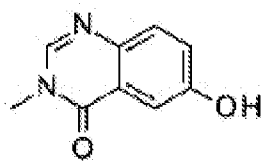
Ejemplos

- 25 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustración de la invención. No se deben considerar como limitantes del alcance de la invención, sino meramente como representativos de la misma.

Abreviaturas

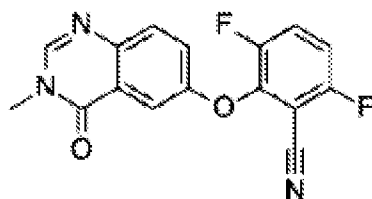
- 30 AcOH = ácido acético; DCM = diclorometano; DIPEA = diisopropiletilamina; DMAP = dimetilaminopiridina; DMF = dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; ESI = ionización por electrospray; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; GTP = trifosfato de guanosina; HATU = hexafluorofosfato de azabenzotriazol tetrametiluronio; HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento; MeOH = metanol; EM = espectrometría de masas; NMP = N-metil-2-pirrolidona; RMN = resonancia magnética nuclear; ta = temperatura ambiente; THF = tetrahidrofurano; TRIS = tris(hidroximetil)aminometano.

Intermedio I1: 6-hidroxi-3-metil-quinazolin-4-ona



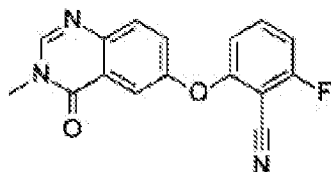
Se calentaron ácido 2-amino-5-hidroxibenzoico (10 g, 65,3 mmol, eq: 1,0) y *N*-metilformamida (30 g, 29,9 ml, 503 mmol, eq: 7,7) a 145 °C durante 21 h 45 min, a continuación se enfrió hasta ta. Se diluyó la mezcla de reacción con 50 ml de H₂O y se agitó a ta durante 20 min. Se recogió el precipitado resultante por filtración. Se lavó el sólido marrón claro 3 x con 20 ml de agua. Se tomó el sólido en tolueno y se evaporó hasta sequedad (3 x). Se secó el sólido a vacío a 40 °C durante la noche a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (10,3 g, rendimiento de un 89 %). EM (ESI) *m/z*: 177,1 [M+H]⁺.

Intermedio **I2**: 3,6-difluoro-2-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-benzonitrilo



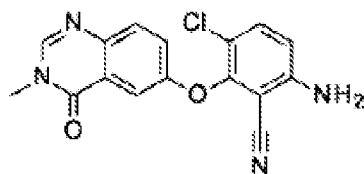
Se añadió carbonato de cesio (3,22 g, 9,79 mmol, eq: 1,15) a ta a una solución de **I1** (1500 mg, 8,51 mmol, eq: 1) en *N,N*-dimetilformamida (35 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min a ta, a continuación se añadió 2,3,6-trifluorobenzonitrilo (1,47 g, 1,08 ml, 9,37 mmol, eq: 1,1). Después de 1 h, se enfrió la reacción en hielo y se diluyó con agua (120 ml). Se recogió el sólido resultante por filtración, se lavó con agua helada (100 ml) y heptano (100 ml) y se secó por succión. Se tomó el sólido en tolueno y se evaporó hasta sequedad (3 x), a continuación se secó durante la noche a vacío para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (2,58 g, rendimiento de un 97 %). EM (ESI) *m/z*: 314,1 [M+H]⁺.

Intermedio **I3**: 2-fluoro-6-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-benzonitrilo

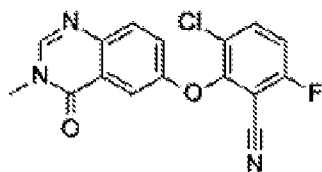


Se añadió NaH (60 % en vaselina líquida, 285 mg, 6,53 mmol, eq: 1,15) a 0 °C a una solución de **I1** (6-hidroxi-3-metilquinazolin-4-ona) (1,00 g, 5,68 mmol, eq: 1,0) en DMF (15 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la reacción a ta durante 15 min. Se enfrió la reacción de nuevo hasta 0 °C y se añadió 2,6-difluorobenzonitrilo (790 mg, 5,68 mmol, eq: 1,0) en DMF (2,5 ml). Se calentó la reacción hasta ta y se agitó en argón durante 2 h. Después de 2 h, se enfrió la reacción en hielo y se añadió agua (100 ml). Se recogió el precipitado resultante por filtración y se lavó con agua y heptanos para dar el compuesto del título como un sólido beige (1,62 g, pureza de un 93 %, rendimiento de un 90 %). EM (ESI) *m/z*: 296,1 [M+H]⁺.

Intermedio **I4**: 6-amino-3-cloro-2-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-benzonitrilo

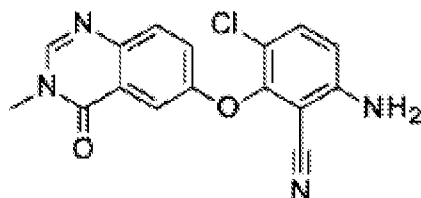


Etapas 1: 3-cloro-6-fluoro-2-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-benzonitrilo



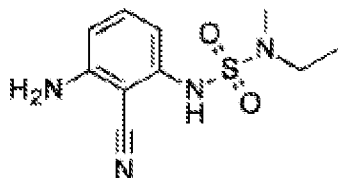
Se calentaron 3-cloro-2,6-difluorobenzonitrilo (200 mg, 1,15 mmol, eq: 1,0), **I1** (6-hidroxi-3-metilquinazolin-4-ona) (203 mg, 1,15 mmol, eq: 1,0) y K_2CO_3 (319 mg, 2,3 mmol, eq: 2,0) en NMP (1,15 ml) a 100 °C durante 14 h, a continuación se enfrió hasta ta. Se diluyó la reacción con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (3 x 40 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (20 g de sílice, EtOAc al 50-100 % en heptano) dio el compuesto del título como un sólido incoloro (231 mg, pureza de un 100 %, rendimiento de un 61 %). EM (ESI) m/z : 330,1 $[M+H]^+$.

Etapla 2: 6-amino-3-cloro-2-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-benzonitrilo

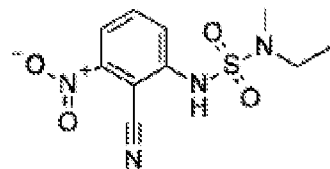


Se calentaron 3-cloro-6-fluoro-2-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-benzonitrilo (550 mg, 1,67 mmol, eq: 1,0), hidróxido de amonio (25 % en agua, 2,7 g, 3 ml, 77 mmol, eq: 46,2) y 2-propanol (3 ml) en un vial sellado con irradiación de microondas durante 25 min a 160 °C. Se enfrió la reacción hasta ta y se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua, isopropanol y éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (426 mg, pureza de un 96 %, rendimiento de un 78 %). EM (ESI) m/z : 327,1 $[M+H]^+$.

Intermedio **I5**: 1-amino-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]benceno

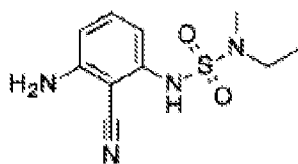


Etapla 1: 2-ciano-1-[[etil(metil)sulfamoil]amino]-3-nitro-benceno



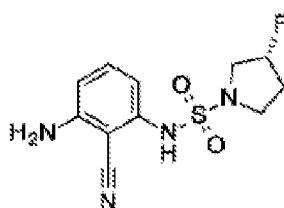
Se disolvió 2,6-dinitrobenzonitrilo (1,46 g, 7,56 mmol, eq: 1,1) en DMF (15 ml). Se añadieron Cs_2CO_3 (2,46 g, 7,56 mmol, eq: 1,1) y [metil(sulfamoil)amino]etano (1 g, 6,87 mmol, eq: 1,0). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a 65 °C, a continuación se concentró a vacío. Se tomó el residuo en 2-metil-THF y se lavó con una solución agua-salmuera, y se extrajo la capa acuosa 2 x con 2-metil-THF. Se combinaron las capas orgánicas, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con DCM, se evaporó con gel de sílice hasta sequedad y se transfirió a una columna. La purificación por cromatografía ultrarrápida (40 g de sílice, EtOAc al 0-100 % en DCM) dio el compuesto del título como un aceite viscoso rojo claro (720 mg, pureza de un 77 %) que se usó sin purificación adicional. EM (ESI) m/z : 285,1 $[M+H]^+$.

Etapla 2: 1-amino-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]benceno

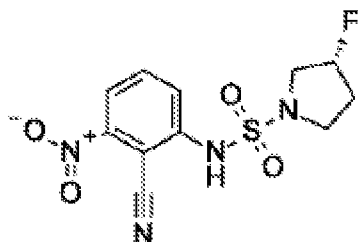


Se disolvió 1-amino-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]benceno (703 mg, 1,9 mmol, eq: 1,0) en MeOH (17 ml) y THF (7 ml), a continuación se añadió Pd(OH)₂ (catalizador de Pearlman, 26,7 mg, 190 µmol, eq: 0,1) y se agitó la mezcla de reacción en un balón de hidrógeno a ta. Después de 1 h, se filtró la mezcla de reacción sobre un filtro Whatman Spartan 30/0,45RC y se evaporó el filtrado. Se diluyó el residuo con EtOAc y se transfirió a una columna. La purificación por cromatografía ultrarrápida (80 g de sílice, EtOAc al 0-68 % en heptano) dio el compuesto del título como un aceite naranja viscoso (457 mg, pureza de un 100 %, rendimiento de un 27 % en dos etapas). EM (ESI) *m/z*: 255,1 [M+H]⁺.

Intermedio **I6**: (3R)-N-(3-amino-2-ciano-fenil)-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida

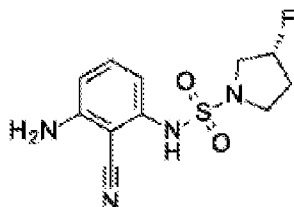


Etapas 1: (3R)-N-(2-ciano-3-nitro-fenil)-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida



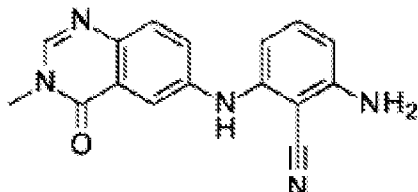
Se disolvió 2,6-dinitrobenzonitrilo (900 mg, 4,66 mmol, eq: 1,0) en DMF (10 ml). Se añadieron Cs₂CO₃ (2,28 g, 6,99 mmol, eq: 1,5) e **I9** (1,18 g, 6,99 mmol, eq: 1,5). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a 60 °C, a continuación se concentró a vacío. Se tomó el residuo en 2-metil-THF y se lavó con solución de NH₄Cl ac. y se extrajo la capa acuosa 1 x con 2-metil-THF. Se combinaron las capas orgánicas, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con DCM, se evaporó con gel de sílice hasta sequedad y se transfirió a una columna. La purificación por cromatografía ultrarrápida (40 g de sílice, EtOAc al 0-100 % en DCM) dio el compuesto del título como un aceite viscoso rojo claro (795 mg). EM (ESI) *m/z*: 315,1 [M+H]⁺.

Etapas 2: (3R)-N-(3-amino-2-ciano-fenil)-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida

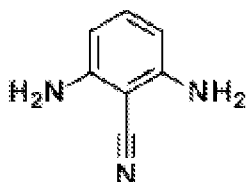


Se disolvió (3R)-N-(2-ciano-3-nitro-fenil)-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida (751 mg, 2,39 mmol, eq: 1,0) en MeOH (13 ml) y THF (6 ml), a continuación se añadió Pd(OH)₂ (catalizador de Pearlman, 33,6 mg, 239 µmol, eq: 0,1) y se agitó la mezcla de reacción en un balón de hidrógeno a ta. Después de 1 h, se filtró la mezcla de reacción sobre un filtro Whatman Spartan 30/0,45RC y se evaporó el filtrado. Se diluyó el residuo con EtOAc y se transfirió a una columna. La purificación por cromatografía ultrarrápida (80 g de sílice, EtOAc al 0-79 % en heptano) dio el compuesto del título como un aceite naranja viscoso (560 mg, pureza de un 100 %, rendimiento de un 42 % en dos etapas). EM (ESI) *m/z*: 285,1 [M+H]⁺.

Intermedio **I7**: 2-amino-6-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]benzonitrilo

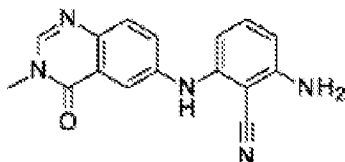


5 Etapa 1: 2,6-diaminobenzonitrilo



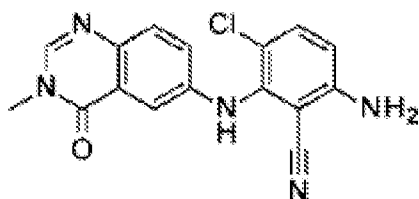
10 Se disolvió 2,6-dinitrobenzonitrilo (3 g, 15,5 mmol, eq: 1,0) en una mezcla de metanol (60 ml) y dioxano (35 ml). Se calentó la reacción hasta 75 °C, a continuación se añadió HCl (37 % ac., 11 g, 9,29 ml, 111 mmol, eq.: 7,16) gota a gota, a continuación se añadió hierro (2,78 g, 49,7 mmol, eq: 3,2) en 4 porciones durante 8 min. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a 64 °C, a continuación se concentró a vacío. Se tomó el residuo en 2-metil-THF y hielo y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. Se filtraron ambas capas y se volvió a extraer la capa acuosa con 2-metil-THF. Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con DCM, se evaporó con gel de sílice hasta sequedad y se transfirió a una columna. La purificación por cromatografía ultrarrápida (80 g de sílice, DCM) dio el compuesto del título (268 mg, rendimiento de un 13 %) junto con 2-amino-6-nitro-benzonitrilo (465 mg, rendimiento de un 18 %). 2,6-diaminobenzonitrilo: RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,55 (s, 4 H) 5,89 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 6,89 (t, J=8,1 Hz, 1 H). 2-amino-6-nitro-benzonitrilo: RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,74 (s.a., 2 H) 7,20 (dd, J=8,3, 1,0 Hz, 1 H) 7,40 - 7,55 (m, 2 H).

Etapa 2: 2-amino-6-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]benzonitrilo

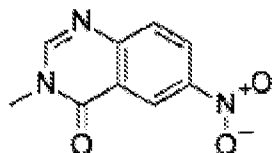


25 Se disolvieron 6-bromo-3-metilquinazolin-4(3H)-ona (200 mg, 820 μmol, eq: 1,0) y 2,6-diaminobenzonitrilo (109 mg, 820 μmol, eq: 1,0) en dioxano (10 ml), a continuación se añadió Cs₂CO₃ (809 mg, 2,46 mmol, eq: 3,0). Se purgó la mezcla de reacción con argón, a continuación se añadieron BippyPhos (25,7 mg, 49,2 μmol, eq: 0,06) y aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y cloroformo (26 mg, 24,6 μmol, eq: 0,03). Se purgó la reacción con argón de nuevo y se cerró el vial. Se calentó la mezcla de reacción hasta 110 °C y se agitó durante 9,5 h. Se tomó la mezcla de reacción en 15 ml de 2-metil-THF y hielo y se lavó con 4 ml de ácido cítrico ac. al 1 %. Se volvió a extraer la capa acuosa con 1 x 15 ml de 2-metil-THF. Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con EtOAc y se transfirió a una columna. La purificación por cromatografía ultrarrápida (40 g de sílice, EtOAc al 0-100 % en heptano) dio el compuesto del título como un sólido amarillo claro (21 mg, pureza de un 97 %, rendimiento de un 8,6 %). EM (ESI) *m/z*: 292,1 [M+H]⁺.

Intermedio **I8**: 6-amino-3-cloro-2-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]benzonitrilo



Etapa 1: 6-nitro-3-metil-quinazolin-4-ona



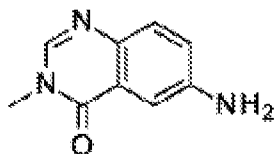
5

Se calentaron ácido 2-amino-5-nitrobenzoico (5 g, 27,5 mmol, eq: 1,0) y *N*-metilformamida (15,2 g, 15 ml, 257 mmol, eq: 9,35) durante 4 h a 180 °C en un tubo sellado. A continuación, se enfrió la reacción hasta ta y se vertió en agua helada (150 ml). Se recogió el precipitado resultante por filtración y se lavó con agua helada adicional. Se concentró el sólido dos veces hasta sequedad a partir de tolueno, a continuación se secó además a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido marrón amarillento (3,17 g, rendimiento de un 56 %). EM (ESI) m/z: 206,1 [M+H]⁺.

10

Etapa 2: 6-amino-3-metil-quinazolin-4-ona

15

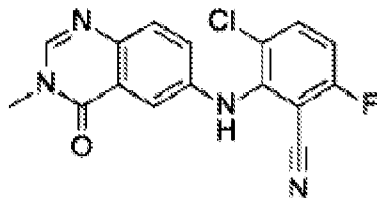


20

25

Se suspendió 3-metil-6-nitroquinazolin-4-ona (1,00 g, 4,87 mmol, eq: 1,0) en metanol (25 ml) y AcOH (1 ml). Se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso de Pd, 100 mg, 940 µmol, eq: 0,193) y se agitó la reacción a ta en un balón de hidrógeno. Después de 14 h, se filtró la reacción a través de Celite (eluyente MeOH) y se concentró a vacío. Se concentró el residuo dos veces a partir de tolueno, a continuación se secó además a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido marrón oscuro (821 mg, rendimiento de un 96 %). Se usó el material sin purificación adicional, pero se pudo purificar además por recristalización a partir de agua hirviendo, lavando las agujas marrón oscuro resultantes con agua fría, isopropanol y éter dietílico. EM (ESI) m/z: 176,1 [M+H]⁺.

Etapa 3: 3-cloro-6-fluoro-2-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]benzonitrilo

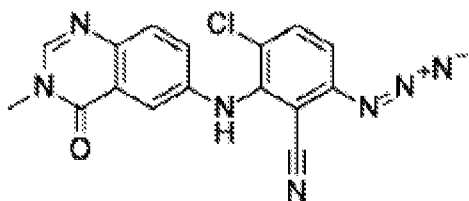


30

35

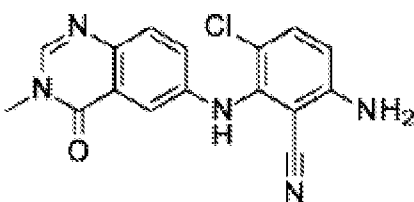
Se disolvieron 6-amino-3-metilquinazolin-4-ona (200 mg, 1,14 mmol, eq: 1,0) y 3-cloro-2,6-difluorobenzonitrilo (198 mg, 1,14 mmol, eq: 1,0) en DMSO (3 ml). Se añadió *tert*-butoxido de potasio (141 mg, 1,26 mmol, eq: 1,1) y se agitó la reacción a ta durante 2 h. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo 2 × con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (24 g, MeOH al 0-5 % en DCM) dio el compuesto del título como un sólido amarillo (108 mg, rendimiento de un 29 %). EM (ESI) m/z: 329,2 [M+H]⁺.

Etapa 4: 6-acido-3-cloro-2-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]benzonitrilo



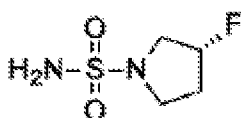
Se agitaron 3-cloro-6-fluoro-2-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]benzonitrilo (320 mg, 973 μ mol, eq: 1,0), acida de sodio (75,9 mg, 1,17 mmol, eq: 1,2) y DMF seca (4 ml) a 120 °C durante 1,5 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y a continuación se diluyó con agua y se extrajo 2 x con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido marrón (372 mg, pureza de un 92 %, cuant.). EM (ESI) *m/z*: 352,2 [M+H]⁺.

Etapas 5: 6-amino-3-cloro-2-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]benzonitrilo



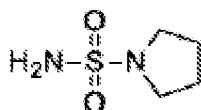
A una solución de 6-amino-3-cloro-2-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]benzonitrilo (372 mg, 1,06 mmol, eq: 1) en 2-propanol (10 ml) se le añadió trietilamina (214 mg, 295 μ l, 2,12 mmol, eq: 2), 1,3-propanoditio (80,1 mg, 74,9 μ l, 740 μ mol, eq: 0,7) y borohidruro de sodio (40 mg, 1,06 mmol, eq: 1). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche, a continuación se concentró a vacío. Se añadieron EtOAc y ácido cítrico (10 % ac.) al residuo, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa 2 x con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (345 mg, cuant.). EM (ESI) *m/z*: 326,1 [M+H]⁺.

Intermedio I9: (3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-sulfonamida



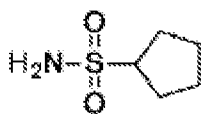
Se añadió clorhidrato de (*R*)-3-fluoropirrolidina (1,8 g, 14,3 mmol, eq: 1,2) a una solución de diamida sulfúrica (1,148 g, 11,9 mmol, eq: 1,0) y trietilamina (2,42 g, 3,33 ml, 23,9 mmol, eq: 2,0) en dioxano (10 ml). Se agitó la reacción en un tubo sellado a 115 °C durante 15,5 h, a continuación se enfrió hasta ta y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con DCM, se evaporó con gel de sílice hasta sequedad y se transfirió a una columna. La purificación por cromatografía ultrarrápida (40 g de sílice, EtOAc al 80 %) dio el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (1,82 g, rendimiento de un 91 %). EM (ESI) *m/z*: 169,1 [M+H]⁺.

Intermedio I10: pirrolidin-1-sulfonamida



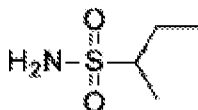
Se añadió pirrolidina (1,78 g, 2,07 ml, 25 mmol, eq: 1,2) a una solución de diamida sulfúrica (2 g, 20,8 mmol, eq: 1,0) en dioxano (20 ml). Se agitó la reacción en un tubo sellado a 115 °C durante 15,5 h, a continuación se enfrió hasta ta y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con MeOH, se evaporó con gel de sílice hasta sequedad y se transfirió a una columna. La purificación por cromatografía ultrarrápida (40 g de sílice, EtOAc al 0-100 % en heptano) dio el compuesto del título como un sólido blanco (2,5 g, rendimiento de un 80 %). EM (ESI) *m/z*: 151,1 [M+H]⁺.

Intermedio I11: ciclopentanosulfonamida



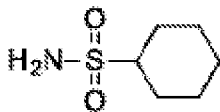
Se añadió cloruro de ciclopentanosulfonilo (675 mg, 619 μ l, 4 mmol, eq: 1,0) gota a gota a ta a una solución de hidróxido de amonio (30-33 % en agua, 10,8 g, 12 ml, 92,5 mmol, eq: 23,1). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a ta. Después de 20,5 h, se añadió HCl (25 % ac.) gota a gota hasta que el pH de la solución fue de 7. Se extrajo la mezcla de reacción 3 x con EtOAc, se lavaron las capas orgánicas combinadas 1 x con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se secó el residuo a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (658 mg, pureza de un 91 %, rendimiento de un 100 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42 - 1,74 (m, 4 H) 1,76 - 1,95 (m, 4 H) 3,33 - 3,45 (m, 1 H) 6,69 (s, 2 H).

Intermedio **I12**: (RS)-butano-2-sulfonamida



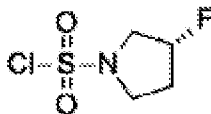
Siguiendo el procedimiento descrito para **I11**, se obtuvo el compuesto del título a partir de cloruro de butano-2-sulfonilo (626 mg, 4 mmol) como un aceite amarillo claro (397 mg, rendimiento de un 73 %). RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,06 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H) 1,41 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H) 1,49 - 1,68 (m, 1 H) 1,98 - 2,27 (m, 1 H) 2,85 - 3,12 (m, 1 H) 4,44 (s.a., 2 H).

Intermedio **I13**: ciclohexanosulfonamida



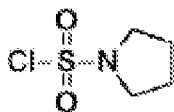
Siguiendo el procedimiento descrito para **I11**, se obtuvo el compuesto del título a partir de cloruro de ciclohexanosulfonilo (568 mg, 2,8 mmol) como un sólido blanco (371 mg, rendimiento de un 81 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,14 - 1,41 (m, 5 H) 1,55 - 1,69 (m, 1 H) 1,72 - 1,86 (m, 2 H) 2,06 (d. a., *J*=10,7 Hz, 2 H) 2,63 - 2,89 (m, 1 H) 6,61 (s, 2 H).

Intermedio **I14**: cloruro de (R)-3-fluoropirrolidin-1-sulfonilo



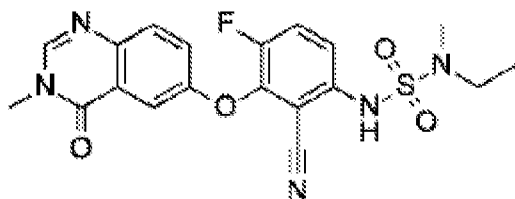
En un matraz de 4 bocas de 500 ml (purgado con argón; equipado con termómetro y embudo de decantación) se combinó clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina (7 g, 55,7 mmol, eq: 1,0) con DCM (200 ml) en flujo de argón constante. Se añadió DIPEA (21,6 g, 29,2 ml, 167 mmol, eq: 3,0) para dar una solución amarillo claro y se enfrió la mezcla de reacción hasta -70 °C. Se añadió dicloruro de sulfurilo (15 g, 9,01 ml, 111 mmol, eq: 2,0) en DCM (20 ml) lentamente a través de un embudo de decantación mientras se mantenía la temperatura a -70 °C. Se agitó la mezcla de reacción a -70 °C durante 1 h y a continuación se dejó que alcanzara la ta durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada en un matraz Erlenmeyer. Se transfirió la mezcla a un embudo de separación y se separaron las fases. Se lavó la capa orgánica con HCl 1 N ac. (100 ml). Se extrajeron las capas acuosas con dos porciones más de DCM (80 ml cada una). Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad, a continuación se secó a alto vacío durante 1 h para dar el compuesto del título como un sólido marrón (11,0 g, rendimiento cuant.) que se almacenó a 4 °C antes de su uso. RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,97 - 2,60 (m, 2 H) 3,53 - 3,92 (m, 4 H) 5,04 - 5,64 (m, 1 H)

Intermedio **I15**: cloruro de pirrolidin-1-sulfonilo



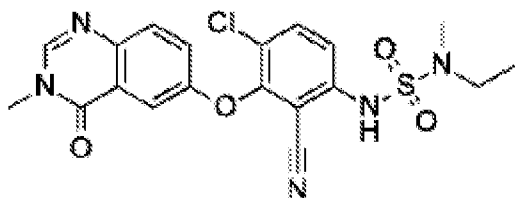
5 Siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio **I14**, se obtuvo el compuesto del título a partir de pirrolidina (2,17 g, 2,5 ml, 30,4 mmol, eq: 1,0) y dicloruro de sulfurilo (8,22 g, 4,92 ml, 60,9 mmol, eq: 2,0) como un líquido marrón (4,4 g, rendimiento de un 85 %). RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,90 - 2,14 (m, 4 H) 3,36 - 3,63 (m, 4 H).

Ejemplo 1: 6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]-6-fluoro-fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina



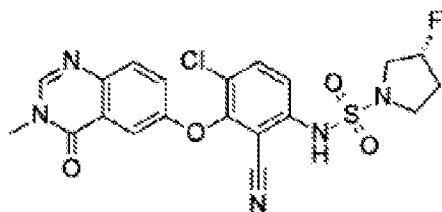
10 Se disolvió [metil(sulfamoil)amino]etano (185 mg, 1,34 mmol, eq: 2,1) en NMP (8 ml). A 0 °C se añadió NaH (60 % en vaselina líquida, 61,3 mg, 1,4 mmol, eq: 2,2), se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 30 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, a continuación se añadió una solución de **I2** (200 mg, 638 μmol , eq: 1,0) en NMP (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 125 °C durante 1 h. Se enfrió la reacción hasta ta y se tomó la mezcla de reacción en 10 ml de NaOH ac. 0,1 M, hielo y EtOAc. Se separó la capa ac. y se extrajo de nuevo con EtOAc. Se acidificó la capa ac. con HCl ac. 2 M hasta pH 4 y se extrajo 2 x con EtOAc, se lavaron las capas org. combinadas 3 x con agua, 1 x con salmuera, a continuación se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Se diluyó el residuo con DCM, se evaporó con gel de sílice hasta sequedad y se transfirió a una columna. La purificación por cromatografía ultrarrápida (40 g de sílice, EtOAc al 0-100 % en heptano) dio el compuesto del título como un sólido blanco (161 mg, pureza de un 97 %, rendimiento de un 57 %). EM (ESI) m/z : 432,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 2: 6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina



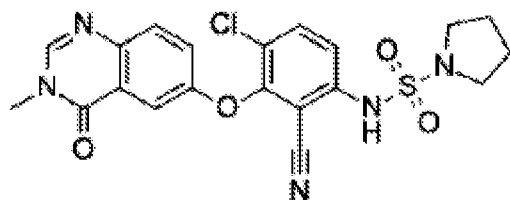
30 Se disolvió **I4** (45 mg, 138 μmol , eq: 1,0) en DCM (275 μl) en un tubo sellable. Se añadieron piridina (490 mg, 501 μl , 6,2 mmol, eq: 45), DMAP (1,68 mg, 13,8 μmol , eq: 0,1) y cloruro de N-etil-N-metil-sulfamoilo (65 mg, 413 μmol , eq: 3,0) a ta. Se selló el tubo y se calentó la reacción a 80 °C. Después de 24 h, se enfrió la reacción a ta, se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con ácido cítrico ac. al 10 % (2 x 20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se cargó en seco la mezcla bruta en Isolute y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50-100 % en heptano). Se purificó además el material resultante por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título como un sólido liofilizado incoloro (20 mg, pureza de un 100 %, rendimiento de un 32 %). EM (ESI) m/z : 448,2, 450,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3: (3R)-N-[4-cloro-2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida



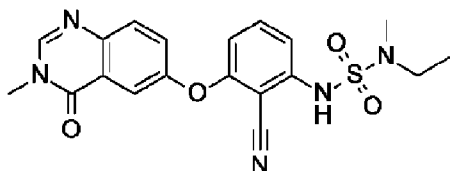
5 Siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 2, se obtuvo el compuesto del título a partir de **I4** (55 mg, 168 μ mol, eq: 1,0) e **I14** (129 mg, 688 μ mol, eq: 4,1) como un sólido liofilizado blanquecino después de la purificación por HPLC de fase inversa (7 mg, pureza de un 98 %, rendimiento de un 8,5 %). EM (ESI) m/z : 478,0759 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4: *N*-[4-cloro-2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida



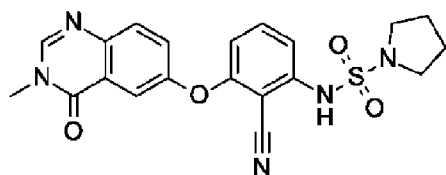
10 Siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 2, se obtuvo el compuesto del título a partir de **I4** (100 mg, 306 μ mol, eq: 1,0) e **I15** (156 mg, 918 μ mol, eq: 3,0) como un sólido blanquecino después de la cromatografía ultrarrápida (MeOH al 1-6 % en DCM) (25 mg, pureza de un 98 %, rendimiento de un 17 %). EM (ESI) m/z : 460,2, 462,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5: 6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina



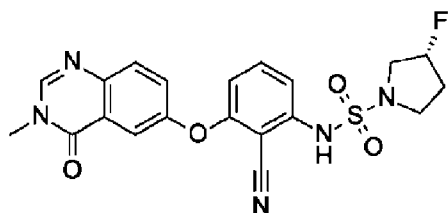
20 Se disolvió [metil(sulfamoil)amino]etano (98,3 mg, 711 μ mol, eq: 2,1) en DMF (4 ml). A 0 °C se añadió NaH (60 % en vaselina líquida, 32,5 mg, 745 μ mol, eq: 2,2), se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 20 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, a continuación, se añadió **I3** (100 mg, 339 μ mol, eq: 1,0). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 21 h, a continuación se concentró a vacío. Se suspendió el residuo en NH_4Cl ac. sat. (40 ml), y se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por SFC dio el compuesto del título como un sólido incoloro (60 mg, pureza de un 98 %, rendimiento de un 42 %). EM (ESI) m/z : 414,2 $[M+H]^+$.

30 Ejemplo 6: *N*-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida



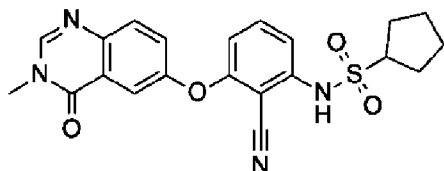
35 Siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título a partir de **I3** (100 mg, 339 μ mol, eq: 1,0) e **I10** (107 mg, 711 μ mol, eq: 2,1) como un sólido incoloro después de la purificación por SFC (48 mg, pureza de un 100 %, rendimiento de un 33 %). EM (ESI) m/z : 426,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7: (3*R*)-*N*-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida



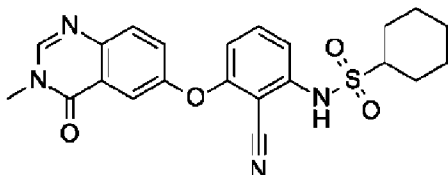
5 Siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título a partir de **I3** (100 mg, 339 μ mol, eq: 1,0) e **I9** (120 mg, 711 μ mol, eq: 2,1) como un sólido incoloro después de la purificación por SFC (80 mg, pureza de un 93 %, rendimiento de un 50 %). EM (ESI) m/z : 444,2 $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 8: *N*-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclopentanosulfonamida



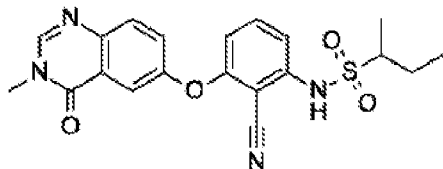
15 Siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título a partir de **I3** (75 mg, 254 μ mol, eq: 1,0) e **I11** (79,6 mg, 533 μ mol, eq: 2,1) como un sólido incoloro después de la purificación por HPLC de fase inversa (63 mg, pureza de un 100 %, rendimiento de un 58 %). EM (ESI) m/z : 425,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9: *N*-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclohexanosulfonamida



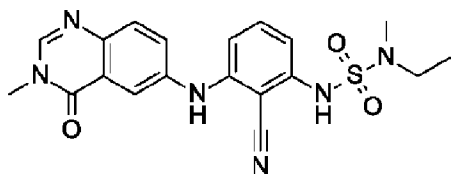
20 Siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título a partir de **I3** (75 mg, 254 μ mol, eq: 1,0) e **I13** (87,1 mg, 533 μ mol, eq: 2,1) como un sólido incoloro después de la purificación por HPLC de fase inversa (71 mg, pureza de un 98 %, rendimiento de un 63 %). EM (ESI) m/z : 439,3 $[M+H]^+$.

25 Ejemplo 10: (*RS*)-*N*-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]butano-2-sulfonamida



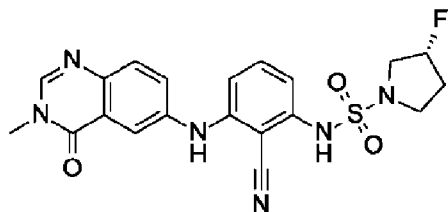
30 Siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título a partir de **I3** (75 mg, 254 μ mol, eq: 1,0) e **I12** (73,2 mg, 533 μ mol, eq: 2,1) como un sólido incoloro después de la purificación por HPLC de fase inversa (51 mg, pureza de un 100 %, rendimiento de un 49 %). EM (ESI) m/z : 413,3 $[M+H]^+$.

35 Ejemplo 11: 6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilina]-3-metil-4-oxo-quinazolina



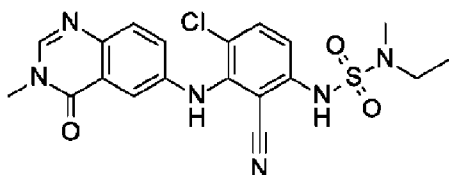
Se disolvieron 6-bromo-3-metilquinazolin-4(3H)-ona (21 mg, 86,1 μmol , eq: 1,0) e **15** (21,9 mg, 86,1 μmol , eq: 1,0) en dioxano (1,6 ml), a continuación se añadió Cs_2CO_3 (85 mg, 258 μmol , eq: 3,0). Se purgó la mezcla de reacción con argón, a continuación se añadieron BippyPhos (2,7 mg, 5,16 μmol , eq: 0,06) y aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y cloroformo (2,73 mg, 2,58 μmol , eq: 0,03). Se purgó la reacción con argón de nuevo y se cerró el vial. Se calentó la mezcla de reacción hasta 110 °C y se agitó durante 1 h. Se tomó la mezcla de reacción en 15 ml de 2-metil-THF y hielo y se lavó con 4 ml de ácido cítrico ac. al 1 %. Se volvió a extraer la capa acuosa con 1 x 15 ml de 2-metil-THF. Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con EtOAc y se transfirió a una columna. La purificación por cromatografía ultrarrápida (40 g de sílice, EtOAc al 100 %) seguido de HPLC en fase inversa preparativa dio el compuesto del título como un sólido blanco (13 mg, pureza de un 94 %, rendimiento de un 53 %). EM (ESI) m/z : 413,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12: (3R)-N-[2-ciano-3-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida



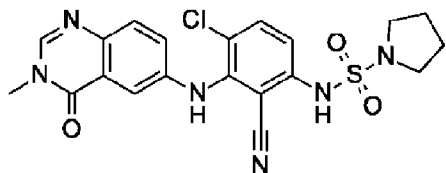
Se disolvió **17** (20,5 mg, 70,4 μmol , eq: 1,0) en DCM (150 μl). A ta, se añadieron piridina (256 mg, 260 μl , 3,24 mmol, eq: 46), DMAP (877 μg , 7,04 μmol , eq: 0,1) e **114** (39,6 mg, 211 μmol , eq: 3,0). Se agitó la mezcla de reacción a 75 °C durante 21,5 h. Se tomó la mezcla de reacción en 2-metil-THF, hielo y ácido cítrico ac. al 1 %. Se volvió a extraer la capa acuosa 2 x con 2-metil-THF. Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con DCM, se evaporó con gel de sílice hasta sequedad y se transfirió a una columna. La purificación por cromatografía ultrarrápida (25 g de sílice, EtOAc al 100 %) dio el compuesto del título como un sólido amarillo claro (5,1 mg, pureza de un 95 %, rendimiento de un 16 %). EM (ESI) m/z : 443,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13: 6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilino]-3-metil-4-oxo-quinazolina



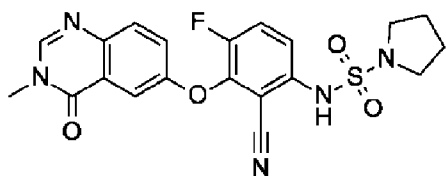
Se disolvió **18** (75 mg, 230 μmol , eq: 1) en piridina (1 ml) y DCM (1 ml) en un vial. Se añadieron cloruro de etil(metil)sulfamoilo (90,7 mg, 576 μmol , eq: 2,5) y DMAP (1,41 mg, 11,5 μmol , eq: 0,05) en DCM (1 ml) a la mezcla de reacción y se selló el vial. Se agitó la mezcla de reacción durante dos días a 60 °C. Se desactivó la mezcla de reacción con agua, se diluyó con DCM y se lavó 2 x con ácido cítrico (10 % ac.). Se extrajeron las capas acuosas 2 x con DCM. Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (12 g de sílice, MeOH 0-5 % en DCM) dio el compuesto del título como un sólido naranja (25 mg, pureza de un 95 %, rendimiento de un 24 %). EM (ESI) m/z : 447,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 14: N-[4-cloro-2-ciano-3-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]fenil]pirrolidin-1-sulfonamida



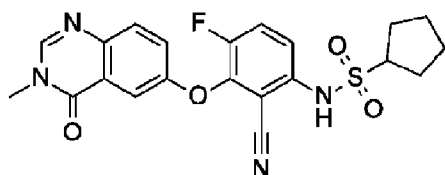
Seguendo el procedimiento descrito para el ejemplo **13**, se obtuvo el compuesto del título a partir de **18** (75 mg, 230 μ mol, eq: 1,0) e **15** (122 mg, 576 μ mol, eq: 2,5) como un sólido blanco (10 mg, pureza de un 100 %, rendimiento de un 9 %) después de la purificación por HPLC en fase inversa preparativa. EM (ESI) m/z : 459,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo **15**: *N*-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida



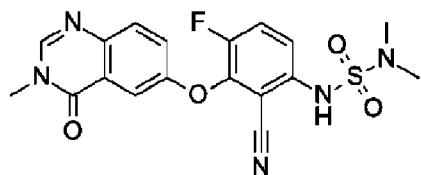
Se combinaron **110** (50,3 mg, 335 μ mol, eq: 2,1) y carbonato de cesio (114 mg, 351 μ mol, eq: 2,2) en un tubo de reacción secado con calor. Se colocó el tubo en atmósfera de argón y se añadió DMF (456 μ l). Se agitó la mezcla durante 30 minutos a 50 °C. A continuación, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió **12** (50 mg, 160 μ mol, eq: 1,0) en DMF (1,14 ml). Se selló el tubo y se agitó la reacción a 100 °C durante 16 h. Se tomó la mezcla en NH_4Cl ac. sat. (10 ml) and EtOAc (10 ml). Se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa además con 3 x 10 ml de EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con DCM y se transfirió a una columna. La purificación por cromatografía ultrarrápida (12 g de sílice, MeOH al 0-3 %/DCM) dio el compuesto del título (40 mg, pureza de un 100 %, rendimiento de un 56,5 %) como un sólido incoloro. EM (ESI) m/z : 444,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo **16**: *N*-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclopentanosulfonamida



Seguendo el procedimiento descrito para el ejemplo **15**, se obtuvo el compuesto del título a partir de **111** (50 mg, 335 μ mol, eq: 2,1) e **12** (50 mg, 160 μ mol, eq: 1,0) como un sólido incoloro (43 mg, pureza de un 100 %, rendimiento de un 61 %) después de cromatografía ultrarrápida y purificación por SFC. EM (ESI) m/z : 443,2 $[M+H]^+$.

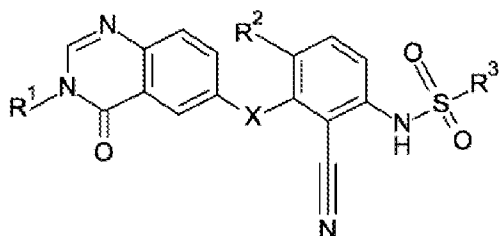
Ejemplo **17**: 6-[2-ciano-3-(dimetilsulfamiloilamino)-6-fluoro-fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina



Seguendo el procedimiento descrito para el ejemplo **15**, se obtuvo el compuesto del título a partir de *N,N*-dimetilsulfamida (41,6 mg, 335 μ mol, eq: 2,1) e **12** (50 mg, 160 μ mol, eq: 1,0) como una espuma blanca (34 mg, pureza de un 100 %, rendimiento de un 51 %) después de cromatografía ultrarrápida. EM (ESI) m/z : 418,2 $[M+H]^+$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

R¹ es alquilo C₁₋₆;

X se selecciona de

i) -NH- y

ii) -O-;

R² se selecciona de

iii) H,

iv) ciano y

v) halógeno;

R³ se selecciona de

vi) NR⁴R⁵ y

vii) CHR⁶R⁷;

R⁴ se selecciona de

viii) alquilo C₁₋₆,

ix) cicloalquilo C₃₋₈ y

x) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

R⁵ se selecciona de

xi) alquilo C₁₋₆,

xii) cicloalquilo C₃₋₈ y

xiii) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con R⁸; en la que el heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo;

R⁶ se selecciona de

xiv) alquilo C₁₋₆,

xv) cicloalquilo C₃₋₈ y

xvi) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

R⁷ se selecciona de

xvii) alquilo C₁₋₆,

xviii) cicloalquilo C₃₋₈ y

xix) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

o R⁶ y R⁷ conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con R⁸;

R⁸ es halógeno;

con la condición de que se excluya N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ es alquilo C₁₋₆;

X se selecciona de

i) -NH- y

ii) -O-;

R² se selecciona de

iii) H y

iv) halógeno;

R³ se selecciona de

v) NR⁴R⁵ y

vi) CHR⁶R⁷;

R⁴ se selecciona de

vii) alquilo C₁₋₆,

viii) cicloalquilo C₃₋₈ y

ix) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

R⁵ se selecciona de

x) alquilo C₁₋₆,

xi) cicloalquilo C₃₋₈ y

xii) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con R⁸; en la que el heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo;

R⁶ se selecciona de

xiii) alquilo C₁₋₆,

xiv) cicloalquilo C₃₋₈ y

xv) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

R⁷ se selecciona de

5 xvi) alquilo C₁₋₆,

xvii) cicloalquilo C₃₋₈ y

xviii) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

10 o R⁶ y R⁷ conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo o uno ciclohexilo opcionalmente sustituido con R⁸;

R⁸ es halógeno;

15 con la condición de que se excluya (3R)-N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que

R¹ es metilo;

25 X se selecciona de

i) -NH- y

ii) -O-;

30 R² se selecciona de

iii) H,

35 iv) cloro y

v) fluoro;

R³ se selecciona de

40 vi) NR⁴R⁵ y

vii) CHR⁶R⁷;

45 R⁴ se selecciona de

viii) metilo,

ix) etilo,

50 x) propilo,

xi) ciclopropilo y

55 xii) ciclopropilmetilo;

R⁵ se selecciona de

xiii) metilo,

60 xiv) etilo,

xv) propilo,

65 xvi) ciclopropilo y

xvii) ciclopropilmetilo;

o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con R⁸; en la que el heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo;

R⁶ se selecciona de

xviii) metilo,

xix) etilo,

xx) propilo,

xxi) ciclopropilo y

xxii) ciclopropilmetilo;

R⁷ se selecciona de

xxiii) metilo,

xxiv) etilo,

xxv) propilo,

xxvi) ciclopropilo y

xxvii) ciclopropilmetilo;

o R⁶ y R⁷ conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo o uno ciclohexilo opcionalmente sustituido con R⁸;

R⁸ es fluoro;

con la condición de que se excluya (3R)-N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² se selecciona de

i) H,

ii) cloro y

iii) fluoro.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁴ es metilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R⁵ es etilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con R⁸; en el que el heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo no sustituido, en el que el heterocicloalquilo es pirrolidinilo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de

i) metilo,

ii) etilo,

iii) propilo,

iv) ciclopropilo y

v) ciclopropilmetilo.

5 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R⁶ y R⁷ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo ciclopentilo o uno ciclohexilo.

10 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R⁸ es fluoro.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el compuesto se selecciona de

15 6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]-6-fluoro-fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

(3R)-N-[4-cloro-2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida;

20 N-[4-cloro-2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

25 N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

(3R)-N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida;

N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclopentanosulfonamida;

30 N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclohexanosulfonamida;

N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]butano-2-sulfonamida;

35 6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilino]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

(3R)-N-[2-ciano-3-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida;

6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilino]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

40 N-[4-cloro-2-ciano-3-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

45 N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclopentanosulfonamida; y

6-[2-ciano-3-(dimetilsulfamoilamino)-6-fluoro-fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el compuesto se selecciona de

6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]-6-fluoro-fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

55 6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

N-[4-cloro-2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

60 N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclopentanosulfonamida;

N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclohexanosulfonamida;

65 N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]butano-2-sulfonamida;

- 6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilino]-3-metil-4-oxo-quinazolina;
- 5 6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilino]-3-metil-4-oxo-quinazolina;
- N-[4-cloro-2-ciano-3-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;
- N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;
- 10 N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclopentanosulfonamida; y
- 6-[2-ciano-3-(dimetilsulfamoilamino)-6-fluoro-fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.
- 20 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo terapéuticamente inerte.
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en el tratamiento o profilaxis de cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer cerebral, melanoma o carcinoma de pulmón no microcítico.