



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 295 035**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/04** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

**A61P 17/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00943348 .3**

86 Fecha de presentación : **30.06.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1192151**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.04.2002**

54 Título: **Anilinoquinazolinás como inhibidores de proteína tirosina quinasa.**

30 Prioridad: **09.07.1999 GB 9916213**  
**09.07.1999 GB 9916218**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2008**

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**  
**Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue**  
**Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB**

72 Inventor/es: **Cockerill, George Stuart y**  
**Lackey, Karen Elizabeth**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 295 035 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

Anilinoquinazolinas como inhibidores de proteína tirosina quinasa.

5 La presente invención se refiere a una serie de compuestos heteroaromáticos sustituidos, a métodos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina. En particular, la invención se refiere a derivados de quinazolina y piridopirimidina que presentan inhibición de la proteína tirosina quinasa.

10 Las proteínas tirosina quinasas catalizan la fosforilación de restos tirosilo específicos en diversas proteínas involucradas en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular (A.F. Wilks, *Progress in Growth Factor Research*, 1990, 2, 97-111; S.A. Courtneidge, *Dev. Sup.* 1, 1993, 57-64; J.A. Cooper, *Semin. Cell Biol.*, 1994, 5(6), 377-387; R.F. Paulson, *Semin. Immunol.*, 1995, 7(4), 267-277; A.C. Chan, *Curr. Opin. Immunol.*, 1996, 8(3), 394-401). A grandes rasgos, las proteínas tirosina quinasas se pueden clasificar en quinasas que actúan como receptores (por ejemplo, EGFR, c-erbB-2, c-met, tie-2, PDGFR, FGFR) o que no actúan como receptores (por ejemplo, c-src, Ick, zap70). Se ha demostrado que una activación inapropiada o incontrolada de muchas de estas quinasas, es decir, una actividad aberrante de proteínas tirosina quinasa, por ejemplo, por sobre-expresión o mutación, tiene como resultado un crecimiento celular incontrolado.

20 Las proteínas quinasas juegan un papel crítico en el control del crecimiento y la diferenciación celular y son mediadores clave de las señalizaciones celulares que conducen a la producción de factores del crecimiento y citoquinas. Véase, por ejemplo, Schlessinger y Ullrich, *Neuron* 1992, 9, 383. Una lista parcial, no limitante, de tales quinasas incluye abl, ARaf, ATK, ATM, bcr-abl, Blk, BRaf, Brk, Btk, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, cfms, c-fms, c-kit, c-met, cRaf1, CSF1R, CSK, c-src, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, ERK1, ERK2, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, Fps, Frk, Fyn, GSK, gsk3a, gsk3b, Hck, IGF-1R, IKK, IKK1, IKK2, IKK3, INS-R, quinasa ligada a integrina, Jak, JAK1, JAK2, JAK3, JNK, JNK, Lck, Lyn, MEK, MEK1, MEK2, p38, PDGFR, PIK, PKB1, PKB2, PKB3, PKC, PKCa, PKCb, PKCd, PKCe, PKCg, PKCI, PKCm, PKCz, PLK1, quinasa de tipo Polo, PYK2, tie<sub>1</sub>, tie<sub>2</sub>, TrkA, TrkB, TrkC, UL13, UL97, VEGF-R1, VEGF-R2, Yes y Zap70. Las proteínas quinasas se han implicado como dianas en trastornos del sistema nervioso central tales como la enfermedad de Alzheimer (Mandelkow, E. M. *et al.* *FEBS Lett.* 1992, 314, 315; Sengupta, A. *et al.* *Mol. Cell. Biochem.* 1997, 167,99), sensación de dolor (Yashpal, K. J. *Neurosci.* 1995, 15, 3263-72), trastornos inflamatorios tales como artritis (Badger, J. *Pharm. Exp. Ther.* 1996, 279, 1453), psoriasis (Dvir, *et al.* *J. Cell Biol.* 1991, 113, 857), enfermedades óseas tales como osteoporosis (Tanaka *et al.* *Nature*, 1996, 383, 528), cáncer (Hunter y Pines, *Cell* 1994, 79, 573), aterosclerosis (Hajjar y Pomerantz, *FASEB J.* 1992, 6, 2933), trombosis (Salari, *FEBS* 1990, 263, 104), trastornos metabólicos tales como diabetes (Borthwick, A.C. *et al.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995, 210, 738), trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos tales como angiogénesis (Strawn *et al.* *Cancer Res.* 1996, 56, 3540; Jackson *et al.* *J. Pharm. Exp. Ther.* 1998, 284, 687), reestenosis (Buchdunger *et al.* *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1991, 92, 2258), enfermedades autoinmunes y rechazo a trasplantes (Bolen y Brugge, *Ann. Rev. Immunol.* 1997, 15, 371) y enfermedades infecciosas tales como infecciones virales (Littler, E. *Nature* 1992, 358, 160) y fúngicas (Lum, R. T. *Solicitud Int. PCT*, WO 9805335 A1 980212).

40 La actividad aberrante de proteínas tirosina quinasas, tales como c-erbB-2, c-src, c-met, EGFR y PDGFR ha estado implicada en ciertas enfermedades malignas. Por ejemplo, el cáncer pulmonar no microcítico, el cáncer de vejiga y el cáncer de cabeza y cuello conllevan una elevación de la actividad EGFR, y los tumores de mama, ovarios, estómago y páncreas conllevan un aumento de la actividad c-erbB-2. Por lo tanto, la inhibición de las proteínas tirosina quinasas proporciona un tratamiento para tumores tales como los mencionados anteriormente.

50 Otros trastornos varios también conllevan actividad aberrante de proteínas tirosina quinasas: psoriasis, (Dvir *et al.* *J. Cell. Biol.*; 1991, 113, 857-865), fibrosis, aterosclerosis, reestenosis (Buchdunger *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 1991, 92, 2258-2262), enfermedad autoinmune, alergia, asma, rechazo de trasplantes (Klausner y Samelson, *Cell*; 1991, 64, 875-878), inflamación (Berkois, *Blood*; 1992, 79(9), 2446-2454), trombosis (Salari *et al.* *FEBS*; 1990, 263 (1), 104-108), bronquitis (Takeyama, K. *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 1999, 96(6):3081-3086) y enfermedades del sistema nervioso (Ohmichi *et al.* *Biochemistry*, 1992, 31, 4034-4039). Los inhibidores de las proteínas tirosina quinasas específicas involucradas en estas enfermedades, por ejemplo, PDGF-R en la reestenosis y EGF-R en la psoriasis, conducirán a nuevas terapias para estos trastornos. También se apunta a P56lck y zap 70 en estados de enfermedad en los que hay hiperactividad de las células T, por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad autoinmune, alergia, asma y rechazo de injertos. El proceso de la angiogénesis se ha asociado a diversas patologías (por ejemplo, tumorigénesis, psoriasis, artritis reumatoide) y se ha indicado que dicho proceso se controla a través de la acción de varias tirosina quinasas receptoras (L.K. Shawver, *DDT*, 1997, 2(2), 50-63).

60 Por lo tanto, un objeto general de la presente invención es proporcionar compuestos adecuados para el tratamiento de los trastornos mediados por actividad de proteínas tirosina quinasas y, en particular, el tratamiento e los trastornos mencionados anteriormente.

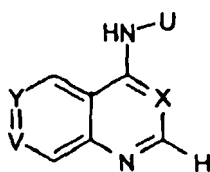
65 Además del tratamiento de tumores, la presente invención prevé que otros trastornos mediados por actividad de proteínas tirosina quinasas puedan ser tratados eficazmente por inhibición, incluida la inhibición preferente, de la actividad apropiada de proteínas tirosina quinasa.

## ES 2 295 035 T3

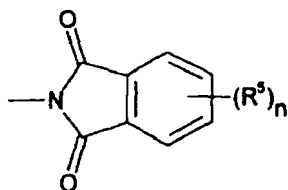
La inhibición de amplio espectro de proteínas tirosina quinasa no siempre puede proporcionar un tratamiento óptimo de, por ejemplo, tumores y, en ciertos casos, incluso puede ser perjudicial para los pacientes ya que las proteínas tirosina quinasa desempeñan un papel esencial en la regulación normal del crecimiento celular.

- 5 Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que inhiban preferentemente las proteínas tirosina quinasa, tales como EGFR, c-erbB-2, c-erbB-4, c-met, tie-2, PDGFR, c-src, Ick, Zap70 y fyn. También se considera como un beneficio en la inhibición preferencial que implica grupos pequeños de proteínas tirosina quinasa, por ejemplo, grupos que incluyen dos o más de c-erbB-2, c-erbB-4, EGF-R, Ick y zap70.
- 10 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar compuestos útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con proteínas tirosina quinasa, que reducen al mínimo los efectos secundarios indeseables en el receptor.

El documento WO-A-99/35146 se refiere a compuestos heteroaromáticos bicíclicos de fórmula

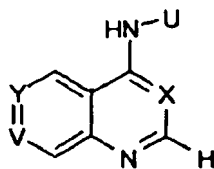


- en la que X es N o CH; Y es CR<sup>1</sup> y V es N; o Y es N y V es CR<sup>1</sup>; o Y es CR<sup>1</sup> y V es CR<sup>2</sup>; o Y es CR<sup>2</sup> y V es CR<sup>1</sup>; R<sup>1</sup> representa un grupo CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-Ar-, en el que Ar se selecciona entre fenilo, furano, tiofeno, pirrol y tiazol, pudiendo estar cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>; R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que comprende hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub> y di[alquil C<sub>1-4</sub>]amino; U representa un grupo fenilo, piridilo, 3H-imidazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, 1H-indazolilo, 2,3-dihidro-1H-indazolilo, 1H-benzimidazolilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazolilo o 1H-benzotriazolilo, sustituido con un grupo R<sup>3</sup> y opcionalmente sustituido al menos con un grupo R<sup>4</sup> seleccionado independientemente; R<sup>3</sup> se selecciona entre un grupo que comprende bencilo, halo-, dihalo- y trihalo-bencilo, benzofilo, piridilmetilo, piridilmetoxi, fenoxi, benciloxi, halo-, dihalo- y trihalo-benciloxi y bencenosulfonilo; o R<sup>3</sup> representa trihalometilbencilo o trihalometilbenciloxi; o R<sup>3</sup> representa un grupo de fórmula
- 30

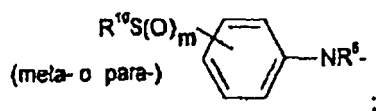


- en la que cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>; y n es de 0 a 3; cada R<sup>4</sup> es independientemente hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di[alquil C<sub>1-4</sub>]amino, alquiltio C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, carboxi, carbamoilo, alcocarbonilo C<sub>1-4</sub>, alcanoilamino C<sub>1-4</sub>, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)carbamoilo, N,N-di(alquil C<sub>1-4</sub>)carbamoilo, ciano, nitro y trifluorometilo; y sales y solvatos de los mismos como inhibidores de la proteína quinasa, métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en medicina.
- 45

- 50 El documento WO-A-99/35132 se refiere a compuestos heteroaromáticos sustituidos de fórmula



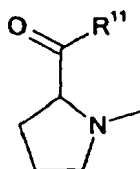
- en la que X es N o CH; Y es CR<sup>1</sup> y V es N; o Y es N y V es CR<sup>1</sup>; o Y es CR<sup>1</sup> y V es CR<sup>2</sup>; o Y es CR<sup>2</sup> y V es CR<sup>1</sup>; R<sup>1</sup> representa un grupo Q-M-, en el que M es un grupo alquilenilo C<sub>1-4</sub> en el que cualquier átomo de carbono, distinto de un átomo de carbono inmediatamente adyacente al grupo Q, puede reemplazarse por un átomo de oxígeno o azufre o por un grupo NR<sup>6</sup>; o donde M es un grupo alquilenilo C<sub>5</sub> en el que cualquier átomo de carbono, distinto del átomo de carbono inmediatamente adyacente al grupo Q, puede reemplazarse por un átomo de oxígeno o azufre o por un grupo NR<sup>6</sup>; Q representa un grupo de fórmula Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>6</sup>, en la que p es de 1 a 4 y Z se selecciona entre el grupo que comprende NR<sup>6</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>m</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, S(O)<sub>m</sub>R<sup>10</sup> y CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>; o Q representa un grupo de fórmula
- 65



5

o Q representa un grupo de fórmula

10

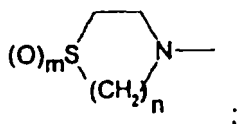


15

en la que  $R^{11}$  representa  $NR^8R^9$  u  $OR^{10}$ ;

o Q representa un grupo de fórmula

20

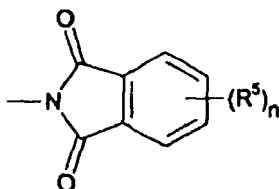


25

en la que cada uno de  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  representa independientemente H o alquilo  $C_{1-4}$ , y  $R^{10}$  representa alquilo  $C_{1-4}$ ; m es 1 ó 2; y n es 1 ó 2;  $R^2$  se selecciona entre el grupo que comprende hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilamino  $C_{1-4}$  y di[alquil  $C_{1-4}$ ]amino; U representa fenilo, piridilo, pirimidinilo o 3H-imidazolilo o un resto heterocíclico, bicíclico, de 9 ó 10 miembros, que contiene uno o dos átomos de nitrógeno y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, estando U sustituido con un grupo  $R^3$  y opcionalmente sustituido hasta con tres grupos  $R^4$  seleccionados independientemente;  $R^3$  se selecciona entre un grupo que comprende bencilo, halo-, dihalo- y trihalo-bencilo, benzoilo, piridilmetilo, piridilmetoxi, fenoxi, benciloxi, halo-, dihalo- y trihalo-benciloxi y bencenosulfonilo; o  $R^3$  representa un grupo de fórmula

30

35



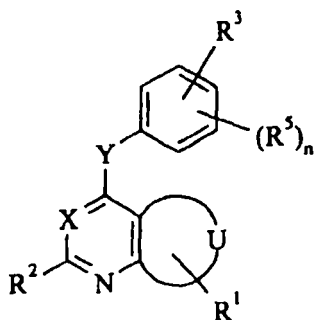
40

en la que cada  $R^5$  se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo  $C_{1-4}$  y alcoxi  $C_{1-4}$ ; y n es de 0 a 3; cada  $R^4$  es independientemente hidroxilo, halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alquenoilo  $C_{2-4}$ , alquinoilo  $C_{2-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di[alquil  $C_{1-4}$ ]amino, alquiltio  $C_{1-4}$ , alquilsulfino  $C_{1-4}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-4}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-4}$ , carboxi, carbamoilo, alcoxycarbonilo  $C_{1-4}$ , alcanoilamino  $C_{1-4}$ , N-(alquil  $C_{1-4}$ )carbamoilo, N,N-di(alquil  $C_{1-4}$ )carbamoilo, ciano, nitro y trifluorometilo; como inhibidores de la proteína tirosina quinasa. Se describen los compuestos, métodos para su preparación y composiciones farmacéuticas que incluyen tales compuestos y su uso en medicina.

50

El documento WO-A-98/02437 se refiere a compuestos heteroaromáticos bicíclicos de fórmula

55

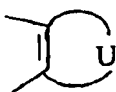


60

65

## ES 2 295 035 T3

en la que X es N o CH; Y es un grupo W(CH<sub>2</sub>), (CH<sub>2</sub>)W, o W, donde W es O, S(O)<sub>m</sub> donde m es 0, 1 ó 2, o NR<sup>a</sup> donde R<sup>a</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>; R<sup>1</sup> representa un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)<sub>m</sub>, donde m es como se ha definido anteriormente, con la condición de que el anillo no contenga dos átomos de O o S(O)<sub>m</sub> adyacentes, estando el anillo sustituido con una diversidad de grupos; R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que comprende hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>; cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que comprende hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-[alquil C<sub>1-4</sub>]amino, alquiltio C<sub>1-4</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbamoylo C<sub>1-4</sub>, di-[alquil C<sub>1-4</sub>]carbamoylo, carbamilo, alcocixarbonilo C<sub>1-4</sub>, ciano, nitro y trifluorometilo, y n es 1, 2 ó 3; R<sup>3</sup> es un grupo ZR<sup>4</sup> en el que Z está unido a R<sup>4</sup> a través de un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> en el que p es 0, 1 ó 2 y Z representa un grupo V(CH<sub>2</sub>), V(CF<sub>2</sub>), (CH<sub>2</sub>)V, (CF<sub>2</sub>)V, V(CRR'), V(CHR) o V en el que cada uno de R y R' es alquilo C<sub>1-4</sub> y en el que V es un grupo hidrocarbilo que contiene 0, 1 ó 2 átomos de carbono, carbonilo, dicarbonilo, CH(OH), CH(CN), sulfonamida, amida, O, S(O)<sub>m</sub> o NR<sup>b</sup> donde R<sup>b</sup> es hidrógeno o R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>; y R<sup>4</sup> es un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido o un resto carbocíclico o heterocíclico, de 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros, opcionalmente sustituido; o R<sup>3</sup> es un grupo ZR<sup>4</sup> en el que Z es NR<sup>b</sup>, y NR<sup>b</sup> y R<sup>4</sup> juntos forman un resto carbocíclico o heterocíclico, de 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros, opcionalmente sustituido; y



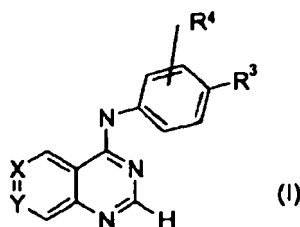
representa un anillo heterocíclico, condensado, de 5, 6 ó 7 miembros, que contiene de 1 a 5 heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan entre N, O o S(O)<sub>m</sub>, donde m es como se ha definido anteriormente, donde el anillo heterocíclico contiene un total de 1, 2 ó 3 dobles enlaces incluyendo el enlace del anillo de piridina o pirimidina; y sales y solvatos de los mismos como inhibidores de la proteína tirosina quinasa. Se describen los compuestos así como métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas que incluyen tales compuestos y su uso en medicina, por ejemplo, en el tratamiento de cáncer y psoriasis.

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos que se pueden utilizar para tratar trastornos en los que intervienen proteínas tirosina quinasa y, en particular, tienen propiedades anticancerosas. Más particularmente, los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de las proteínas tirosina quinasa tales como EGFr, c-erbB-2, c-erbB-4, c-met, tie-2, PDGFr, c-src, Ick, Zap70, y fyn, por lo que permiten una manipulación clínica de los tejidos enfermos particulares. En una realización, los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de c-erbB-2 y EGFr. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar trastornos mediados por la actividad anormal de la proteína tirosina quinasa donde tanto c-erbB-2 como EGFr muestran una actividad anormal.

La presente invención prevé, en particular, el tratamiento de enfermedades malignas, por ejemplo, tumores de mama, no microcíticos de pulmón, tumores de ovarios, estómago y páncreas, especialmente los inducidos por erbB-2, usando los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, la invención incluye compuestos que son preferentemente mucho más activos contra la proteína tirosina quinasa c-erbB-2 que contra la quinasa receptora EGF, de ahí que se puedan destinar al tratamiento de tumores inducidos por c-erbB-2. Sin embargo, la invención también incluye compuestos que son muy activos contra ambas quinasa receptoras c-erbB-2 y EGF-R, de ahí que se puedan destinar al tratamiento de un espectro más amplio de tumores.

De modo más particular, la presente invención prevé que los trastornos mediados por actividad de proteínas tirosina quinasa puedan tratarse eficazmente por inhibición de la actividad apropiada de proteínas tirosina quinasa de una manera relativamente selectiva, reduciendo de ese modo los efectos secundarios potenciales a un mínimo.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



o una sal o solvato del mismo;

en la que

X es CR<sup>1</sup> e Y es N;

## ES 2 295 035 T3

o X es N e Y es CR<sup>1</sup>;

o X es CR<sup>1</sup> e Y es CR<sup>2</sup>;

5 o X es CR<sup>2</sup> e Y es CR<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> representa un grupo R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Ar-, en el que Ar se selecciona entre fenilo, furano, tiofeno, pirrol y tiazol, pudiendo estar cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>; Z representa O, S, NH o NR<sup>6</sup>; p es 1, 2, 3 ó 4;

10

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos R<sup>8</sup>;

o R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros o un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros, pudiendo estar cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>8</sup>;

15

o R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros o un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros, pudiendo estar cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>8</sup>;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, nitrilo, NH<sub>2</sub> o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

20

R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>C(O) o CH<sub>3</sub>C(O);

R<sup>7</sup> es hidrógeno o R<sup>6</sup>;

25

R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

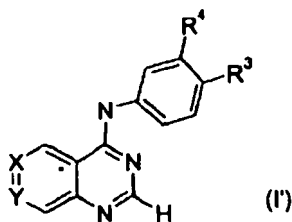
R<sup>3</sup> se selecciona entre piridilmetoxi, benciloxi, halo-, dihalo- o trihalobenciloxi;

R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub> o ciano.

30

En una realización preferida, R<sup>4</sup> está situado sobre el anillo de fenilo como se indica en la fórmula (I').

35



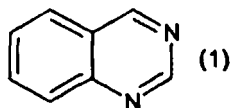
40

En una realización, el grupo R<sup>5</sup> es un grupo alqueno unido a un grupo heterocíclico o carbocíclico, el grupo alqueno es preferiblemente alqueno C<sub>1-4</sub>, más preferiblemente alqueno C<sub>1-3</sub>, aún más preferiblemente metileno o etileno.

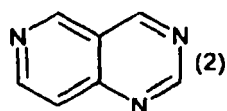
45

Por lo tanto, las definiciones para X e Y dan lugar a varios sistemas de anillos básicos posibles para los compuestos de fórmula (I). En particular, los compuestos pueden contener los siguientes sistemas de anillos básicos:

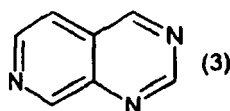
50



55



60



Se prefieren los sistemas de anillos (1) y (3).

65

Los grupos alquilo que contienen tres o más átomos de carbono pueden ser lineales, ramificados o cíclicos; preferiblemente son lineales o ramificados. Las referencias a un grupo alquilo concreto tal como "butilo" están concebidas para aludir solamente al isómero de cadena lineal (n-). Las referencias a otros términos genéricos tales como alcoxi, alquilamino, etc. se interpretarán de manera similar.

## ES 2 295 035 T3

Los valores adecuados para los diversos grupos indicados anteriormente dentro de las definiciones dadas para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> son los siguientes:

5 halo es, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo; preferiblemente es flúor, cloro o bromo, más preferiblemente flúor o cloro;

alquilo C<sub>1-4</sub> es, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo; preferiblemente es metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo, más preferiblemente metilo;

10 alquilo C<sub>1-6</sub> es, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, iso-hexilo, sec-hexilo; preferiblemente es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo o hexilo, más preferiblemente etilo, propilo e isopropilo;

15 alqueno C<sub>2-4</sub> es, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo o prop-2-enilo; preferiblemente es etenilo;

alquino C<sub>2-4</sub> es, por ejemplo, etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo; preferiblemente es etinilo;

20 alcoxi C<sub>1-4</sub> es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi; preferiblemente es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o butoxi; más preferiblemente es metoxi.

Los grupos heterocíclicos comprenden uno o más anillos que pueden estar saturados o insaturados o pueden ser aromáticos, y que pueden contener independientemente uno o más heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, donde los N-óxidos, monóxidos de azufre y dióxidos de azufre son sustituciones heteroaromáticas permisibles en cada anillo.

25 Los ejemplos de grupos heterocíclicos adecuados incluyen acridina, bencimidazol, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, carbazol, cinolina, dioxina, dioxano, dioxalano, ditiano, ditiagina, ditiazol, ditiolano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, indol, indolina, indolizina, indazol, isoindol, isoquinolina, isoxazol, isotiazol, morfolina, naftiridina, oxazol, oxadiazol, oxatiazol, oxatiazolidina, oxazina, oxadiazina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, ftalazina, piperazina, piperidina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolina, quinolina, quinoxalina, quinazolina, quinolizina, tetrahidrofurano, tetrazina, tetrazol, tiofeno, tiadiazina, tiadiazol, tiatriazol, tiazina, tiazol, tiomorfolina, tianaftaleno, tiopirano, triazina, triazol o tritiano.

35 Son grupos heterocíclicos preferidos grupos aromáticos seleccionados entre furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indol, e indazol.

40 Son grupos heterocíclicos más preferidos grupos aromáticos seleccionados entre furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina y pirimidina.

Son grupos heterocíclicos aún más preferidos grupos aromáticos seleccionados entre piridina e imidazol, especialmente pirid-2-ilo e imidazol-2-ilo.

45 Los grupos carbocíclicos comprenden uno o más anillos que pueden estar independientemente saturados o insaturados o ser aromáticos y que pueden contener sólo carbono e hidrógeno.

Los grupos carbocíclicos preferidos incluyen grupos aromáticos seleccionados entre fenilo, bifenilo, naftilo (incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) e indenilo.

50 Otros grupos carbocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, tetralina, decalina, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Un grupo carbocíclico más preferido es fenilo.

55 En una realización, los grupos heterocíclicos y los grupos carbocíclicos incluidos dentro del grupo R<sup>5</sup> están sin sustituir.

En una realización especialmente preferida, X es CR<sup>1</sup> e Y es CR<sup>2</sup> (sistema de anillos (1) anterior).

60 En una realización adicional especialmente preferida, X es CR<sup>1</sup> e Y es N (sistema de anillos (3) anterior).

En una realización preferida, R<sup>2</sup> representa hidrógeno, halógeno o alcoxi C<sub>1-4</sub>. En una realización más preferida, R<sup>2</sup> representa hidrógeno, flúor o metoxi. En una realización aún más preferida, R<sup>2</sup> representa hidrógeno o flúor.

65 En una realización preferida, Z representa NH, NR<sup>6</sup> u O. En una realización más preferida, Z representa NH u O. En una realización aún más preferida, Z representa NH.

## ES 2 295 035 T3

En una realización preferida, p es 1, 2 ó 3.

En una realización preferida adicional, el grupo Ar no tiene sustituyentes opcionales.

5 En una realización preferida adicional, Ar representa furano o tiazol.

En una realización preferida, R<sup>5</sup> representa un grupo heterocíclico o carbocíclico, aromático, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> (especialmente un grupo metilo).

10 En una realización más preferida, R<sup>5</sup> representa piridilo (especialmente pirid-2-ilo), fenilo, imidazolilo o N-metilimidazolilo (especialmente imidazol-2-ilo).

En una realización preferida, R<sup>5</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, nitrilo, NH<sub>2</sub> o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, donde R<sup>7</sup> representa H o R<sup>6</sup>, donde R<sup>6</sup> es como se ha definido anteriormente.

15 En una realización más preferida, R<sup>5</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, NH<sub>2</sub> o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, donde R<sup>7</sup> representa H o R<sup>6</sup>; y R<sup>6</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>.

20 La cadena lateral R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> puede unirse a cualquier posición adecuada del grupo Ar. Análogamente, el grupo R<sup>1</sup> puede unirse al átomo de carbono que tiene en cualquier posición adecuada del grupo Ar.

En una realización más preferida, cuando Ar representa furano, la cadena lateral R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> está en la posición 5 del anillo de furano y el enlace al átomo de carbono que tiene el grupo R<sup>1</sup> está en la posición 2 del anillo de furano.

25 En una realización adicional más preferida, cuando Ar representa tiazol, la cadena lateral R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> está en la posición 2 del anillo de tiazol y el enlace al átomo de carbono que tiene el grupo R<sup>1</sup> está en la posición 4 del anillo de tiazol.

30 En una realización preferida, R<sup>3</sup> representa benciloxi o fluorobenciloxi (especialmente 3-fluorobenciloxi).

En una realización especialmente preferida, R<sup>4</sup> representa cloro, bromo o hidrógeno.

35 En una realización aún más especialmente preferida, R<sup>3</sup> representa benciloxi o 3-fluorobenciloxi y R<sup>4</sup> representa cloro o bromo.

En una realización más preferida, hay un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en el que Y es CR<sup>2</sup>, donde R<sup>2</sup> es hidrógeno, flúor o metoxi; X es CR<sup>1</sup>, donde R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente, donde Ar es furano o tiazol sin sustituir; R<sup>3</sup> es benciloxi o fluorobenciloxi; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, o es cloro o bromo.

40

En una realización adicional más preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, donde X es CR<sup>2</sup>, donde R<sup>2</sup> es hidrógeno, flúor o metoxi; Y es CR<sup>1</sup>, donde R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente, donde Ar es furano o tiazol sin sustituir; R<sup>3</sup> es benciloxi o fluorobenciloxi; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, o es cloro o bromo.

45

En una realización adicional más preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, donde Y es N; X es CR<sup>1</sup>, donde R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente, donde Ar es furano o tiazol sin sustituir; R<sup>3</sup> es benciloxi o fluorobenciloxi; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, o es cloro o bromo.

50

En una realización aún más preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, donde Y es CR<sup>2</sup>, donde R<sup>2</sup> es hidrógeno, flúor o metoxi; X es CR<sup>1</sup>, donde R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente, donde Ar es furano o tiazol sin sustituir; R<sup>3</sup> es fluorobenciloxi; y R<sup>4</sup> es cloro o bromo.

55 En una realización adicional aún más preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, donde Y es N; X es CR<sup>1</sup>, donde R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente, donde Ar es furano o tiazol sin sustituir; R<sup>3</sup> es fluorobenciloxi; y R<sup>4</sup> es cloro o bromo.

60 En una realización más preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, donde Y es CR<sup>2</sup>, donde R<sup>2</sup> es hidrógeno, flúor o metoxi; X es CR<sup>1</sup>, donde R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente, donde Ar es furano o tiazol sin sustituir; R<sup>3</sup> es benciloxi o fluorobenciloxi; R<sup>4</sup> es hidrógeno, o es cloro o bromo; y R<sup>5</sup> es piridina, imidazol o fenilo.

65 En una realización adicional más preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, donde X es CR<sup>2</sup>, donde R<sup>2</sup> es hidrógeno, flúor o metoxi; Y es CR<sup>1</sup>, donde R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente, donde Ar es furano o tiazol sin sustituir; R<sup>3</sup> es benciloxi o fluorobenciloxi; R<sup>4</sup> es hidrógeno, o es cloro o bromo; y R<sup>5</sup> es piridina, imidazol o fenilo.

## ES 2 295 035 T3

En una realización adicional más preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, donde Y es N; X es CR<sup>1</sup>, donde R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente, donde Ar es furano o tiazol sin sustituir; R<sup>3</sup> es benciloxi o fluorobenciloxi; R<sup>4</sup> es hidrógeno, o es cloro o bromo; y R<sup>5</sup> es piridina, imidazol o fenilo.

5

En una realización aún más preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, donde Y es CR<sup>2</sup>, donde R<sup>2</sup> es hidrógeno, flúor o metoxi; X es CR<sup>1</sup>, donde R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente, donde Ar es furano o tiazol sin sustituir; R<sup>3</sup> es fluorobenciloxi; R<sup>4</sup> es cloro o bromo; y R<sup>5</sup> es piridina, imidazol o fenilo.

10

En una realización adicional aún más preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, donde Y es N; X es CR<sup>1</sup>, donde R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente, donde Ar es furano o tiazol sin sustituir; R<sup>3</sup> es fluorobenciloxi; R<sup>4</sup> es cloro o bromo; y R<sup>5</sup> es piridina, imidazol o fenilo.

15

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen:

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

20

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

y sus sales y solvatos, en particular sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

25

Otros compuestos preferidos de la presente invención incluyen:

N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-(5-{[2-(fenilsulfonil)etoxi]metil}-2-furil)-4-quinazolinamina;

30

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

y sus sales y solvatos, en particular sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

35

Otros compuestos preferidos de la presente invención incluyen los siguientes (en grupos indicados en lo sucesivo como Listas 1 a 72):

40 Lista 1

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

45

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

50

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

55

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

60

Lista 2

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

65

(4-Benciloxi-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-Benciloxi-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

5

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

10

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

15

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

### Lista 3

20

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

25

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

30

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

35

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

### Lista 4

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

45

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

50

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

55

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

60

### Lista 5

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

65

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

5 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)-etil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

10 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)-propil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

### Lista 6

15 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

20 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

25 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

30 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

### 35 Lista 7

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

40 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etoxi)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

45 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etoxi)-etil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

50 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etoxi)-propil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

### 55 Lista 8

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

60 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

65 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

5 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

### Lista 9

10 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

15 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

20 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

25 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

### Lista 10

30 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

35 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

40 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)etil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

45 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)propil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

### Lista 11

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

55 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

60 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

65 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

### Lista 12

5 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-tiazol-4-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)metil)-tiazol-4-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

10 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)etil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

15 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-tiazol-4-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

20 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)propil)-tiazol-4-il)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

### Lista 13

25 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

30 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

### Lista 14

35 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

40 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

45 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

### Lista 15

50 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

55 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

60 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

65

## ES 2 295 035 T3

### Lista 16

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

5 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

10 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

15 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

20 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

### Lista 17

25 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)-metil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

30 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)-etil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)-propil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

### 35 Lista 18

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

40 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

45 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

### 50 Lista 19

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

55 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)-metil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

60 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)-etil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

65 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)-propil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

### Lista 20

- (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;
- 5 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;
- (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;
- 10 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;
- (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;
- 15 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

### Lista 21

- 20 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;
- (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;
- 25 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;
- (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;
- 30 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;
- (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;
- 35 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

### 40 Lista 22

- (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;
- 45 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)metil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;
- (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;
- 50 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)etil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;
- (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;
- 55 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)propil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

### 60 Lista 23

- (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;
- 65 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

5 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

10 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

### Lista 24

15 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

20 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)metil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

25 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)etil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

30 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)propil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

### 35 Lista 25

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

40 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

45 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

50 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

### 55 Lista 26

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

60 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

65 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

5 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

### Lista 27

10 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

15 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

20 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

25 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

### Lista 28

30 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

35 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

40 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

45 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

### 50 Lista 29

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

55 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)-metil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

60 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)-etil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

65 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)-propil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

### Lista 30

- 5 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;
- (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;
- 10 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;
- (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;
- 15 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;
- (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;
- 20

### Lista 31

- 25 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;
- (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)-metil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;
- 30 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;
- (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)-etil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;
- 35 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;
- (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)-propil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;
- 40

### Lista 32

- 45 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;
- (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;
- 50 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;
- (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;
- 55 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

### 60 Lista 33

- (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;
- 65 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

5 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

10

Lista 34

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

15

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)metil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

20

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)etil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

25

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)propil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

30

Lista 35

35 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

40

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

45

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)amina;

50

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

Lista 36

55 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)metil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

60

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)etil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

65

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)propil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

### 5 Lista 37

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

10 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

15 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

20 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

### 25 Lista 38

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

30 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

35 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

40 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

### 45 Lista 39

50 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

55 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

60 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

65 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

### Lista 40

5 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

10 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

15 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

20

### Lista 41

25 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)-metilfuran-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

30 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)-etil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

35

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

40 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)-propil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

### Lista 42

45 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

50

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

55 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

60 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

### Lista 43

65 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)-metil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

5 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)-etil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

10 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)-propil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

15

### Lista 44

20 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

25 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

30

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

35

### Lista 45

40 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

45

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

50

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

55

### Lista 46

60

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)metil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

65

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)etil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

5 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etil-N-metilamino)propil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

10

Lista 47

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

15

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

20

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

25

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

30

Lista 48

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

35

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)metil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

40

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)etil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

45

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etil-N-metilamino)propil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

50

Lista 49

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

55

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

60

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

65

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

### 5 Lista 50

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

10 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

15 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

20 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

### 25 Lista 51

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

30 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

35 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)-etil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

40 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)-propil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

### 45 Lista 52

50 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

55 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

60 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

65 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

### Lista 53

5 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

10 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

15 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

20

### Lista 54

25 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

30 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)etil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

35

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

40 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)propil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

### Lista 55

45 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

50

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

### 55 Lista 56

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

60 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

65

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-quina-  
zolin-4-il)-amina;

5 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-qui-  
nazolin-4-il)-amina;

### Lista 57

10 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-quina-  
zolin-4-il)-amina;

15 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)-metil)-furan-2-il)-quinazo-  
lin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-quinazo-  
lin-4-il)-amina;

20 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)-etil)-furan-2-il)-quinazolin-  
4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)-propil)-furan-2-il)-quinazo-  
lin-4-il)-amina;

### 25 Lista 58

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-quinazolin-  
4-il)-amina;

30 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-quinazo-  
lin-4-il)-amina;

35 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-  
il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-quinazolin-  
4-il)-amina;

40 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-quinazo-  
lin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-quinazo-  
lin-4-il)-amina;

45

### Lista 59

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-  
il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-  
il)-quinazolin-4-il)-amina;

55 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-  
quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-  
il)-quinazolin-4-il)-amina;

60

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-  
il)-quinazolin-4-il)-amina;

65 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-  
2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

### Lista 60

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

5

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)metil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

10

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)etil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

15

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)propil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina;

20

### Lista 61

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

25

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

30

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

35

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

40

### Lista 62

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

45

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

50

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

55

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

60

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

### Lista 63

65

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)-metil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

5 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)-etil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

10 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)-propil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

15

### Lista 64

20 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

25 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

30

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

35

### Lista 65

40 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

45

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

50

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

55

### Lista 66

60

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)metil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

65

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)etil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

5 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)propil)-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina;

10

### Lista 67

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

15

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

20

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

25

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

30

### Lista 68

35 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

40

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)etil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

45

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)propil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

50

### Lista 69

55 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)-metil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

60

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-etil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)-etil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

65

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

## ES 2 295 035 T3

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)-propil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

### 5 Lista 70

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

10 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etoxi)metil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

15 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)etil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

20 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etoxi)propil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

### 25 Lista 71

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

30 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

35 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

40 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

45 Lista 72

50 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-metil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)metil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

55 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-etil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)etil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

60 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)-propil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

65 (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etil-N-metilamino)propil)-tiazol-4-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina;

y sus sales y solvatos, en particular sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

## ES 2 295 035 T3

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos o pueden mostrar isomería *cis-trans*). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereoisómeros) y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Análogamente, debe apreciarse que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautoméricas distintas de las que se muestran en la fórmula, y éstas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo, y todas estas formas polimórficas ("polimorfos") se incluyen dentro del alcance de la presente invención. En general, el polimorfismo puede producirse como una respuesta a cambios en la temperatura o presión, o en los dos, y también puede ser el resultado de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse por diversas características físicas, y típicamente se usan los patrones de difracción de rayos x, comportamiento de solubilidad y punto de fusión del compuesto para distinguir los polimorfos.

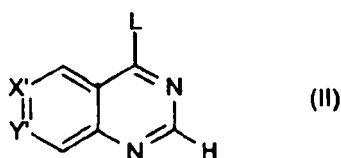
Como se ha indicado anteriormente, la presente invención también se extiende a derivados fisiológicamente funcionales de fórmula (I) como se ha definido anteriormente. La expresión "derivado fisiológicamente funcional", como se usa en este documento, se refiere a cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un éster, que después de la administración a un mamífero, tal como un ser humano, puede proporcionar (directa o indirectamente) tal compuesto o un metabolito activo del mismo. Tales derivados son evidentes para los especialistas en la técnica, sin experimentación indebida, y con referencia a las enseñanzas del Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5<sup>a</sup> Edition, Vol 1: Principles And Practice, que se incorpora en este documento como referencia.

Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición de ácido derivadas de un nitrógeno en el compuesto de fórmula (I). La actividad terapéutica reside en el resto obtenido a partir del compuesto de la invención como se ha definido en este documento y la identidad del otro componente es de menor importancia, aunque para propósitos terapéuticos y profilácticos es, preferiblemente, farmacéuticamente aceptable para el paciente. Las sales incluidas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico. Las sales representativas incluyen las siguientes sales: Acetato, Aluminio, Bencenosulfonato, Benzoato, Bicarbonato, Bisulfato, Bitartrato, Borato, Bromuro, Calcio, Edetato de Calcio, Camsilato, Carbonato, Cloruro, Cloroprocaína, Colina, Clavulanato, Citrato, Dibenciletlenodiamina, Dietanolamina, Dihidrocloruro, Edetato, Edisilato, Estolato, Esilato, Etilendiamina, Fumarato, Gluceptato, Gluconato, Glutamato, Glicililarsanilato, Hexilresorcinato, Hidrabamina, Hidrobromuro, Hidrocloruro, Hidroxinaftoato, Yoduro, Isetionato, Lactato, Lactobionato de Litio, Laurato, Malato, Maleato, Magnesio, Mandelato, Mesilato, Metilbromuro, Metilnitrato, Metilsulfato, Maleato de Monopotasio, Mucato, Napsilato, Nitratato, N-metilglucamina, Oxalato, Pamoato (Embonato), Palmitato, Pantotenato, Fosfato/difosfato, Poligalacturonato, Potasio, Procaína, Salicilato, Sodio, Estearato, Subacetato, Succinato, Sulfato, Tannato, Tartrato, Teoclatato, Tosilato, Trietanolamina, Trietyoduro, Trimetilamonio y Valerato.

Las sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en la preparación de intermedios para la síntesis final de compuestos de fórmula (I) y forman un aspecto adicional de la presente invención.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que:

X' es CL' e Y' es N;

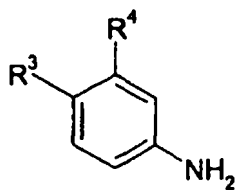
o X' es N e Y' es CL';

o X' es CL' e Y' es CR<sup>2</sup>;

o X' es CR<sup>2</sup> e Y' es CL';

donde  $R^2$  es como se ha definido anteriormente, y L y L' son grupos salientes adecuados, con un compuesto de fórmula (III)

5

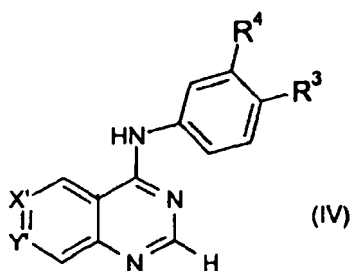


(III)

10

donde  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido anteriormente, para preparar un compuesto de fórmula (IV)

15



(IV)

20

25

y después reacción de (b) con uno o más reactivos adecuados para introducir el grupo  $R^1$  por reemplazamiento del grupo saliente L'; y, si se desea, (c) seguidamente convertir el compuesto de fórmula (I) obtenido de esa manera en otro compuesto de fórmula (I) por medio de reactivos apropiados.

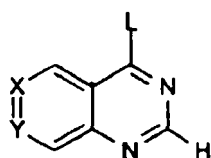
30

Como alternativa, el compuesto de fórmula (II) que se ha definido anteriormente se hace reaccionar con los reactivos adecuados para introducir el grupo  $R^1$  por reemplazamiento del grupo saliente L' y después el producto obtenido de esa manera (de fórmula (V), más abajo) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (III) que se ha definido más arriba, y seguidamente, si se desea, se convierte el compuesto de fórmula (I) obtenido de esa manera en otro compuesto de fórmula (I).

35

En una variante de esta alternativa, el compuesto de fórmula (V)

40

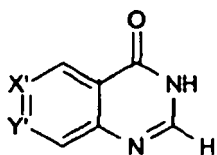


(V)

45

en la que X, Y, y L son como se han definido anteriormente, puede prepararse por la reacción de un compuesto de fórmula (VI)

50

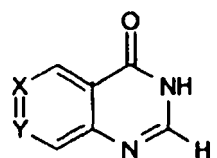


(VI)

55

en la que Y' y X' son como se han definido anteriormente, con reactivos apropiados para sustituir el grupo  $R^1$  por el grupo saliente L' para preparar un compuesto de fórmula (VII)

60



(VII)

65

y posteriormente reacción para incorporar el grupo saliente L. Por ejemplo, puede incorporarse un grupo saliente de cloro por reacción de una 3,4-dihidropirimidona correspondiente con tetracloruro de carbono/trifenilfosfina en un disolvente apropiado o con cloruro de tionilo con DMF catalítica en un disolvente apropiado.

5 Por lo tanto, el grupo R<sup>1</sup> puede introducirse como sustituyente en el sistema de anillos básico por reemplazamiento de un grupo saliente adecuado. Esto puede realizarse, por ejemplo, por reacción del aril o heteroaril estannano o derivado de ácido borónico correspondiente con el compuesto correspondiente de fórmula (IV) que tiene el grupo saliente L' en la posición apropiada del anillo.

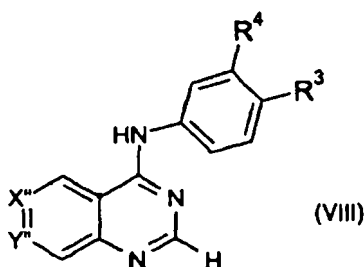
10 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) que se ha definido más arriba con uno o más reactivos apropiados para preparar un compuesto de fórmula (VIII)

15

20

25



30 en la que

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente;

X'' es CT e Y'' es N;

35

o X'' es N e Y'' es CT;

o X'' es CT e Y'' es CR<sup>2</sup>;

40

o X'' es CR<sup>2</sup> e Y'' es CT; donde R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente y T es un grupo adecuadamente funcionalizado;

y (b) seguidamente convertir el grupo T en el grupo R<sup>1</sup> por medio de uno o más reactivos apropiados; y, si se desea, (c) seguidamente convertir el compuesto de fórmula (I) obtenido de esa manera en otro compuesto de fórmula (I) por medio de reactivos apropiados.

45

Tales procesos son particularmente adecuados para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente. En tales casos, preferiblemente el grupo T representará un grupo Ar, como se ha definido anteriormente, que tiene un grupo formilo (CHO).

50

Cuando T representa un grupo Ar que lleva un grupo formilo, el compuesto (de fórmula (VIIIa)) se puede preparar adecuadamente a partir del correspondiente compuesto sustituido con dioxolanilo (de fórmula (VIIIb)), por ejemplo, por hidrólisis ácida. El compuesto sustituido con dioxolanilo se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un reactivo apropiado para sustituir el grupo saliente en cuestión por el sustituyente que lleva el anillo dioxolanilo. Este reactivo podría ser, por ejemplo, un derivado de heteroarilestannano apropiado. Como alternativa, cuando T representa un grupo Ar que tiene un grupo formilo, el compuesto (de fórmula (VIIIa)) puede prepararse a partir del ácido heteroarilborónico correspondiente adecuadamente sustituido.

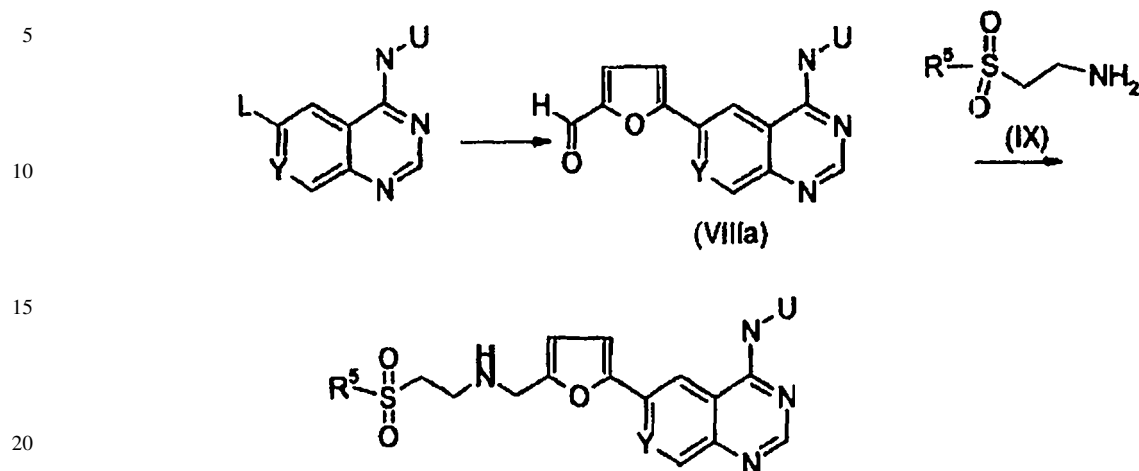
55

Por lo tanto, un proceso adecuado puede comprender reacción de un compuesto de fórmula (VIIIa) en la que T es un grupo Ar que tiene un sustituyente formilo (es decir, un grupo-CHO) con un compuesto de fórmula (IX): R<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Z. La reacción implica preferiblemente una aminación reductora por medio de un agente reductor apropiado, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico o borohidruro sódico en un disolvente apropiado tal como dicloroetano o dimetoxietano. Un ejemplo representativo se muestra en el Esquema I. U representa un anillo de fenilo sustituido con R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han descrito anteriormente.

60

65

Esquema I



25 Como alternativa, otro proceso adecuado puede comprender oxidación de un compuesto de fórmula (VIIIb) en la que T es un grupo Ar que tiene un sustituyente de fórmula (X) ( $R^5S-CH_2CH_2NH_2CH_2-$ ). Los métodos adecuados para la oxidación para obtener el compuesto deseado de fórmula (I) serán bien conocidos por el especialista en la técnica pero incluyen, por ejemplo, reacción con un peróxido orgánico, tal como ácido peracético o ácido metacloroperbenzoico, o reacción con un agente de oxidación inorgánico, tal como OXONE<sup>®</sup>. El compuesto de fórmula (VIIIb) en la que T es un grupo Ar que tiene un sustituyente de fórmula (X) puede prepararse por una reacción análoga a la descrita anteriormente, concretamente reacción de un compuesto de fórmula (VIIIa) en la que T es un grupo Ar que tiene un sustituyente formilo (es decir, un grupo-CHO) con un compuesto de fórmula (XI) ( $R^5-SO_2-CH_2CH_2NH_2$ ), respectivamente.

30

35 Un proceso adecuado para generar compuestos en los que T representa un grupo Ar que tiene un grupo de la fórmula  $R^5SO_2-CH_2CH_2-Z-(CH_2)_p-$  en la que  $p = 3$  puede comprender una reacción de Wittig que utiliza un iluro de fósforo, por ejemplo, fosfonoacetato de trietilo en presencia de una base tal como carbonato potásico en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo con un compuesto de fórmula VIIIa para proporcionar un compuesto de fórmula VIIIc como se representa en el Esquema II. (para una revisión de la reacción de Wittig: A. Mercker, *Org. Reactions* 14, 270, 1965; I. Gosney y A. G. Rowley, en *Organofosforus Reagents in Organic Synthesis*, J.I.G. Cadogan (ed.), Academic Press, Londres, 1979, págs. 17-153). Un compuesto de fórmula (VIIId) puede prepararse adecuadamente a partir de un compuesto de fórmula (VIIIc) por diversos métodos. Por ejemplo, cuando  $R =$  etilo en la fórmula (VIIIc), el tratamiento de un compuesto de fórmula (VIIIc) con una base acuosa tal como hidróxido sódico acuoso proporcionará un compuesto de fórmula (VIIIc) con  $R = H$  que después puede convertirse en un compuesto de fórmula (VIIId) utilizando reacciones de formación de amida convencionales, tales como tratamiento con un compuesto de fórmula (IX) en presencia de CDI (carbonildiimidazol) en un disolvente adecuado tal como DMF. Los métodos adecuados para la reducción para obtener los compuestos deseados de fórmula (I) serán bien conocidos por un especialista en la técnica, pero incluyen, por ejemplo, reacción con un agente reductor de borano tal como dimetilsulfuro de borano. Además, un especialista en la técnica también podrá observar la aplicación de este proceso a un compuesto de fórmula (I), en la que Z es oxígeno. Por ejemplo, en la conversión de un compuesto de fórmula (VIIIc) en un compuesto de fórmula (VIIId), la reacción de acoplamiento puede realizarse usando el etanol apropiadamente sustituido de fórmula (IX) ( $R^5-SO_2-CH_2CH_2-OH$ ) y la posterior reducción puede proporcionar el compuesto deseado de fórmula (I) (en la que  $Z = O$ ) utilizando una diversidad de condiciones de reducción. A modo de ejemplo, uno de estos grupos de condiciones de reducción puede incluir la utilización de hidruro de litio y aluminio en presencia de un ácido de Lewis tal como eterato de trifluoruro de boro.

40

45

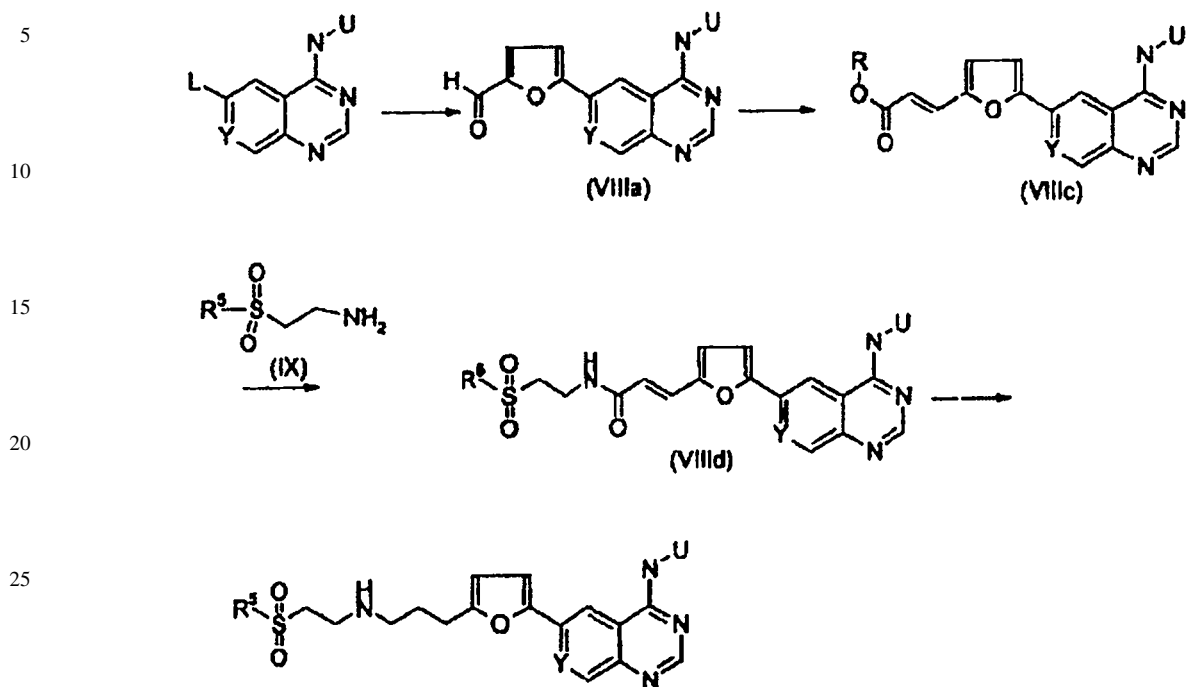
50

55

60

65

## Esquema II



Un proceso alternativo incluye la transformación de un compuesto de fórmula (VIIIc) en un compuesto de fórmula (VIIIe) como en el Esquema III utilizando una diversidad de agentes reductores tales como dimetilsulfuro de borano o hidruro de litio y aluminio. A partir de este intermedio de alcohol, un especialista en la técnica puede prever una multitud de rutas para sintetizar el compuesto deseado de fórmula (I). Dos rutas sintéticas representativas se representan en el Esquema III como A y B. Puede realizarse una reacción de esterificación o acoplamiento sobre el compuesto de fórmula VIIIe con un carboxilato apropiadamente sustituido de fórmula (XII):  $R^5-SO_2-CH_2CO_2H$ . Un compuesto de fórmula (VIIIf) puede tratarse con un agente reductor tal como borohidruro de litio en un disolvente adecuado tal como THF o un compuesto de fórmula VIIIc puede convertirse en un tioéster intermedio que posteriormente puede reducirse (Baxter, S.L., Bradshaw, J.S. J Org. Chem. 1981, 46(4), 831-2) para producir el compuesto deseado de fórmula I en la que  $Z = O$ . Siguiendo la ruta B del Esquema III, un compuesto de fórmula (VIIIe) puede convertirse en un compuesto de fórmula (VIIIg) a través de una diversidad de métodos bien conocidos por un especialista en la técnica, pero que incluyen, por ejemplo, tratamiento con trifenilfosfina en tetracloruro de carbono ( $L = Cl$ ) o tratamiento con cloruro de toluenosulfonilo en presencia de una base ( $L = TsO$ ). La conversión de un compuesto de fórmula (VIIIg) en el compuesto deseado de fórmula I puede realizarse utilizando un compuesto de fórmula (IX) en presencia de una base tal como carbonato potásico.

50

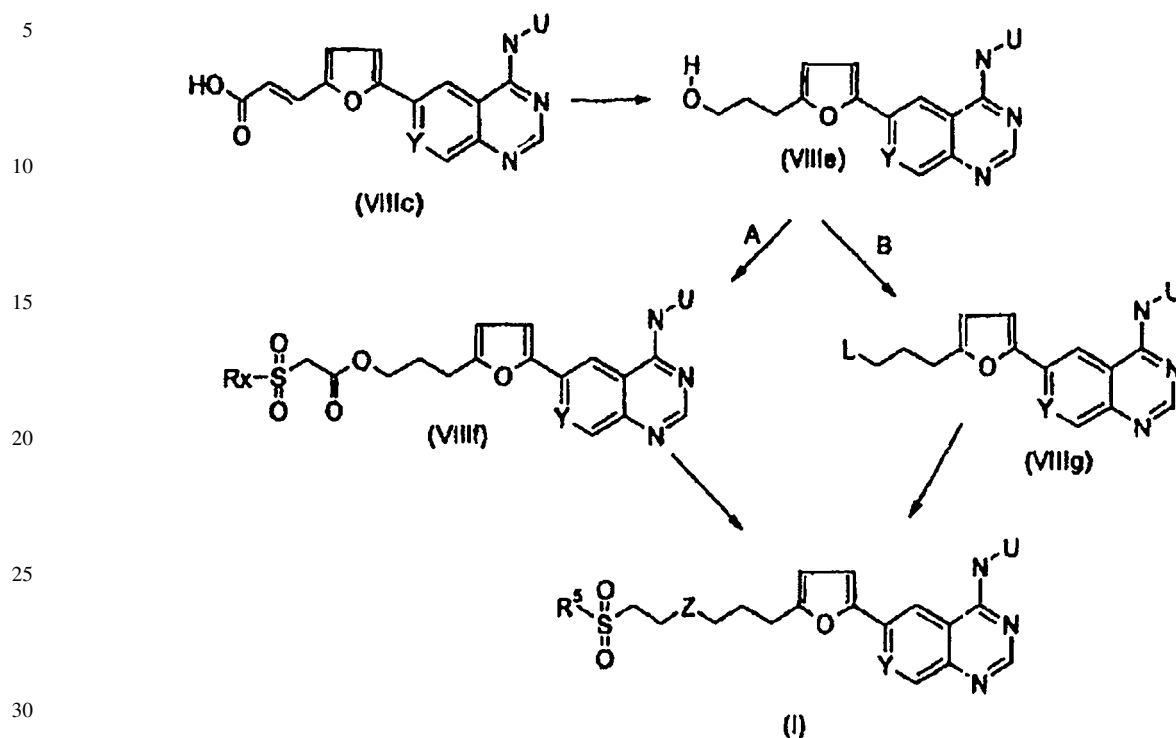
(Esquema pasa a página siguiente)

55

60

65

Esquema III



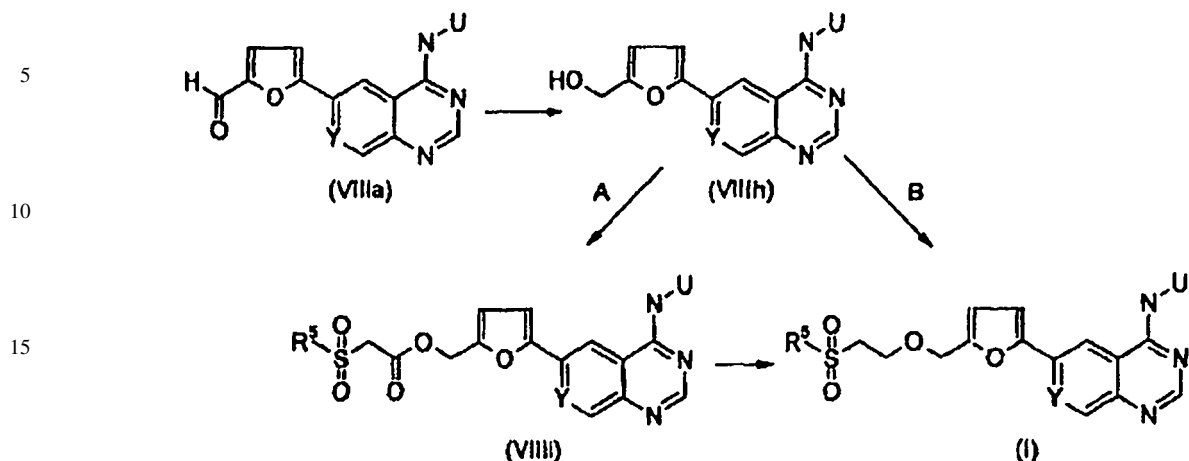
35 Puede utilizarse una ruta sintética similar, representada en el Esquema IV, para obtener compuestos de la presente invención en los que I representa un grupo Ar que tiene un grupo de la fórmula  $R^5SO_2CH_2CH_2-Z-(CH_2)_p$ , en la que  $p = 1$ . El formilo del compuesto de fórmula (VIIIa) puede reducirse para dar el grupo hidroximetilo del compuesto de fórmula (VIIIh). A partir de este intermedio alcohólico, un especialista en la técnica puede prever una multitud de rutas para sintetizar el compuesto deseado de fórmula (I). En el Esquema IV se representan dos rutas sintéticas representativas como A y B. Puede realizarse una reacción de esterificación o acoplamiento sobre el compuesto de fórmula VIIIh con un carboxilato apropiadamente sustituido de fórmula (XII). Un compuesto de fórmula (VIIIi) puede tratarse con un agente reductor tal como dimetilsulfuro de borano o borohidruro de litio en un disolvente adecuado tal como THF para producir el compuesto deseado de fórmula (I) en la que  $Z = O$ . Siguiendo la ruta B del Esquema IV, un compuesto de fórmula (VIIIh) puede convertirse directamente en un compuesto deseado de fórmula (I) a través de una diversidad de métodos conocidos por un especialista en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VIIIh) puede tratarse con un compuesto de fórmula (IX) cuando  $Z = OH$  en presencia de  $ZnCl_2$  (referencia: Journal of Organic Chemistry, 52, 3917, 1987) o en condiciones de Mitsunobu modificadas (referencia: Tetrahedron, 50(18), 5469, 1994) tal como utilizando trifenilfosfina, diazodicarboxilato de dietilo en un disolvente adecuado tal como THF con una base adecuada presente tal como trietilamina. Como alternativa, la ruta B del Esquema IV puede realizarse por tratamiento con una base fuerte, por ejemplo, hidruro sódico, en presencia de la vinilsulfona apropiadamente sustituida, en un disolvente adecuado tal como DMF. Como alternativa, la ruta B del Esquema IV puede realizarse con el grupo saliente apropiado sobre el compuesto de fórmula (XII) ( $R^5SO_2CH_2CH_2-L$ ) en presencia de una base, por ejemplo, hidruro sódico o carbonato potásico.

55 Como alternativa, otro proceso adecuado puede implicar el uso apropiado de  $R^5S-CH_2CH_2-Z$  o  $R^5-S-CH_2CO_2H$  en rutas similares a las representadas en (III) y (IV) con el empleo de una etapa de oxidación para convertir los sulfuros sustituidos de forma diversa en sulfonas. Los métodos adecuados para la oxidación para obtener el compuesto deseado de fórmula (I) serán bien conocidos por el especialista en la técnica pero incluyen, por ejemplo, reacción con un peróxido orgánico, tal como ácido peracético o ácido metacloroperbenzoico, o reacción con un agente de oxidación inorgánico, tal como OXONE®.

60

65

Esquema IV



25

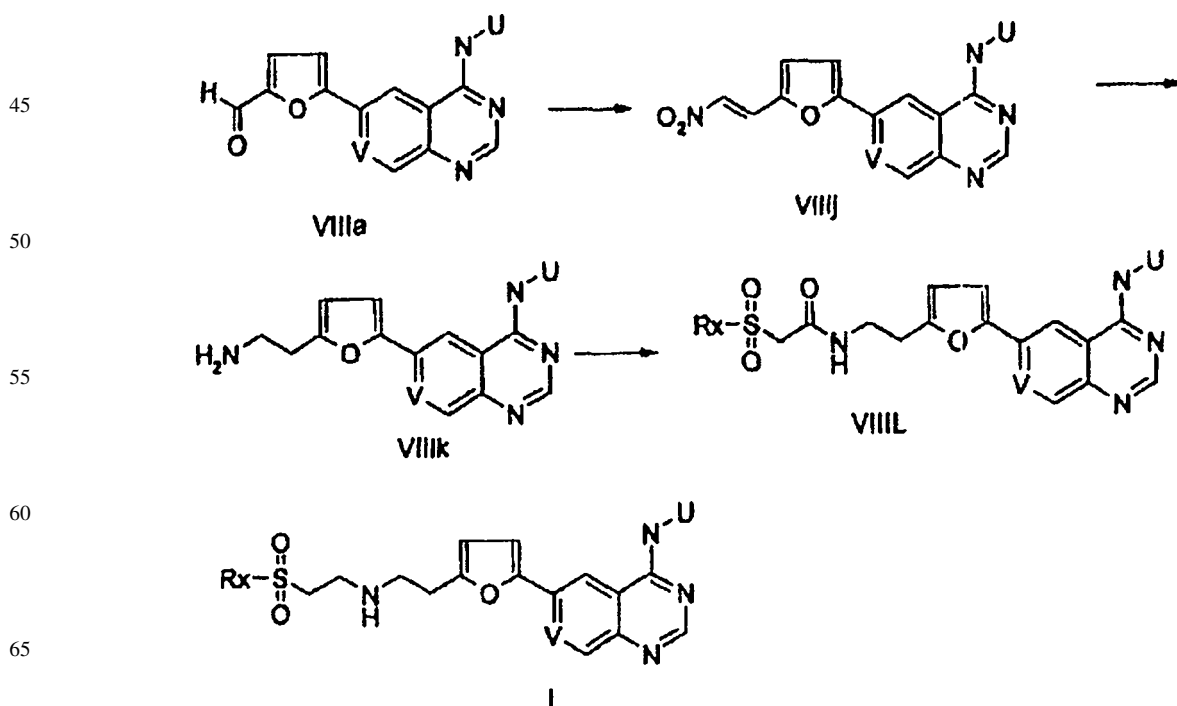
30

Como alternativa, puede utilizarse otro proceso adecuado, representado en el Esquema V, para obtener compuestos de la presente invención en los que T representa un grupo Ar que tiene un grupo de la fórmula  $R^5SO_2CH_2CH_2-Z-(CH_2)_p$ -en la que  $p = 2$ . El grupo formilo del compuesto de fórmula (VIIa) puede convertirse en el derivado de nitro vinilo de fórmula (VIIj) utilizando nitrometano en condiciones básicas tales como carbonato potásico en un disolvente adecuado tal como metanol o utilizando nitrometano con acetato de amonio (Hamdan, A., Wasley, J.W. Syn Commu-  
 nication 1985, 15(1), 71-4). Un compuesto de fórmula (VIIj) puede tratarse en una multitud de condiciones reductoras para producir un compuesto de fórmula (VIIk) bien conocido por un especialista en la técnica, pero puede incluir, por ejemplo, tratamiento de un compuesto de fórmula (VIIj) con hidruro de litio y aluminio o tratamiento con cinc en presencia de cloruro de hidrógeno o níquel Raney en una atmósfera de hidrógeno. Un compuesto de fórmula (VIIk) puede acoplarse a un compuesto apropiadamente sustituido de fórmula (XII) para producir un compuesto de fórmula (VIIIl) utilizando condiciones convencionales tales como tratamiento con carbonildiimidazol en DMF en presencia de una base tal como diisopropiltilamina. Un compuesto de fórmula (VIIIl) puede tratarse en las condiciones de reducción apropiadas mencionadas anteriormente para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (I).

35

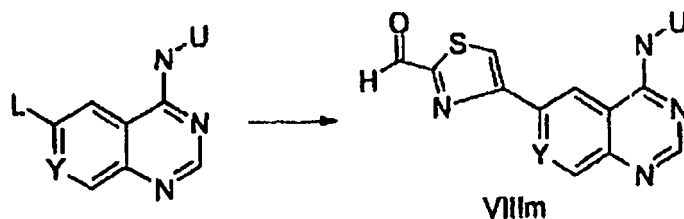
Un especialista en la técnica puede aplicar fácilmente las rutas sintéticas representativas indicadas en el Esquema III, en el Esquema IV y en el Esquema V a la serie de compuestos de fórmula (I) en la que el grupo Ar es el tiazol apropiadamente sustituido.

40 Esquema V



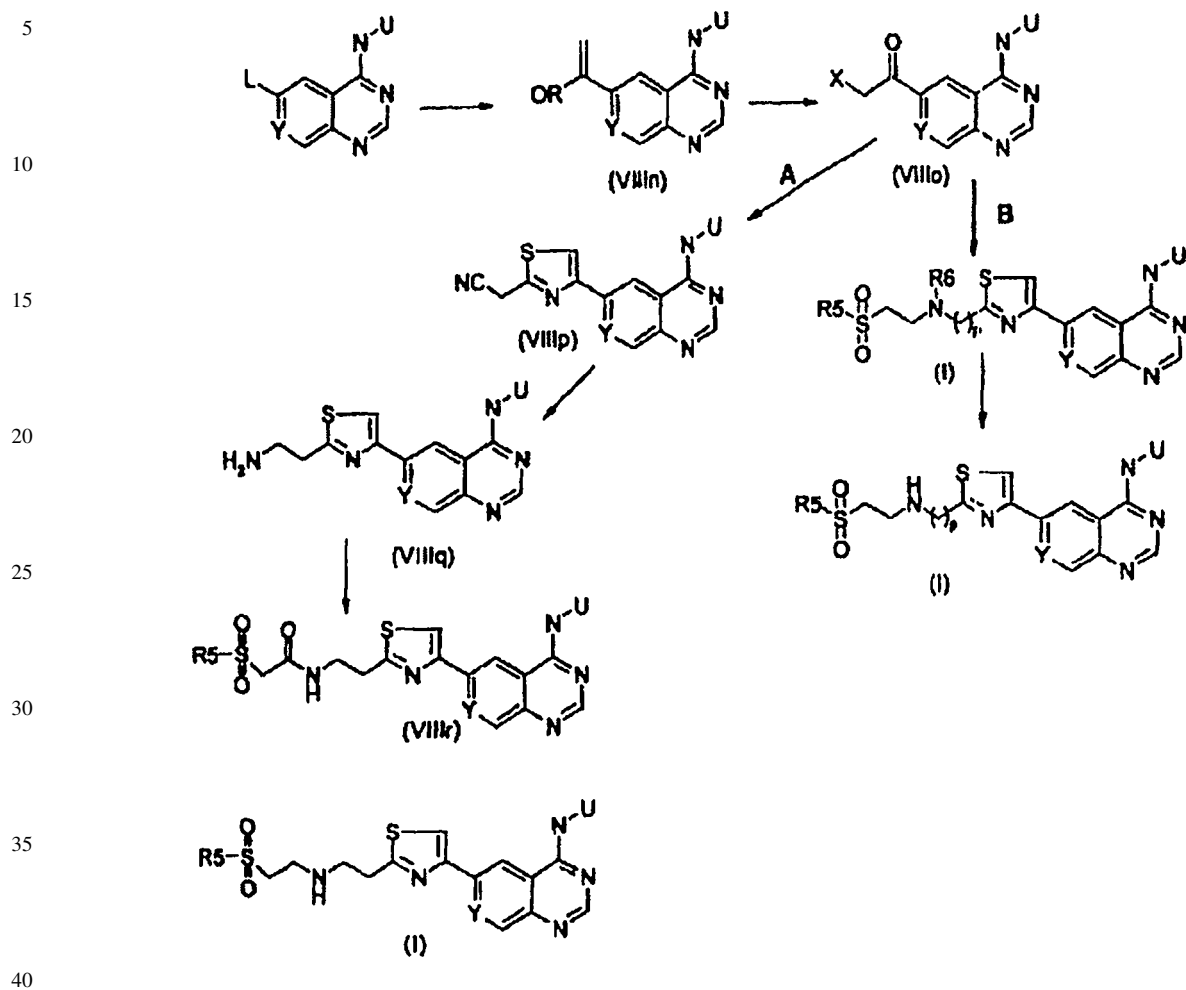
El Esquema VI representa la transformación mediante la cual puede sintetizarse el compuesto de formil tiazol apropiadamente sustituido de fórmula (VIIIm) a partir de un acoplamiento con heteroaril estannano de 2-formil-4-tributiltiazol y un compuesto de fórmula (I) en la que L es bromo, yodo o triflato. Como alternativa, puede sintetizarse (VIIIm) utilizando el ácido 2-formil-4-tiazolilborónico generado como un intermedio discreto o por generación *in situ* mediante reacción en boronato de texilo con 2-formil-4-bromo-tiazol (Angew. Chem. Int. Ed 37, 84, 1998).

Esquema VI



Además, otro proceso adecuado para convertir un compuesto de fórmula (VIII), en la que X'' es un grupo saliente pertinente o Y'' es un grupo saliente pertinente, en un compuesto deseado de fórmula (I) es la ruta sintética representativa indicada en el Esquema VII. La conversión en un compuesto de fórmula (VIII n) puede conseguirse por una reacción con estannano de vinil éter, por ejemplo, 1-etoxi-1-vinil tributil estaño en presencia de un catalizador de metal tal como dicloruro de bistrifenilfosfina paladio. Un compuesto de fórmula (VIII n) puede convertirse en una halometil cetona de fórmula (VIII o) utilizando una diversidad de condiciones conocidas por un especialista en la técnica, pero a modo de ejemplo, incluyen n-bromosuccinimida en un disolvente natural tal como THF o bromo en ácido acético en un intervalo de temperaturas de reacción de -10°C a 50°C, preferiblemente de 0°C a 22°C. Un especialista en la técnica puede prever varias rutas sintéticas para generar compuestos deseados de fórmula (I), dos de los cuales se muestran en el Esquema VII, representados como Rutas A y B. En la Ruta A, un compuesto de fórmula (VIII o) puede condensarse con un compuesto de fórmula (XIII) (NC-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(S)-NH<sub>2</sub>) en la que p = 1-3 en un disolvente adecuado tal como ácido acético o DMF en un intervalo de temperaturas de 0-120°C, preferiblemente un intervalo de temperaturas de 50-110°C para generar un compuesto de fórmula (VIII p). Un compuesto de fórmula (VIII p) puede convertirse en un compuesto en el que T = un 2-aminoalquiltiazol de fórmula (VIII q) utilizando una diversidad de condiciones reductoras que pueden incluir dimetilsulfuro de borano en THF o níquel Raney en etanol en una atmósfera de hidrógeno. Como se ha descrito en las rutas sintéticas anteriores, este compuesto de aminoalquilo puede acoplarse con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII) y la carbonil amida puede reducirse posteriormente para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (I) utilizando, por ejemplo, dimetilsulfuro de borano en THF. Una ruta alternativa para la conversión de un compuesto de fórmula (VIII o) en el compuesto deseado de fórmula (I) puede obtenerse empleando la ruta B del Esquema VII. Un compuesto de fórmula (VIII o) se condensa con un compuesto de fórmula (XIII) (puede usarse el Esquema XI para sintetizar estos reactivos apropiadamente sustituidos) en un disolvente adecuado tal como DMF o ácido acético en un intervalo de temperaturas de 0-120°C, preferiblemente un intervalo de temperaturas de 50°-110°C para generar un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>6</sup> es como se ha definido anteriormente. Un compuesto de fórmula (I) puede convertirse en otro compuesto de fórmula (I) por retirada selectiva del sustituyente R<sup>6</sup>. Por ejemplo, cuando R<sup>6</sup> = trifluoroacetato, un compuesto de fórmula (I) puede tratarse con hidróxido sódico acuoso.

Esquema VII

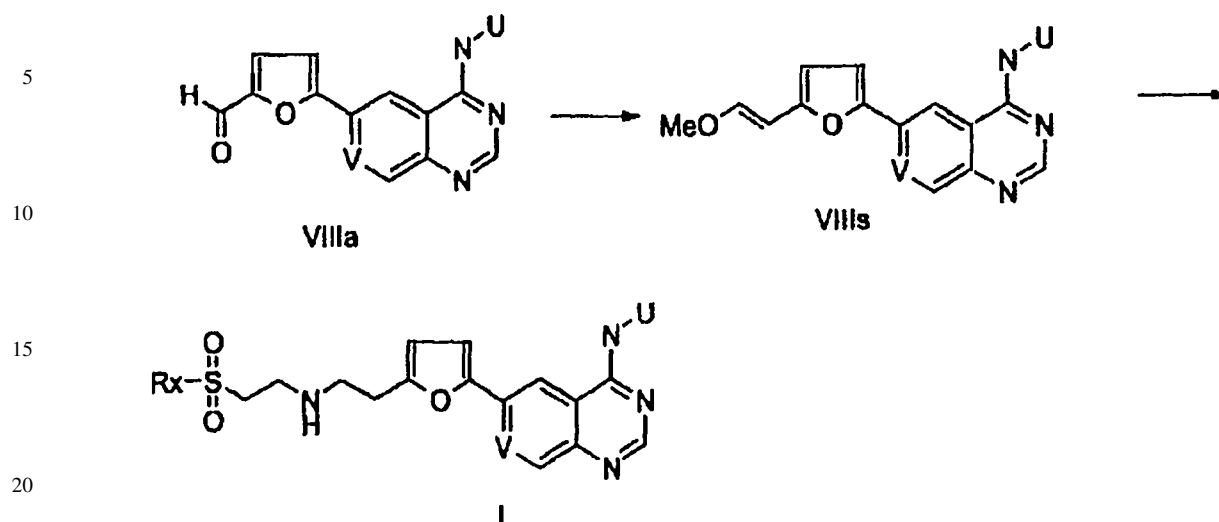


Como alternativa, puede utilizarse otro proceso adecuado, representado en el Esquema VIII, para obtener compuestos de la presente invención en los que T representa un grupo Ar que tiene un grupo de la fórmula  $R^5SO_2CH_2CH_2Z-(CH_2)_p$ -en la que  $p = 2$ . El grupo formilo del compuesto de fórmula (VIIIa) puede convertirse en el grupo metoxivinilo del compuesto de fórmula VIIIb utilizando condiciones de Wittig convencionales, tales como tratamiento con óxido de (metoximetil)difenilfosfina en presencia de una base tal como fenil litio o diisopropilamida de litio en un disolvente adecuado tal como THF. La conversión de un compuesto de fórmula VIIIb en el compuesto deseado de fórmula I puede realizarse utilizando una diversidad de transformaciones sintéticas. Un ejemplo puede ser el tratamiento de un compuesto de fórmula VIIIb con un compuesto de fórmula IX en presencia de acetato de mercurio seguido de una reducción de la olefina (Cannon, J.G., Lee, T. J. Med. Chem. 27, 386-389, 1984.) Como alternativa, un compuesto de fórmula VIIIb puede hidrolizarse para dar un aldehído intermedio mediante una diversidad de métodos bien conocidos por un especialista en la técnica, que incluyen, a modo de ejemplo, tratamiento con HCl o yoduro de trimetilsililo. El aldehído intermedio, que puede no ser estable, puede tratarse con un compuesto de fórmula IX en condiciones de aminación reductoras tales como tratamiento con triacetoxiborohidruro o borohidruro sódico para proporcionar un compuesto de fórmula I.

60

65

Esquema VIII



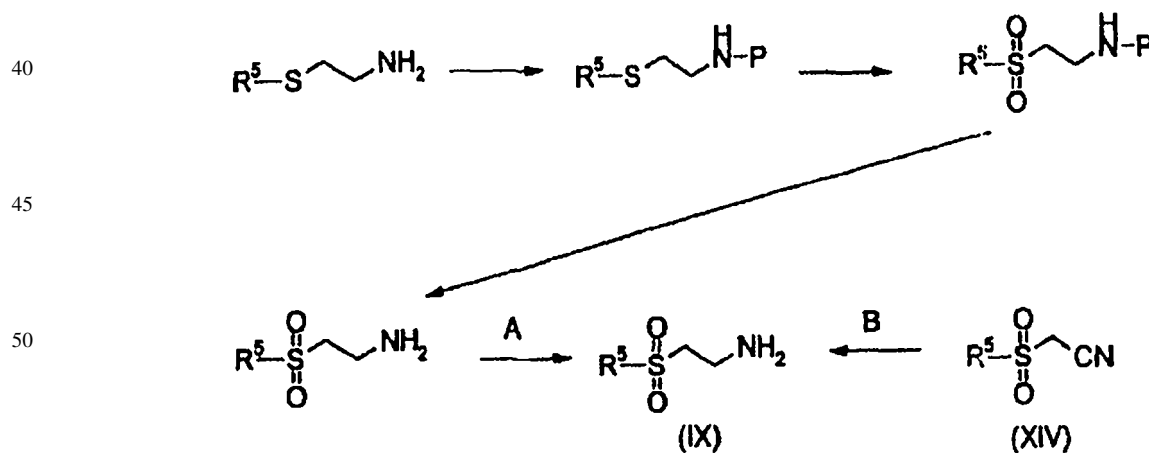
25

30

35

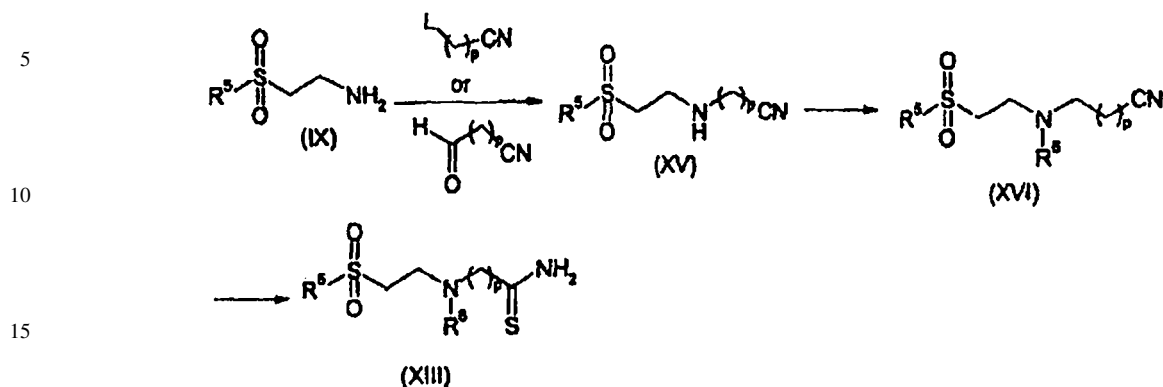
La síntesis de las sulfonil etil aminas apropiadamente sustituidas de fórmula (IX) puede conseguirse por numerosas rutas, dos de las cuales se representan en el Esquema IX y se denominan Ruta A y Ruta B. Las tioetilaminas sustituidas de diversas formas pueden sustituirse con un grupo protector de amino tal como benciloxicarbonilo o trifluoroacetato. Los grupos protectores adecuados, métodos para su introducción y métodos para su separación serán bien conocidos por los especialistas en la técnica. Para una descripción de grupos protectores y su uso, véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª ed., John Wiley & Sons, New York, 1991. El azufre puede oxidarse utilizando condiciones bien conocidas por los especialistas en la técnica, pero incluyen, por ejemplo, reacción con un peróxido orgánico, tal como ácido peracético o ácido metacloroperbenzoico, o reacción con un agente oxidante inorgánico, tal como OXONE®. La retirada del grupo protector produce la amina deseada de fórmula IX. Un enfoque alternativo emplea el compuesto de nitrilo apropiadamente sustituido de fórmula (XIV). El tratamiento con condiciones reductoras tales como dimetilsulfuro de borano en THF o níquel Raney en etanol en una atmósfera de hidrógeno puede producir el compuesto de amina deseada de fórmula (IX).

Esquema IX



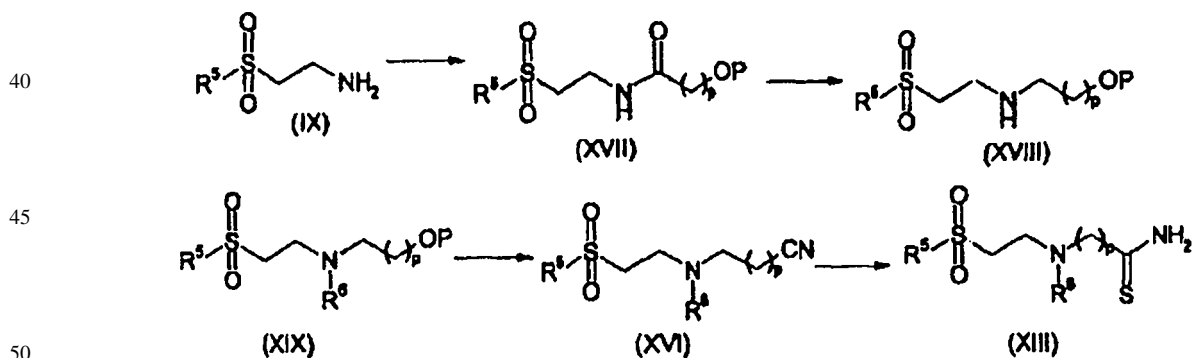
Un proceso adecuado para la síntesis de un compuesto de fórmula (XIII) que puede usarse en la reacción de condensación para generar el derivado de tiazol apropiadamente sustituido de fórmula (I) se muestra en el Esquema X que comienza con un compuesto de fórmula (IX). En condiciones de alquilación convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica, un compuesto de fórmula (XV) puede sintetizarse, por ejemplo, por tratamiento con 3-cloropropionitrilo en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico en un disolvente adecuado tal como DMF. Como alternativa, la conversión de un compuesto de fórmula (IX) en un compuesto de fórmula (XV) puede emplear condiciones de aminación reductora convencionales por tratamiento con un cianoalquilcarbaldehído apropiadamente sustituido en presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico con un ácido adecuado presente tal como ácido acético. Un compuesto de fórmula (XV) puede sustituirse posteriormente usando condiciones de acilación o alquilación convencionales tales como tratamiento con anhídrido trifluoroacético en presencia de una base tal como carbonato potásico en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo o DMF para producir un compuesto de fórmula (XVI). El sustituyente nitrilo sobre el compuesto de fórmula (XVI) puede convertirse en una tioamida usando diversas condiciones, que incluyen, por ejemplo, tratamiento con sulfuro de hidrógeno.

Esquema X



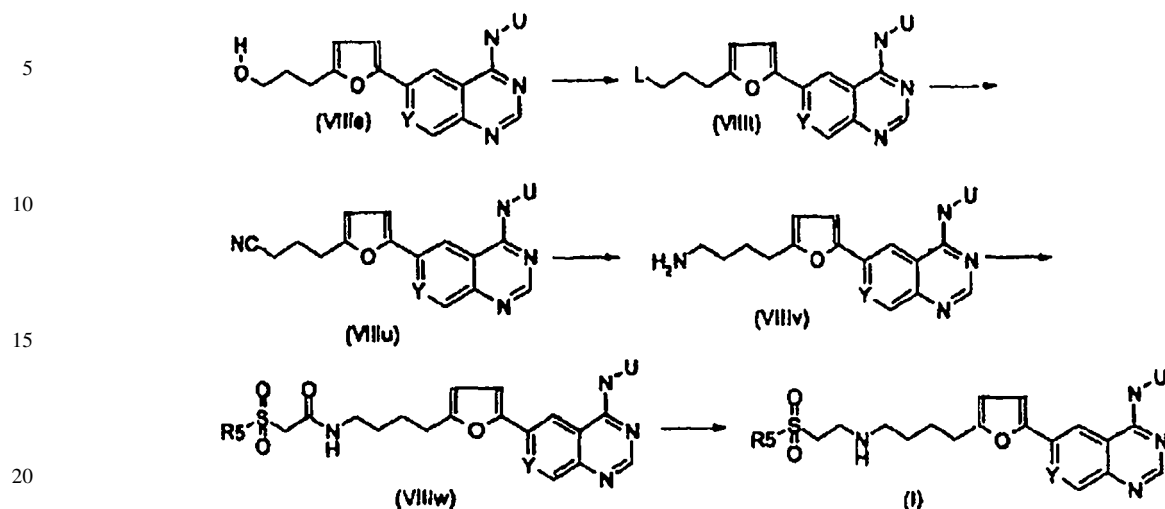
20 Una ruta sintética alternativa que también representa un proceso adecuado para la síntesis de un compuesto de fórmula (XIII) se muestra en el Esquema XI. Pueden usarse condiciones de acoplamiento de enlaces amida convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica para convertir un compuesto de fórmula (IX) en un compuesto de fórmula (XVII) por tratamiento con el hidroxilo alquilcarboxilato apropiadamente protegido. La conversión de un compuesto de fórmula (XVII) en un compuesto de fórmula (XVIII) puede conseguirse mediante las condiciones mencionadas anteriormente tales como reducción con dimetilsulfuro de borano en THF. La amina secundaria en un compuesto de fórmula (XVIII) puede estar sustituida adicionalmente mediante una reacción de alquilación o acilación convencional tal como tratamiento con anhídrido trifluoroacético en presencia de una base tal como carbonato potásico en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo o DMF para producir un compuesto de fórmula (XIX). El grupo protector puede retirarse y generarse un grupo saliente adecuado tal como un tosilato o mesilato usando condiciones bien conocidas por los especialistas en la técnica, que incluyen, por ejemplo, tratamiento con cloruro de tosilato en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano. El grupo saliente puede desplazarse usando un anión de nitrilo adecuado, tal como cianuro potásico, en un disolvente adecuado tal como DMF. Un proceso adecuado para la conversión de un compuesto de fórmula (XVI) en un compuesto de fórmula (XIII) es como se describe para el Esquema X.

Esquema XI



55 Como alternativa, puede utilizarse otro proceso adecuado, representado en el Esquema XII, para obtener compuestos de la presente invención en los que T representa un grupo Ar que tiene un grupo de la fórmula  $R^5SO_2CH_2CH_2-Z-(CH_2)_p-$  en la que  $p = 4$ . Un compuesto de fórmula VIIIe puede convertirse en un compuesto de fórmula VIIIIt a través de una diversidad de métodos bien conocidos por un especialista en la técnica. A modo de ejemplo, la conversión del grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula VIIIe en un grupo saliente adecuado puede conseguirse por tratamiento con cloruro de toluenosulfonilo en presencia de una base tal como trietilamina o hidruro sódico. El grupo saliente en un compuesto de fórmula VIIIIt puede desplazarse por tratamiento con un anión adecuado tal como cianuro sódico para proporcionar un compuesto de fórmula VIIIU. El tratamiento de un compuesto de fórmula VIIIU con condiciones reductoras tales como dimetilsulfuro de borano o níquel Raney en una atmósfera de hidrógeno puede proporcionar un compuesto de fórmula VIIIv. Como se ha mostrado en las rutas sintéticas representativas anteriores, el grupo amino puede acoplarse con el ácido sulfonilacético apropiadamente sustituido para producir un compuesto de fórmula VIIIw. La carbonil amida de un compuesto de fórmula VIIIw puede reducirse usando una diversidad de condiciones descritas anteriormente para proporcionar el compuesto deseado de fórmula I. Un especialista en la técnica puede aplicar fácilmente la ruta sintética representativa indicada en el Esquema XII a la serie de compuestos de fórmula (I) en la que el grupo Ar es el tiazol apropiadamente sustituido.

Esquema XII



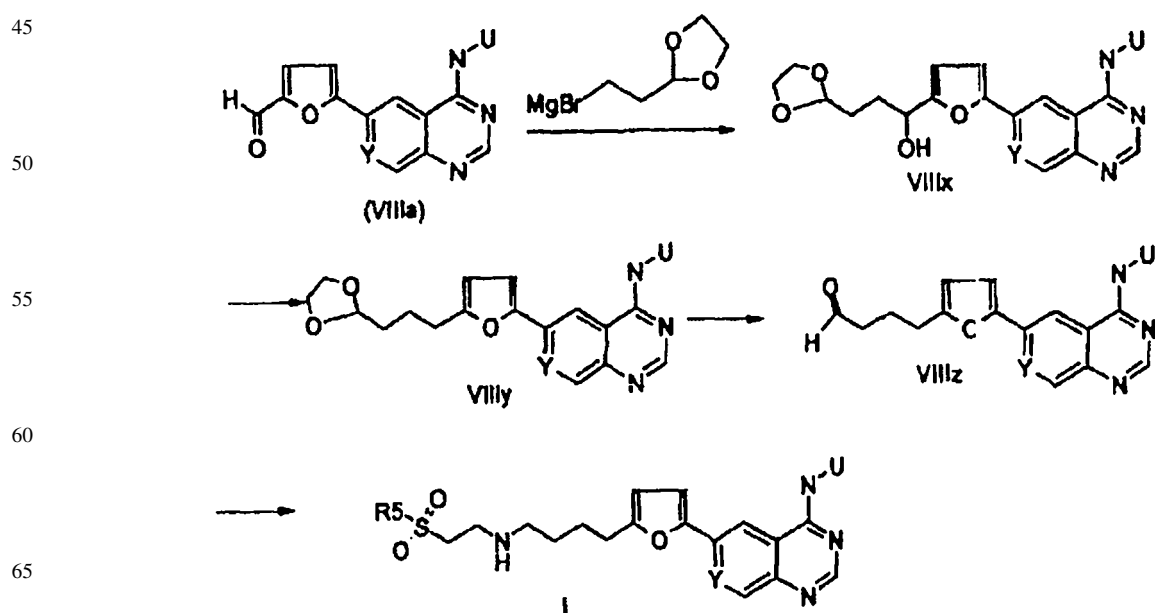
25 Una ruta sintética alternativa que también representa un proceso adecuado para la síntesis de compuestos de la presente invención en los que T representa un grupo Ar que tiene un grupo de la fórmula  $R^3SO_2CH_2CH_2-Z-(CH_2)_p-$  en la que  $p = 4$  se representa en el Esquema XIII. Un compuesto de fórmula VIIa puede convertirse en un compuesto de fórmula VIIx por tratamiento con el reactivo organometálico apropiado, por ejemplo, un reactivo de Grignard (para múltiples métodos, véase Comprehensive Organic Transformations, a Guide to Functional Group Preparations, Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., New York, New York, 1989, páginas 553-557). Una reacción de desoxigenación usada para convertir un compuesto de fórmula VIIx en un compuesto de fórmula VIIy será bien conocida por un especialista en la técnica (para una revisión general, véase: Comprehensive Organic Syntheses, Trost, B.M.; Fleming, I.; Vo8, 1991, pág. 811-826.), y puede incluir, por ejemplo, tratamiento con clorotioato de fenilo en presencia de DMAP seguido de tratamiento con hidruro de tributilestannilo (Liu, H.J., Kulkarni, M.G. Tetrahedron Lett., 26, 4847, 1985) o tratamiento con trietilsilano en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético (Carey, F.A., Tremper, H.S. J. Org. Chem. 36,758, 1971). La desprotección del grupo acetal del compuesto de fórmula VIIy puede realizarse a través de una reacción de hidrólisis tal como tratamiento con ácido clorhídrico acuoso diluido para proporcionar un compuesto de fórmula VIIz. Usando las condiciones descritas anteriormente, un compuesto de fórmula VIIz puede convertirse en el compuesto deseado de fórmula I utilizando condiciones de aminación reductora tales como tratamiento con un compuesto de fórmula IX y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico en presencia de un ácido adecuado tal como ácido acético.

30

35

40

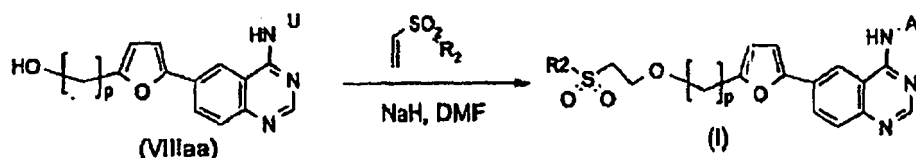
Esquema XIII



## ES 2 295 035 T3

Una ruta sintética alternativa que también representa un proceso adecuado para la síntesis de compuestos de la presente invención en los que T representa un grupo Ar que tiene un grupo de la fórmula  $R^5SO_2CH_2CH_2-Z-(CH_2)_p$ - en la que  $p = 1, 2, 3$  ó  $4$  y Z es O se representa en el Esquema IX. Un compuesto de fórmula (VIIIaa) puede generarse por un especialista en la técnica, especialmente mediante uno de los esquemas indicados anteriormente. La conversión de un compuesto de fórmula (VIIIaa) en un compuesto de fórmula (I) puede realizarse a través de una diversidad de métodos. A modo de ejemplo, la conversión del grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula (VIIIaa) en el éter deseado de un compuesto de fórmula (I) puede realizarse por tratamiento con una base fuerte, tal como hidruro sódico en presencia de una vinil sulfona adecuadamente sustituida en un disolvente apropiado tal como dimetilformamida.

Esquema XIV



Como alternativa, pueden usarse esquemas análogos a los descritos anteriormente, donde la sustitución del grupo  $R^1$  sobre el sistema de anillos básico se produce antes de la reacción de acoplamiento con el compuesto de fórmula (III).

En general, el grupo  $R^2$  estará presente como un sustituyente en el sistema de anillos básico antes de la introducción del grupo  $R^1$  o del grupo NHU.

Los grupos salientes adecuados para L y L' serán bien conocidos para los especialistas en la técnica e incluyen, por ejemplo, halo tal como flúor, cloro, bromo y yodo; grupos sulfoniloxi tales como metanosulfoniloxi y tolueno-p-sulfoniloxi; grupos alcoxi; y triflato.

La reacción de acoplamiento indicada anteriormente con el compuesto de fórmula (III) se realiza convenientemente en presencia de un disolvente inerte adecuado, por ejemplo, un alcohol  $C_{1-4}$ , tal como isopropanol, un hidrocarburo halogenado, un éter, un hidrocarburo aromático o un disolvente aprótico dipolar, tal como acetona, acetonitrilo o DMSO, a una temperatura no extrema, por ejemplo, de 0 a 150°C, adecuadamente de 10 a 120°C, preferiblemente de 50 a 100°C.

Opcionalmente, la reacción se realiza en presencia de una base. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen una amina orgánica tal como trietilamina, o un carbonato, hidruro o hidróxido de metal alcalinotérreo, tal como carbonato, hidruro o hidróxido sódico o potásico.

El compuesto de fórmula (I) puede obtenerse por este proceso en forma de una sal con el ácido HL, donde L es como se ha definido anteriormente en este documento, o en forma de la base libre por tratamiento de la sal con una base como se ha definido anteriormente en este documento.

En los compuestos de fórmulas (II) y (III) que se han definido anteriormente, los reactivos para sustituir al grupo  $R^1$ , y el reactivo o reactivos para convertir el grupo T en el grupo  $R^1$  están fácilmente disponibles o pueden sintetizarse fácilmente por los especialistas en la técnica usando métodos convencionales de síntesis orgánica.

Como se ha indicado anteriormente, el compuesto de fórmula (I) preparado puede convertirse en otro compuesto de fórmula (I) por transformación química del sustituyente o los sustituyentes apropiados utilizando métodos químicos apropiados (véase, por ejemplo, J. March "Advanced Organic Chemistry", III edición, Wiley Interscience, 1985).

Por ejemplo, un compuesto que contiene un grupo alquiltio puede oxidarse para dar el compuesto de sulfínico o sulfonilo correspondiente mediante el uso de un peróxido orgánico (por ejemplo, peróxido de benzoflora) o un agente oxidante inorgánico adecuado (por ejemplo, OXONE®).

Un compuesto que contiene un sustituyente nitro puede reducirse para dar el compuesto de amino correspondiente, por ejemplo, mediante el uso de hidrógeno y un catalizador apropiado (si no existe ningún otro grupo susceptible), mediante el uso de níquel Raney e hidrazina monohidrato o mediante el uso de hierro/ácido acético.

Los sustituyentes amino pueden acilarse mediante el uso de un cloruro de ácido o un anhídrido en condiciones apropiadas. De igual forma, un grupo amida puede escindirse para dar el compuesto amino por tratamiento, por ejemplo, con una base acuosa diluida.

Todas las transformaciones químicas mencionadas anteriormente pueden usarse también para convertir cualquier compuesto intermedio pertinente en otro compuesto intermedio antes de la reacción final para preparar un compuesto de fórmula (I); por lo tanto, esto incluiría su uso para convertir un compuesto de fórmula (III) en otro compuesto de fórmula (III) antes de cualquier reacción posterior.

## ES 2 295 035 T3

Diversos compuestos intermedios usados en los procesos mencionados anteriormente, incluyendo, pero sin limitación, algunos de los compuestos de fórmulas (II) a (XIX) que se han ilustrado anteriormente, son nuevos.

En particular, son compuestos intermedios de fórmulas (VIIIa) y (VIIIq) definidos anteriormente.

En particular, son compuestos intermedios de fórmula (VIIIc) que se han definido anteriormente.

Se cree que los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos, tienen actividad anticancerosa como resultado de la inhibición de las enzimas c-erbB-2, c-erbB-4 y/o EGF-R de la proteína tirosina quinasa y su efecto sobre líneas celulares seleccionadas cuyo crecimiento depende de la actividad de la tirosina quinasa c-erbB-2 o EGF-r.

Por lo tanto, la presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, o derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, para uso en terapia médica, y particularmente en el tratamiento de trastornos mediados por una actividad aberrante de la proteína tirosina quinasa tales como malignidades humanas y otros trastornos mencionados anteriormente. Los compuestos de la presente invención son especialmente útiles para el tratamiento de trastornos causados por una actividad aberrante de c-erbB-2 y/o EGF-r, tales como cánceres de mama, ovarios, estómago, páncreas, no microcítico de pulmón, vejiga, cabeza y cuello, y psoriasis.

La presente invención se refiere a métodos de regulación, modulación o inhibición de las proteínas quinasas de los dos tipos, receptoras y no receptoras, para la prevención y/o tratamiento de trastornos relacionados con la actividad no regulada de la proteína quinasa, incluyendo trastornos proliferativos celulares, trastornos metabólicos y trastornos de producción excesiva de citoquinas. Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en el tratamiento de ciertas formas de cáncer, pueden usarse para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos con ciertas quimioterapias existentes para el cáncer, y/o pueden usarse para restaurar la eficacia de ciertas quimioterapias y radiación existentes contra el cáncer. En el momento actual, en el área de enfermedades caracterizadas por una proliferación celular existe la necesidad de estos agentes terapéuticos. Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de una o más enfermedades que afectan a los mamíferos que se caracterizan por una proliferación celular en las áreas de trastornos proliferativos de vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales y enfermedades metabólicas. Los trastornos proliferativos de vasos sanguíneos incluyen artritis y reestenosis. Los trastornos fibróticos incluyen cirrosis hepática y aterosclerosis. Los trastornos proliferativos de células mesangiales incluyen glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatías trombóticas, rechazo de trasplantes de órganos y glomerulopatías. Los trastornos metabólicos incluyen psoriasis, diabetes mellitus, curación de heridas crónicas, inflamación y enfermedades neurodegenerativas.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por una actividad aberrante de la proteína tirosina quinasa. En un aspecto del uso, dos o más proteínas quinasas seleccionadas entre c-erb-b2, c-erbB-4 o EGFr muestran una actividad aberrante. En otro aspecto del uso, erbB-2 y EGFr muestran una actividad aberrante.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer y de tumores malignos.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de psoriasis.

Aunque es posible que los compuestos de la presente invención se administren como nuevos agentes químicos, se prefiere presentarlos en forma de una formulación farmacéutica.

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, junto con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Tal unidad puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 70 mg a 700 mg, más preferiblemente de 5 mg a 100 mg de un compuesto de la fórmula (I), dependiendo de la afección que se trate, de la vía de administración y de la edad, peso y estado del paciente.

Las formulaciones farmacéuticas pueden estar adaptadas a administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con uno o más vehículos o excipientes.

## ES 2 295 035 T3

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o batidos; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

5

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse en forma de parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del paciente durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo puede suministrarse desde el parche por iontoforesis, tal como se describe, en general, en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

10

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

15

Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente en forma de una pomada o crema tópica. Cuando se formulan como una pomada, el ingrediente activo puede emplearse con una base para pomadas parafínica o con una base para pomadas miscible con agua. De manera alternativa, se puede formular el ingrediente activo en una crema con una base para cremas de aceite en agua o con una base de agua en aceite.

20

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para las administraciones tópicas en el ojo incluyen colirios en los que el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

25

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca incluyen grageas, pastillas y colutorios.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

30

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que puede administrarse de la misma manera en la que se toma el rapé, es decir, por inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente con el polvo que se mantiene muy cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las cuales el vehículo es un líquido, para administración como pulverizaciones nasales o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

35

Las formulaciones farmacéuticas destinadas a la administración por inhalación incluyen polvos o brumas de partículas finas que pueden generarse por medio de varios tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados con dosificador.

40

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden presentarse en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles.

45

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por vía parenteral incluyen soluciones para inyección esterilizadas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario pretendido; y suspensiones esterilizadas, acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis unitaria o en envases multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden conservarse en estado liofilizado, que requiera sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas, a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

50

Las formulaciones en dosis unitarias preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se ha citado aquí anteriormente, o una fracción apropiada de ella, de un ingrediente activo.

55

Debe apreciarse que además de los ingredientes mencionados anteriormente de forma particular, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que guarden relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

60

El animal que requiere tratamiento con un compuesto de la presente invención es habitualmente un mamífero, tal como un ser humano.

65

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de varios factores que incluyen, por ejemplo, la edad y peso del animal, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y en último lugar estará a juicio del médico o veterinario. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de colon o de mama, estará generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y más habitualmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad diaria real habitualmente será de 70 a 700 mg y esta cantidad se puede

## ES 2 295 035 T3

dar en una sola dosis al día o más habitualmente en varias subdosis (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) de manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) *per se*. Se considera que dosis similares serían apropiadas para el tratamiento de las otras afecciones mencionadas anteriormente.

Los compuestos de la presente invención y sus sales y solvatos, y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente. En particular, en la terapia contra el cáncer, se considera la combinación con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales o anticuerpos. Por lo tanto, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, y al menos otro agente farmacéuticamente activo. Los compuesto(s) de fórmula (I) y los demás agente(s) farmacéuticamente activo(s) se pueden administrar juntos o separados y, cuando se administran separados, esto se puede hacer de manera simultánea o secuencial, en cualquier orden. Las cantidades del o de los compuestos de fórmula (I) y los demás agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los horarios relativos de administración se elegirán de manera que se produzca el efecto terapéutico combinado deseado.

Ciertas realizaciones de la presente invención se ilustrarán ahora por medio de ejemplos únicamente. Los datos físicos indicados para los compuestos de los ejemplos son coherentes con la estructura asignada de esos compuestos.

Los espectros de <sup>1</sup>H RMN se obtuvieron a 500 MHz en un espectrofotómetro Bruker AMX500, en un espectrofotómetro Bruker a 300 MHz, o en un espectrofotómetro Bruker AC250 o Bruker AM250 a 250 MHz. Los valores de J se dan en Hz. Los espectros de masas se obtuvieron en uno de los siguientes instrumentos: espectrómetro de masas VG Micromass Platform (electronebulización positiva o negativa), HP5989A Engine (termonebulización positiva) o Finnigan-MAT LCQ (trampa de iones) o espectrómetro de masas GC-MS MD 1000. Se utilizó cromatografía analítica de capa fina (tlc) para verificar la pureza de algunos intermedios que no pudieron aislarse o que eran demasiado inestables para su caracterización completa y para seguir el progreso de las reacciones. Salvo indicación en contrario, esto se realizó utilizando gel de sílice (Merck Silica Gel 60 F254). Salvo indicación en contrario, la cromatografía en columna para la purificación de algunos compuestos usó gel de sílice Merck 60 (Art. 1.09385, malla 230-400), y el sistema de disolventes establecido a presión.

Petrol se refiere a éter de petróleo, llegando la fracción a ebullición a 40-60°C o a 60-80°C.

Éter se refiere a éter dietílico.

DMSO se refiere a dimetilsulfóxido.

THF se refiere a tetrahidrofurano.

DMF se refiere a dimetilformamida

HPLC se refiere cromatografía de líquidos de alta presión.

Se describen técnicas preparativas útiles en los documentos WO96/09294, WO97/03069, WO97/13771, WO95/19774, WO96/40142 y WO97/30034; en estas publicaciones también se describen compuestos intermedios apropiados distintos de los detallados aquí.

Los procesos de preparación especificados en la técnica anterior o en los detalles experimentales que se proporcionan a continuación para compuestos con un sistema de anillos básico particular (1) a (3) indicado anteriormente, pueden adaptarse adecuadamente para otros de estos sistemas de anillos básicos.

### Procedimientos generales

(A) *Reacción de una amina con una especie bicíclica que contiene un anillo de 4-cloropirimidina o 4-cloropiridina*

La especie bicíclica opcionalmente sustituida y la amina especificada se mezclaron en un disolvente apropiado (típicamente acetonitrilo salvo indicación en contrario, aunque también puede usarse etanol, 2-propanol o DMSO) y se calentaron a reflujo. Cuando la reacción se completó (según se determinó mediante análisis por tlc), la mezcla de reacción se dejó enfriar. La suspensión resultante se diluyó, por ejemplo, con acetona, y el sólido se recogió por filtración, se lavó, por ejemplo, con un exceso de acetona, y se secó a 60°C al vacío, dando el producto en forma de la sal hidrocioruro. Si era necesaria la base libre (por ejemplo, para una reacción adicional), ésta se obtuvo por tratamiento con una base, por ejemplo, trietilamina; y después se realizó la purificación por cromatografía, si era necesario.

## ES 2 295 035 T3

### (B-1) *Reacción de un producto del Procedimiento (A) con un reactivo de heteroaril estaño*

Una mezcla agitada del producto del Procedimiento (A), (que contenía un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo o triflato), un heteroaril estannano y un catalizador de paladio adecuado, tal como cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) o cloruro de 1,4-bis(difenilfosfino)butano paladio (II) (preparado como se describe en C.E. Housecroft *et al.*, *Inorg. Chem.*, (1991), 30(1), 125-130), junto con otros aditivos apropiados, se calentó a reflujo en dioxano seco u otro disolvente adecuado en una atmósfera de nitrógeno hasta que la reacción se completó. La mezcla resultante se purificó, en general, por cromatografía sobre sílice.

### (B-2) *Reacción de un producto del Procedimiento (A) con un reactivo de ácido heteroarilborónico*

Una mezcla agitada del producto del Procedimiento (A), (que contenía un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, yodo o triflato), un ácido heteroarilborónico y un catalizador de paladio adecuado, tal como acetato de paladio junto con otros aditivos apropiados tales como trifenilfosfina y trietilamina, se calentó a reflujo en dioxano seco u otro disolvente adecuado en una atmósfera de nitrógeno hasta que la reacción se completó. La mezcla resultante se purificó, en general, por cromatografía sobre sílice.

### (C) *Retirada del grupo protector de 1,3-dioxolan-2-ilo para liberar un aldehído*

El compuesto que contenía el grupo 1,3-dioxolan-2-ilo se suspendió en un disolvente apropiado, por ejemplo, THF y se trató con ácido clorhídrico, en forma de una solución acuosa (por ejemplo, 2 N) o en forma de una solución en dioxano (por ejemplo, 4 molar) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se determinó que la reacción se había completado (por ejemplo, mediante análisis por tlc o LC/MS). En general, la mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el aldehído.

### (D) *Reacción de un aldehído con una amina por aminación reductora*

Un aldehído (tal como el producto del Procedimiento General C) y la amina primaria o secundaria requerida se agitaron juntos en un disolvente adecuado (tal como diclorometano) que contenía ácido acético glacial (también pueden estar presentes tamices moleculares de 4 A) durante aprox. 1 h. Después, se añadió un agente reductor adecuado, tal como (triacetoxi)borohidruro sódico y la agitación se continuó en una atmósfera de nitrógeno hasta que la reacción se completó (tal como se determinó mediante análisis por hplc o tlc). La mezcla resultante se lavó con una solución básica acuosa (por ejemplo, carbonato sódico o potasio) y se extrajo con un disolvente apropiado, por ejemplo, diclorometano. La fase orgánica seca se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna o con un cartucho Bond Elut™. Si se deseaba, el material aislado se convirtió después en la sal hidrocloreto, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de hidrógeno en éter.

### (E) *Secuencia de reacción para preparar tioamidas apropiadamente sustituidas*

#### E-1 *Reacción de un aminosulfuro con cloroacetnitrilo*

A una mezcla agitada de un aminosulfuro y una base adecuada tal como bicarbonato sódico o carbonato sódico en un disolvente apropiado (típicamente acetonitrilo, aunque puede usarse DMF o dioxano) se le añadió gota a gota cloroacetnitrilo. La mezcla resultante se calentó a reflujo hasta que la reacción se completó. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el aminonitrilo correspondiente.

#### E-2 *Protección de un aminonitrilo con trifluoroacetamida*

Una solución del aminonitrilo (tal como el producto del procedimiento general A) y una base de amina, tal como trietilamina o NMM en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano), se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para dar la trifluoroacetamida correspondiente.

#### E-3 *Oxidación de un cianosulfuro*

A una solución agitada de un sulfuro (tal como el producto del procedimiento general E1) en un disolvente adecuado (típicamente metanol/agua (2:1), aunque puede usarse diclorometano) enfriada a 0°C se le añadió un agente oxidante (típicamente oxone, aunque puede usarse MCPBA). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La reacción se concentró para separar los disolventes orgánicos, se diluyó con agua y se extrajo con un disolvente apropiado (por ejemplo, diclorometano). La capa orgánica se secó y concentró para proporcionar la cianosulfona correspondiente.

## ES 2 295 035 T3

### E-4 Preparación de tioamidas

A una solución de una cianosulfona (tal como el producto del procedimiento general E-3) y una base orgánica (por ejemplo, trietilamina) en THF se le añadió gas sulfuro de hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La mezcla se concentró y trituroó con hexano para proporcionar la tioamida.

### (F) Secuencia de reacciones para preparar un tiazol opcionalmente sustituido

#### 10 F-1 Reacción de un vinilestannano con un producto del Procedimiento (A)

Una mezcla agitada de la especie 4-anilino pirimidina bicíclica opcionalmente sustituida, tributil(1-etoxivinil)estannano (1 a 5 equivalentes molares), y un catalizador de paladio adecuado (0,03 a 0,1 equivalentes molares), tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) se calentó a reflujo en un disolvente apropiado (típicamente acetonitrilo, aunque puede usarse DMF o dioxano) hasta que la reacción se completó. La mezcla resultante se concentró y generalmente se purificó por trituración con éter dietílico para proporcionar el éter vinílico de pirimidina bicíclico correspondiente.

#### 20 F-2 Reacción de un producto del Procedimiento (F-1) con un reactivo de bromación

Un éter vinílico de pirimidina bicíclico (tal como el producto del procedimiento general F-1) y un equivalente de un reactivo de bromación, tal como N-bromosuccinimida o bromo, se agitaron a 0°C en un disolvente adecuado (típicamente THF acuoso al 10% o diclorometano) hasta que la reacción se completó. La mezcla resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró, o en el caso del bromo, el sólido se filtró, para proporcionar la  $\alpha$ -bromocetona correspondiente.

#### 25 F-3 Reacción de un producto del Procedimiento (F-2) con un producto del Procedimiento (E-4)

Una mezcla agitada de una  $\alpha$ -bromocetona (tal como el producto del procedimiento general F-2) y la tioamida del Procedimiento E-4 en una proporción molar 1:1 se calentó a 70-100°C en un disolvente apropiado (típicamente DMF, aunque pueden usarse acetonitrilo y THF) hasta que la reacción se completó. La mezcla resultante se lavó con una solución básica acuosa (por ejemplo, carbonato sódico) y se extrajo con un disolvente apropiado, por ejemplo, acetato de etilo. La capa orgánica seca se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el trifluoroacetamido aminotiazol correspondiente.

#### 35 F-4 Separación de un grupo protector trifluoroacetamido para liberar un aminotiazol

Una mezcla de un aminotiazol protegido con trifluoroacetamida (tal como el producto del procedimiento general F-3) en NaOH/metanol 2M (1:1) se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La mezcla se concentró, se vertió en agua y se extrajo con un disolvente apropiado, por ejemplo, MeOH al 10%/diclorometano. La capa orgánica seca se concentró, después se disolvió en acetato de etilo/MeOH (1:1) y se trató con HCl 4 M/dioxano. El sólido resultante se filtró para proporcionar la sal hidrocloreto de la amina correspondiente.

### 45 (G) Reacción de un aldehído con un fosforiluro

Un aldehído (tal como el producto del Procedimiento General B-2 y el Procedimiento General C) y el fosfonoacetato requerido (tal como fosfonoacetato de trietilo) se agitaron juntos en un disolvente adecuado (tal como acetonitrilo) en presencia de un exceso de base, por ejemplo, tres equivalentes de carbonato potásico. La agitación se continuó durante 3-20 h. Cuando se determinó que la reacción se había completado usando análisis por TLC, la reacción se diluyó con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y los volátiles se retiraron de la capa orgánica. El residuo se trituroó en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno y los sólidos que persistían se recogieron por filtración. La pureza del material era típicamente aceptable.

### 55 (H) Hidrólisis de un éster

Un éster tal como el producto del Procedimiento General G se disolvió en un disolvente adecuado tal como metanol y se trató con un exceso de hidróxido sódico acuoso (tal como una solución NaOH 2 M) en un intervalo de temperaturas de la temperatura ambiente a 100°C, preferiblemente a 60-85°C. El producto deseado se aisló por acidificación con ácido clorhídrico acuoso y extracción en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo. Se formó un precipitado en el sistema bifásico y se recogió por filtración. En general, los sólidos se secaron para proporcionar el ácido carboxílico.

### (I) Reacción de un ácido carboxílico y una amina a través de un procedimiento de acoplamiento

Un ácido, tal como el producido por el Procedimiento General (H), se disolvió en un disolvente adecuado tal como DMF y se añadió un reactivo de acoplamiento, por ejemplo, 1,1'-carbonyldiimidazol. Se añadió la amina y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3-36 h. Después de que se completara, tal como se determinó mediante análisis

## ES 2 295 035 T3

por TLC, se realizó un tratamiento de extracción. La amida deseada se precipitó en un disolvente orgánico con una pureza aceptable o el material se purificó usando cromatografía en columna.

### 5 (J) Reducción de la amida (incluyendo una amida insaturada alfa, beta) para dar una alquil amina

Una amida, tal como la producida por el Procedimiento General (I), se disolvió y se calentó a una temperatura comprendida entre 50-90°C en un disolvente adecuado tal como THF. Se añadió gota a gota una solución de agente reductor, por ejemplo, una solución 2 M de dimetilsulfuro de borano en THF o borohidruro de litio, y la reacción se continuó con calentamiento hasta que se consumió todo el material de partida, según se determinó mediante análisis por TLC. La reacción se interrumpió en condiciones ácidas típicas y se purificó usando técnicas de cromatografía en columna.

### 15 (K) Reducción de un nitrilo para dar una amina

Un alquilsulfonilacetoneitrilo tal como isopropilsulfonilacetoneitrilo o propanosulfonilacetoneitrilo se calentó en THF en un intervalo de temperatura de 50-80°C con adición gota a gota de un agente reductor tal como dimetilsulfuro de borano, por ejemplo, una solución 2 M de dimetilsulfuro de borano en THF. Cuando la reacción se completó, según se determinó mediante análisis por TLC, se añadió gota a gota una solución de HCl en metanol (se produjo desprendimiento de gas). Los volátiles se retiraron. El producto deseado se convirtió en la base libre por tratamiento con una base tal como carbonato potásico saturado y extracción en diclorometano. La amina deseada se purificó usando cromatografía en columna.

### 25 (L) Reacción de un aldehído con nitrometano para formar un grupo nitrovinilo

Un aldehído aromático tal como el formado por el Procedimiento General (B-2) o el Procedimiento General C, nitrometano y acetato de amonio se combinaron y se calentaron a 85°C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo y se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> antes de retirar los volátiles al vacío. La purificación por cromatografía en columna produjo el producto deseado.

### 35 (M) Reducción del grupo nitro-vinilo para formar un grupo amino-etilo

A una solución de tetrahidruro de litio-aluminato (1,0 M en THF) en THF anhidro se le añadió gota a gota una solución de un compuesto de vinil-nitro tal como el generado por el Procedimiento General (L) en THF a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. El baño de hielo se retiró y la mezcla se calentó a 50°C durante 18 h. Después, la reacción se enfrió a ta y se añadió cuidadosamente agua seguido de una solución al 15% de NaOH y de nuevo agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El producto deseado se aisló por métodos convencionales con una pureza aceptable o puede purificarse por cromatografía en columna.

### 45 (N) Reducción de un aldehído para dar un alcohol

Un aldehído aromático tal como el formado por el Procedimiento General (B-2) o el Procedimiento General C se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en presencia de una cantidad catalítica de ácido acético. A la solución se le añadieron reactivos reductores tales como cianoborohidruro sódico, y la mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. Después, la reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso sat. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración a través de Celite-gel de sílice y la concentración al vacío proporcionaron el producto deseado con una pureza aceptable.

### 55 (O) Adición de Michael de un alcohol a una vinil sulfona

A una solución de un alcohol formado por el Procedimiento General (N) en DMF anhidra se le añadió una cantidad catalítica de bases apropiadas tales como NaH, NaOH, KOBu<sup>t</sup>, etc. después de 10 min, en la solución del anión resultante se introdujo una solución de una vinil sulfona apropiada en DMF y la mezcla se agitó a ta durante 2 días. Después, la reacción se diluyó con EtOAc y agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se filtraron a través de Celite. El residuo concentrado se purificó mediante una columna (gel de sílice, EtOAc al 60%/hexanos) para producir el producto deseado.

### 65 (P) N-Alquilación de la cadena lateral

Un producto de quinazolina del Procedimiento General (D), un haluro apropiado y diisopropil etil amina se combinaron en DMF anhidra y la mezcla se calentó a 70°C de 5 a 48 h. Después, la reacción se interrumpió con agua y EtOAc. Después de la extracción de la capa acuosa, la capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se disolvió en una cantidad mínima de EtOAc. La trituración en Et<sub>2</sub>O o hexanos dio el producto puro.

## ES 2 295 035 T3

### *Síntesis de Intermedios*

#### *N-5-[N-terc-Butoxicarbonil]amino]-2-cloropiridina*

5 Una solución agitada de ácido 6-cloronicotínico (47,3 g), difenilfosforil azida (89,6 g) y trietilamina (46 ml) en t-butanol (240 ml) se calentaron a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. La solución se enfrió y se concentró al vacío. El residuo similar a un jarabe se vertió en 3 litros de una solución agitada rápidamente de carbonato sódico acuoso 0,33 N. El precipitado se agitó durante una hora y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío a 70°C para dar el compuesto del título (62 g) en forma de un sólido pardo pálido; P.f. 144-146°C;  $\delta$ H [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 8,25 (1H, d), 7,95 (1H, d a), 7,25 (1H, d), 6,65 (1H, s a), 1,51 (9H, s); m/z (M + 1)<sup>+</sup> 229.

15 Este material puede convertirse después en el intermedio piridopirimidínico apropiadamente sustituido de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO95/19774, J. Med. Chem., 1996, 39, págs. 1823-1835, y J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, págs. 2221-2226. Los compuestos específicos preparados por tales procedimientos incluyen 6-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona y 4,6-dicloro-pirido[3,4-d]pirimidina.

*4-Cloro-6-bromoquinazolina* y *4-cloro-6-yodoquinazolina* se prepararon como se describe en el documento WO 96/09294.

20 *4-Benciloxianilina* está disponible en el mercado en forma de la sal hidrocloreto; ésta se trata con una solución acuosa de carbonato sódico y la mezcla se extrae con acetato de etilo; la solución orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra para dar la base libre en forma de un sólido pardo, que se usa sin purificación adicional.

25 Otras anilinas sustituidas se prepararon, en general, por métodos análogos a los indicados en el documento WO 96/09294 y/o como se indica a continuación:

#### Etapa 1

##### 30 *Preparación de los compuestos de nitro precursores*

35 Se trató 4-nitrofenol (o un análogo sustituido apropiado, tal como 3-cloro-4-nitrofenol) con una base tal como carbonato potásico o hidróxido sódico en un disolvente apropiado, tal como acetona o acetonitrilo. Se añadió el haluro de arilo o heteroarilo apropiado y la mezcla de reacción se calentó o se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

40 Purificación A: La mayor parte del acetonitrilo se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La capa acuosa se extrajo con más diclorometano (x 2), y las capas de diclorometano combinadas se concentraron al vacío.

Purificación B: retirada del material insoluble por filtración, seguido de concentración de la mezcla de reacción al vacío y cromatografía sobre sílice.

#### 45 Etapa 2

##### *Reducción para dar la anilina correspondiente*

50 El compuesto de nitro precursor se redujo por hidrogenación catalítica a presión atmosférica usando 5% de Pt/carbono, en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, THF, o mezclas de ellos para promover la solubilidad). Cuando la reducción se completó, la mezcla se filtró a través de arborlite<sup>TM</sup>, lavando con un exceso de disolvente y la solución resultante se concentró al vacío para dar la anilina deseada. En algunos casos, las anilinas se acidificaron con HCl (por ejemplo, en una solución en dioxano) para dar la sal hidrocloreto correspondiente.

55 Las anilinas preparadas por tales métodos incluyen:

4-(3-Fluorobenciloxi)anilina; m/z (M+1)<sup>+</sup> 218

60 3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilina; m/z (M+1)<sup>+</sup> 252

4-Benciloxi-3-cloroanilina; m/z (M+1)<sup>+</sup> 234

y, en casos apropiados, sus sales hidrocloreto.

65

## ES 2 295 035 T3

### 2-Bromo-4-nitrofenol

Se disolvió 2-Bromo-4-nitroanisol (20 g, 0,086 mol) en DMF (414 ml) a ta en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió etiltiolato sódico (17,4 g, 0,207 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (200 ml) y HCl 1 M (ac., 200 ml). Las fases se separaron y el producto deseado se extrajo en NaOH 1 M (ac., 150 ml x 3). Los extractos acuosos básicos se combinaron y se acidificaron usando HCl conc. El producto deseado se extrajo de la solución acuosa ácida usando EtOAc (250 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Los volátiles se retiraron al vacío para producir un semisólido pardo claro (9,8 g, rendimiento de 52%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (m, 1H); 8,09 (m, 1H); 7,07 (d, 1H),

### 2-Bromo-1-(3-fluorobenciloxi)-4-nitrobenzoceno

Se combinaron 2-bromo-4-nitrofenol (4,86 g, 0,0223 mol), trifenilfosfina (7,6 g, 0,0290 mol) y 3-fluorobencilalcohol (3,65 g, 0,0290 mol) y la mezcla se disolvió en THF (89 ml). La temperatura de la reacción se disminuyó hasta 0°C y se añadió DIAD (4,50 g, 0,0290 mol). La reacción se dejó calentar lentamente a ta y se agitó durante 3 h antes de que se diluyera con agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, seguido de secado sobre sulfato sódico. Los volátiles se retiraron al vacío y el semisólido residual se trató con éter dietílico. Los sólidos se retiraron por filtración. Los volátiles del filtrado resultante se retiraron al vacío y el material se purificó usando EtOAc:Hexanos (90/10) en un sistema de LC biotage para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,73 g, rendimiento de 68%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,43 (d, 1H); 8,26 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,17 (m, 1H); 5,39 (s, 2H).

### 2-Bromo-1-(benciloxi)-4-nitrobenzoceno

Se sintetizó de una manera análoga a la descrita para 2-bromo-1-(3-fluorobenciloxi)-4-nitrobenzoceno utilizando alcohol bencilico en lugar de 3-fluorobencilalcohol. <sup>1</sup>H RMN (DMSO) 8,45 (m, 1H); 8,27 (m, 1H); 7,51-7,33 (m, 6H); 5,37 (s, 2H).

### 3-Bromo-4-(3-fluorobenciloxi)-anilina

En una atmósfera de N<sub>2</sub>, se cargó Pt/C (al 5%, 0,37 g) en un matraz agitador Parr. Se añadieron etanol (150 ml) y 2-bromo-1-(3-fluorobenciloxi)-4-nitrobenzoceno (3,73 g, 0,011 mol) y la mezcla de reacción se puso en un aparato agitador Parr a una presión de 206,84 kPa (30 psi) de H<sub>2</sub> durante 5 h. La reacción se filtró a través de una capa de Celite para retirar el catalizador y los volátiles se retiraron del filtrado. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se trató con HCl conc. (1 ml). El precipitado se recogió por filtración y se convirtió en la base libre usando bicarbonato sódico acuoso saturado (2,27g, rendimiento del 67%) <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,4 (m, 1H); 7,23 (m, 2H); 7,11 (m, 1H); 6,86 (d, 1H); 6,77 (m, 1H); 6,48 (m, 1H); 5,0 (s, 2H); 4,93 (s a, 2H).

### 3-Bromo-4-(benciloxi)-anilina

Se sintetizó de una manera análoga a la descrita para 3-Bromo-4-(3-fluorobenciloxi)-anilina. <sup>1</sup>H RMN (DMSO) 7,56 (s, 1H); 7,47-7,43 (m, 2H); 7,39 (m, 2H); 7,35-7,24 (m, 3H); 5,21 (s, 2H).

### 6-Yodo-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-quinazolin-4-il)amina

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento A a partir de 3-bromo-4-(3-fluorobenciloxi)-anilina (0,79 g, 2,7 mmol) y 4-cloro-6-yodo-quinazolina (0,8 g, 2,7 mmol). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,1 (s a, 1H); 9,10 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,29 (d, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,33-7,26 (m, 3H); 7,16 (m, 1H); 5,28 (s, 2H).

### 6-Yodo-(4-(benciloxi)-3-bromofenil)-quinazolin-4-il)amina

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento A a partir de 3-bromo-4-(benciloxi)-anilina (1 equiv.) y 4-cloro-6-yodo-quinazolina (1 equiv.) en acetonitrilo. MS por electronebulización *m/z* 532 (MH<sup>+</sup>).

### Hidrocloruro de (4-(benciloxifenil)-(6-yodo-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento A a partir de hidrocloruro de 4-cloro-6-yodo-7-fluoro-quinazolina (4,02 gramos, 11,65 mmol), dioxano anhidro (70 ml), diclorometano (20 ml) e hidrocloruro de 4-benciloxianilina (2,83 gramos, 12 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 110°C (temperatura del baño de aceite) durante 16 horas,

## ES 2 295 035 T3

se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para retirar los sólidos precipitados. Los sólidos se lavaron con dioxano anhidro frío (100 ml) seguido de éter dietílico anhidro frío. El sólido amarillento se recogió y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 4,68 gramos (79%) del compuesto del título.  $\delta$ H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 11,2 (s, 1H), 9,3 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 5,14 (s, 2H) ESI-MS m/z 472 (M+1).

### 7-Yodoquinazolin-4-ona

Se suspendió 7-amino-quinazolin-4-ona (R. Dempsy y E. Skito, Biochemistry, 30, 1991, 8480) (1,61 g) en HCl 6 N (20 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (0,75 g) en agua (10 ml) durante 15 minutos. Después de 10 minutos más, se añadió gota a gota una solución de yoduro potásico (1,66 g) en agua (5 ml). La mezcla se calentó a 20°C y después de 3 horas se repartió entre acetato de etilo y tiosulfato sódico. La fase orgánica se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,485 g); m/z (M+1+) 271.

### 4-Cloro-7-yodoquinazolina

Se trató 7-yodoquinazolin-4-ona (0,46 g) con oxiclورو de fósforo (5 ml) a la temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se evaporó y se repartió entre carbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,43 g); m/z (M+1+) 291.

### Ácido 2-amino-4-fluoro-5-yodo-benzoico

A una solución agitada vigorosamente de diclorometano (700 ml), metanol (320 ml) y ácido 2-amino-4-fluoro-benzoico (33,35 gramos, 215 mmol) se le añadió hidrogenocarbonato sódico sólido (110 gramos, 1,31 mol) seguido de la adición en porciones de dicloroyodato de benciltrimetil amonio (82,5 gramos, 237 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 48 horas. La mezcla se filtró para separar los materiales insolubles. El residuo sólido restante se lavó con 200 ml de diclorometano. El filtrado se concentró y redisolvió en una mezcla 1:1 de acetato de etilo (1 litro) y una solución 0,2 N de hidróxido sódico (1 litro), se añadió a un embudo de separación de 2 litros y se extrajo. La capa orgánica se lavó con 200 ml más de agua. Las capas acuosas se combinaron y se acidificaron con ácido clorhídrico 2 N. El precipitado resultante se recogió por filtración con succión, se lavó con agua y se secó al vacío a 60°C para producir 46,5 gramos (77%) del compuesto del título.  $^1$ H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,04 (d, 1H), 7,1 (s, ancho, 2H), 6,63 (d, 1H). ESI-MS m/z 280 (M-1).

### Anhídrido 4-fluoro-5-yodo-isatoico

Se añadieron dioxano anhidro (0,5 litros), ácido 2-amino-4-fluoro-5-yodo-benzoico (46 gramos, 164 mmol) y cloroformiato de triclorometilo (97,4 gramos, 492 mmol) a un matraz de una boca y de un litro equipado con una barra agitadora magnética y condensador de reflujo. La solución se puso en una atmósfera de nitrógeno anhidro, se agitó y se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se vertió en un litro de hexano. El sólido se recogió por filtración con succión, se lavó con 0,5 litros adicionales de hexano, y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar 45,5 gramos (90%) del compuesto del título.  $^1$ H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,86 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 6,84 (d, 1H). ESI-MS m/z 308 (M+1).

### 4-Hidroxi-6-yodo-7-fluoroquinazolina

Se combinaron dimetilformamida (0,5 litros), anhídrido 4-fluoro-5-yodo-isatoico (45 gramos, 147 mmol) y acetato de formamidina (45,92 gramos, 441 mmol), en un matraz de una boca y de un litro equipado con una barra agitadora magnética. La mezcla se puso en una atmósfera de nitrógeno anhidro y se calentó a 110°C durante 6 horas. La mezcla se dejó enfriar, seguido de concentración de la mezcla de reacción hasta la tercera parte de su volumen original en el evaporador rotatorio. La mezcla resultante se vertió en 3 litros de agua enfriada con hielo. El sólido precipitado resultante se recogió por filtración con succión. El sólido se lavó con un litro más de agua destilada. El sólido resultante se secó al vacío a 70°C para producir 38,9 gramos (91%) del compuesto del título.  $^1$ H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,43 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,49 (d, 1H). ESI-MS m/z 291 (M+1).

### Hidrocloreto de 4-cloro-6-yodo-7-fluoro-quinazolina

Se combinaron cloruro de tionilo (0,6 litros), 4-hidroxi-6-yodo-7-fluoro-quinazolina (36 gramos, 124 mmol) y dimetilformamida (6 ml) en un matraz de una boca y de un litro equipado con una barra agitadora magnética. La mezcla se puso en una atmósfera de nitrógeno anhidro y se calentó a reflujo suave durante 24 horas. La mezcla se dejó enfriar, seguido de concentración de la mezcla de reacción hasta obtener un residuo amarillento y espeso. A este

## ES 2 295 035 T3

residuo se le añadieron diclorometano (0,1 litro) y tolueno (0,1 litro). La mezcla de reacción se concentró a sequedad. Este procedimiento se repitió dos veces más. Al sólido resultante se le añadieron 0,5 litros de diclorometano seco y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla se filtró y el sólido residual se lavó con la mínima cantidad de diclorometano. Los filtrados de diclorometano se combinaron, se concentraron hasta obtener un sólido y se secaron al vacío a temperatura ambiente para producir 28,6 gramos (67%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>) δ: 9,03 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,69 (d, 1H). ESI-MS m/z 309 (M+1).

### 2-Bromo-4-(1,3-dioxolan-2-il)tiazol

Se calentaron 2-bromotiazol-4-carbaldehído (6,56 g, 34,17 mmol) [A.T. Ung, S.G.Pyne/Tetrahedron: Asymmetry 9 (1998) 1395-1407] y etilenglicol (5,72 ml, 102,5 mmol) a la temperatura de reflujo en tolueno (50 ml), con la ayuda de un purgador Dean y Stark, durante 18 h. El producto se concentró y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 15%/hexano) para dar el producto en forma de un sólido amarillo (6,03 g); m/z 236, 238.

### 4-(1,3-Dioxolan-2-il)-5-(tributilestannil)tiazol

Se agitó 2-bromo-4-(1,3-dioxolan-2-il)tiazol (6,4 g, 27,14 mmol) a -78°C en THF seco (38 ml) y se añadió gota a gota n-butil litio 1,6 M en hexano (18,6 ml, 29,78 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 min a esta temperatura, se añadió gota a gota cloruro de tributil estaño (7,35 ml, 27,14 mmol). La reacción se dejó calentar a 0°C y se añadió agua (20 ml). El producto se extrajo en éter (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron. El residuo se trituroó con isohexano (3 x 100 ml) y las aguas madre se retiraron por decantación, se combinaron y se concentraron para dar un aceite pardo (11,88 g); m/z 444-450.

### Hidrocloruro de 2-(fenilsulfonil)-etilamina

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General (K) utilizando fenilsulfonilacetoniitrilo (5 g, 0,027 mol) y dimetilsulfuro de borano (2 M, 18 ml). <sup>1</sup>H RMN (DMSO) 7,94 (m, 2H); 7,80 (m, 1H); 7,71 (m, 2H); 3,65 (m, 2H); 3,33 (s, 2H); 3,00 (m, 2H).

### Hidrocloruro de N-metil-2-(aminoetilsulfonil)-imidazol

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General K utilizando

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) 7,64 (s, 1H); 7,22 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,82 (m, 2H); 3,17 (m, 2H).

### 2-(Aminoetilsulfonil)-piridina

Se preparó de acuerdo con

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,75 (d, 1H); 8,12 (m, 1H); 7,99 (d, 1H); 7,71 (m, 1H); 3,44 (m, 2H); 2,76 (m, 2H).

GC-MS 187.

### Hidrocloruro de (4-benciloxifenil)-(6-bromoquinazolin-4-il)-amina

Se mezclaron 4-cloro-6-bromoquinazolina (0,25 g, 1,0 mmol) y 4-benciloxianilina (0,25 g, 1,3 mmol) en 2-propanol (6 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 min (Procedimiento A). La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y el 2-propanol se retiró al vacío. El sólido resultante se trituroó con acetona para dar el producto en forma de un sólido amarillo (0,39 g, 88%); δH [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 11,60 (1H, a, NH), 9,21 (1H, s, 5-H), 8,86 (1H, s, 2-H), 8,20 (1H, d, 7-H), 7,90 (1H, d, 8-H), 7,65 (2H, d, 2'-H, 6'-H), 7,50-7,25 (5H, m, Ph-H), 7,10 (2H, d, 3'-H, 5'-H), 5,15 (2H, s, CH<sub>2</sub>); m/z 405/407 (M+).

### Hidrocloruro de (4-benciloxifenil)-(6-yodoquinazolin-4-il)-amina

Se trató 4-cloro-6-yodoquinazolina (8 g) con 4-benciloxianilina (5,5 g) en acetonitrilo (500 ml) a la temperatura de reflujo en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 18 horas. Después, la refrigeración y la filtración dieron el compuesto del título (13,13 g); δH [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 11,45 (1H, a, NH), 9,22 (1H, s, 5-H), 8,89 (1H, s, 2-H), 8,36 (1H, d, 7-H), 7,69 (1H, d, 8-H), 7,63 (2H, d, 2'-H, 6'-H), 7,52-7,29 (5H, m, Ph-H), 7,14 (2H, d, 3'-H, 5'-H), 5,18 (2H, s, CH<sub>2</sub>); m/z (M+)<sup>+</sup> 454.

## ES 2 295 035 T3

### *Hidrocloruro de (4-benciloxifenil)-(6-yodo-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina*

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento A a partir de hidrocloruro de 4-cloro-6-yodo-7-fluoro-quinazolina (4,02 gramos, 11,65 mmol), dioxano anhidro (70 ml), diclorometano (20 ml) e hidrocloruro de 4-benciloxianilina (2,83 gramos, 12 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 110°C (temperatura del baño de aceite) durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para retirar los sólidos precipitados. Los sólidos se lavaron con dioxano anhidro frío (100 ml) seguido de éter dietílico anhidro frío. El sólido amarillento se recogió y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 4,68 gramos (79%) del compuesto del título.  $\delta$ H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 11,2 (s, 1H), 9,3 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 5,14 (s, 2H) ESI-MS m/z 472 (M+1).

### *6-Yodo-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-quinazolin-4-il)amina*

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento A a partir de (4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenil)amina (1 equiv.) y 4-cloro-6-yodo-quinazolina (1 equiv.) en alcohol iso-propílico.  $^1$ H RMN (DMSO- $d_6$ ) 9,83 (s, 1H); 8,92 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,20-7,33 (m, 3H); 7,15 (m, 1H); 5,21 (s, 2H); MS m/z 506 (M+1).

### *6-Yodo-(4-(3-fluorobenciloxi)-fenil)-quinazolin-4-il)amina*

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento A a partir de (4-(3-fluorobenciloxi)-fenil)amina (1 equiv.) y 4-cloro-6-yodo-quinazolina (1 equiv.) en acetonitrilo.  $^1$ H RMN (DMSO- $d_6$ ) 9,77 (s, 1H); 8,92 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,66 (d, 2H); 7,50 (d, 1H); 7,42 (m, 1H); 7,30-7,25 (m, 2H); 7,14 (m, 1H); 7,03 (d, 2H); 5,13 (s, 2H); MS m/z 472 (M+1)

### *(4-Benciloxifenil)-6-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina*

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento A a partir de 4-benciloxianilina (1 equiv.) y 4,6-dicloro-pirido[3,4-d]pirimidina (1 equiv.);  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 9,11 (1H, s), 8,78 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,56 (2H, dd), 7,40 (5H, m), 7,15 (2H, d), 5,10 (2H, s); m/z (M + 1)<sup>+</sup> 409.

### *(6-Cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-(4-(3-fluorobenciloxi)-fenil)-amina*

Se hicieron reaccionar juntos 4,6-dicloro-pirido[3,4-d]pirimidina (1 g) y 4-(3-fluorobenciloxi)anilina (1,08 g) en acetonitrilo (70 ml) como en el Procedimiento A. El producto se recogió por filtración en forma de un sólido amarillo (1,86 g); m/z 381 (M+1)<sup>+</sup>.

### *N-(4-(3-fluorobenciloxi)-clorofenil)-6-(1-etoxivinileter)-quinazolin-4-il)-amina*

A una suspensión de la 6-yodo-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-quinazolin-4-il amina (12,6 g, 24,93 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadieron tributil(1-etoxivinil)estannano (9 g, 24,93 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (1,75 g, 2,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h y después se filtró a través de un lecho de gel de sílice. La solución resultante se vertió en NH<sub>4</sub>OH acuoso al 5% (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (7,2 g, rendimiento de 64%).  $^1$ H RMN (400 MHz,  $d_6$  DMSO)  $\delta$  9,92 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,01 (c, 2H), 1,42 (t, 3H); ESI-MS m/z 449,9 (M+H)<sup>+</sup>.

### *N-(4-(Benciloxi)-clorofenil)-6-(1-etoxivinileter)-quinazolin-4-il)-amina*

A una suspensión de la 6-yodo-(4-benciloxi)-3-clorofenil)-quinazolin-4-il amina (516 mg, 1,06 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron tributil(1-etoxivinil)-estannano (382 mg, 1,06 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (74 mg, 106 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h y después se filtró a través de un lecho de gel de sílice. La solución resultante se vertió en NH<sub>4</sub>OH acuoso al 5% (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (230 mg, rendimiento de 50%).  $^1$ H RMN (400 MHz,  $d_6$  DMSO)  $\delta$  9,89 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,97 (c, 2H), 1,40 (t, 3H).

## ES 2 295 035 T3

### *4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(7-fluoro-6-yodo-quinazolin-4-il)amina*

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento A a partir de 3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)-anilina (1 equiv.) y 4-cloro-6-yodo-quinazolina (1 equiv.). ESI-MS m/z 524 (M+1).

5

### *5-(4-(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-(6-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolina-4-il)-amina*

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento B a partir de 4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(7-fluoro-6-yodo-quinazolin-4-il)amina (1 equiv.), 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(tributilestannil)furano (1,5 equiv.), diisopropiletil amina (5 equiv.) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0,2 equiv.). ESI-MS m/z 536 (M+1).

10

### *Hidrocloruro de 5-(4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)-anilino)-7-fluoro-quinazolin-6-il)-furan-2-carbaldehído*

15

Se preparó de acuerdo con el procedimiento C a partir de 5-(4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-(6-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolina-4-il)-amina (1 g) y THF/HCl acuoso 1 M (4:1, 25 ml). ESI-MS m/z 492 (M+1).

20

### *5-(4-(4-Benciloxi-fenilamino)-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)-furan-2-carbaldehído*

25

Se hicieron reaccionar juntos (4-benciloxifenil)-(6-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina (4,0 g, 11,0 mmol) y 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(tributilestannil)furano (J. Chem. Soc., Chem. Commun., (1988), 560) (6,0 g, 14,0 mmol) en un procedimiento análogo al Procedimiento B anterior durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió HCl 1 N (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se filtró y el residuo se lavó con dioxano (20 ml) y HCl 2N (20 ml). El filtrado y los lavados combinados se agitaron a temperatura ambiente durante una hora más. El dioxano se retiró al vacío, la reacción se diluyó con agua y el sólido que precipitó se recogió por filtración y se lavó con agua, isohexano y acetona. Este precipitado se convirtió en la base libre repartiéndose en una mezcla de trietilamina, acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituró con iso-hexano/acetato de etilo para dar el producto (2,41 g, 52%) en forma de un sólido amarillo;  $\delta$ H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 10,60 (1H, a, NH), 9,83 (1H, s, CHO), 9,30 (1H, s, 2-H), 9,08 (1H, s, 5-H u 8-H), 8,76 (1H, s, 5-H u 8-H), 7,89 (1H, d, furan-H), 7,82 (2H, d, 2'-H, 6'-H), 7,65-7,42 (6H, m, 5 x Ph-H, furan-H), 7,21 (2H, d, 3'-H, 5'-H), 5,26 (2H, s, OCH<sub>2</sub>); m/z (M + 1)<sup>+</sup> 423.

35

### *(4-Benciloxifenil)-(6-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina*

40

La reacción de (4-benciloxifenil)-(6-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amina (5,44 g, 15,0 mmol), 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(tributilestannil)furano (10,4 g, 24,2 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (cantidad catalítica) en dioxano (150 ml) de acuerdo con el Procedimiento B, seguido de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 50-100%/i-hexano), permitió el aislamiento del producto de dioxolano (3,45 g, 7,40 mmol, 49%);  $\delta$ H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO 10,28 (1H, s), 9,13 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,61 (1H, s), 7,71 (2H, d), 7,31-7,52 (5H, m), 7,14 (1H, d), 7,09 (2H, d), 6,77 (1H, d), 6,03 (1H, s), 5,15 (2H, s), 3,95-4,19 (4H, m).

45

Después, éste podía convertirse en 5-(4-(4-Benciloxi-fenilamino)-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)-furan-2-carbaldehído (idéntico al descrito anteriormente) usando el Procedimiento C.

50

### *5-(4-(3-Bromo-4-(3-fluorobenciloxi)-anilino)-quinazolin-6-il)-furan-2-carbaldehído*

55

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento B seguido del Procedimiento C a partir de 6-yodo-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-quinazolin-4-il)amina (1,0 g, 1,82 mmol) y (1,3 dioxolan-2-il)-2-(tributilestannil)furano (1,17 g, 2,73 mmol).  $^1$ H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,89 (s a, 1H); 9,66 (s, 1H); 9,41 (s, 1H); 8,90 (s, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,05 (m, 1H); 7,96 (d, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,61 (m, 1H); 7,43 (m, 1H); 7,30 (m, 3H); 7,16 (m, 1H); 5,29 (s, 2H).

### *5-(4-(3-Bromo-4-(benciloxi)-anilino)-quinazolin-6-il)-furan-2-carbaldehído*

60

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento B seguido del Procedimiento C a partir de 6-yodo-(4-(benciloxi)-3-bromofenil)-quinazolin-4-il)amina (1,0 equiv.) y (1,3 dioxolan-2-il)-2-(tributilestannil)furano (1,5 equiv.).  $^1$ H RMN (DMSO) 11,96 (s a, 1H); 9,67 (s, 1H); 9,42 (s, 1H); 8,91 (s, 1H); 8,48 (d, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,97 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,49 (m, 2H); 7,40 (m, 2H); 7,34 (m, 2H); 5,24 (s, 2H).

65

## ES 2 295 035 T3

### *(4-Benciloxifenil)-(6-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina*

Se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento B a partir de una solución de hidrocloreuro de (4-benciloxifenil)-(6-yodo-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina (508 mg, 1 mmol), 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(tributylestannil)furano (645 mg, 1,5 mmol), diisopropiletil amina (650 mg, 5 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (140 mg, 0,2 mmol) en 6 ml de DMF en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 100°C (temperatura el baño de aceite) durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se extrajo con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml). Las capas acuosas se combinaron y se lavaron con más cantidad de acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla de metanol-cloroformo. Las fracciones se recogieron, se combinaron y se concentraron. El sólido resultante se suspendió en diclorometano (10 ml) y se añadió éter dietílico para facilitar la preparación. El sólido se filtró y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir un sólido amarillento 287 mg (59%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,1 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,1 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,96 (m, 2H). ESI-MS m/z 482(M-1).

### *(4-Benciloxifenil)-(6-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina*

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento B a partir de (4-benciloxi-fenil)-(6-bromoquinazolin-4-il)-amina (1,5 g, 3,7 mmol) y 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(tributylestannil)-furano (1,9 g, 4,42 mmol) disuelto en dioxano (30 ml) y se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 6 h. El disolvente se retiró de la reacción enfriada al vacío y el aceite residual se trituró con iso-hexano/acetato de etilo para dar el producto (1,07 g, 62%) en forma de un sólido amarillo pálido; δH [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 9,96 (1H, a, NH), 8,80 (1H, s, 5-H), 8,51 (1H, s, 2-H), 8,18 (1H, d, 7-H), 7,80 (1H, d, 8-H), 7,70 (2H, d, 2'-H, 6'-H), 7,58-7,30 (5H, m, 5 x Ph-H), 7,10 (3H, m, 3'-H, 5'-H, furano 3-H), 6,78 (1H, d, furano 4-H), 6,12 (1H, s, CHO<sub>2</sub>), 5,18 (2H, s, PhCH<sub>2</sub>), 4,22-3,94 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>); m/z 466 (M+1)<sup>+</sup>.

### *(4-Benciloxifenil)-(6-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-furan-2-il)-7-metoxi-quinazolin-4-il)-amina*

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento B a partir de una solución de (4-benciloxifenil)-7-metoxi-6-trifluorometanosulfonil-quinazolin-4-il)-amina (0,30 g, 0,59 mmol), 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(tributylestannil)furano (0,37 g, 0,86 mmol), cloruro de litio (78 mg, 1,8 mmol) y dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (90 mg, 0,13 mmol) en 2 ml de DMF en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 85-90°C durante 50 minutos. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre 30 ml de agua y 40 ml de acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con 30 ml de salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (de 1:1 a 0:1). La solución resultante se concentró casi a sequedad y el sólido resultante se suspendió en éter y se filtró para dar 0,232 g de producto en forma de un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,90 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,00 (m, 3H), 6,67 (d, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,95 (m, 2H). ESI-MS m/z 496 (M+1).

### *(4-Benciloxifenil)-(6-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina*

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento B a partir de una solución de hidrocloreuro de (4-benciloxifenil)-(6-yodo-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina (508 mg, 1 mmol), 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(tributylestannil)furano (645 mg, 1,5 mmol), diisopropiletil amina (650 mg, 5 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (140 mg, 0,2 mmol) en 6 ml de DMF en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 100°C (temperatura el baño de aceite) durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se extrajo con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml). Las capas acuosas se combinaron y se lavaron con más cantidad de acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla de metanol-cloroformo. Las fracciones se recogieron, se combinaron y se concentraron. El sólido resultante se suspendió en diclorometano (10 ml) y se añadió éter dietílico para facilitar la precipitación. El sólido se filtró y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir un sólido amarillo 287 mg (59%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,1 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,1 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,96 (m, 2H). ESI-MS m/z 482(M-1).

### *5-(4-(4-Benciloxi-fenilamino)-quinazolin-6-il)-furan-2-carbaldehído*

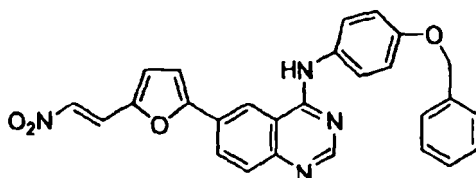
Se preparó de acuerdo con el Procedimiento C a partir de 4-(4-benciloxi-fenilamino)-(6-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina (1,0 g, 2,1 mmol). El precipitado que se formó se recogió por filtración, se lavó con acetona y después se repartió entre acetato de etilo, trietilamina y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. La trituración con iso-hexano/acetato de etilo dio el producto en forma de un sólido naranja (610 mg, 69%); δH [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-DMSO 10,05 (1H, a, NH), 9,62 (1H, s, CHO), 8,95 (1H, s, 5-H), 8,48 (1H, s, 2-H), 8,24 (1H, d, 7-H), 7,80 (1H, d, 8-H), 7,70 (1H, d, furano 4-H), 7,59 (2H, d, 2'-H, 6'-H), 7,48-7,25 (6H, m, 5 x Ph-H, furano 3-H), 7,02 (2H, m, 3'-H, 5'-H), 5,09 (2H, s, CH<sub>2</sub>); m/z 422 (M+1)<sup>+</sup>.

## ES 2 295 035 T3

### *Hidrocloruro de 5-(4-(4-benciloxi-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il)-furan-2-carbaldehído*

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento C a partir de (4-benciloxifenil)-(6-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-furan-2-il)-7-metoxi-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina (0,301 g, 0,60 mmol). Después de agitar durante 45 minutos, la suspensión resultante se filtró y se lavó con éter para dar 0,26 g de producto en forma de un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,67 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,39 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,12 (s, 3H). ESI-MS m/z 452 (M+1).

### *(4-Benciloxi-fenil)-(6-(5-(2-nitroetilen)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina*



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento (L) utilizando 5-(4-(4-benciloxi-fenilamino)-quinazolin-6-il)-furan-2-carbaldehído (0,69 g, 1,589 mmol), acetato de amonio (0,141 g) y nitrometano (20 ml). <sup>1</sup>H (DMSO) 9,82 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 8,04 (m, 2 H), 7,76 (1 H), 7,62 (d, 2 H), 7,29-7,44 (7 H), 7,04 (d, 2 H), 5,09 (s, 2 H). LC/MS 465 (MH<sup>+</sup>).

### *(4-Benciloxi-fenil)-(6-(5-(2-aminoetil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina*

Preparación de acuerdo con el Procedimiento (M) utilizando (4-benciloxi-fenil)-(6-(5-(2-nitroetilen)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina (0,134 g, 0,289 mmol) e hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 0,87 ml). <sup>1</sup>H (DMSO) 9,69 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,51 (d, 2 H), 7,17-7,34 (m, 5 H), 6,92 (d, 2 H), 6,86 (d, 1 H), 6,20 (d, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 2,79 (t, 2 H), 2,68 (t, 2 H). LC/MS 437 (MH<sup>+</sup>).

### *(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(5-(2-nitroetilen)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina*

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento (L) utilizando 5-(4-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilino}-6-quinazolinil)-2-furaldehído (2,0 g, 4,228 mmol), acetato de amonio (0,359 g) y nitrometano (30 ml). <sup>1</sup>H (DMSO) 9,87 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 8,04 (m, 2 H), 7,96 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,26-7,42 (m, 6 H), 7,14 (m, 1 H), 5,22 (s, 2 H). LC/MS 517 (MH<sup>+</sup>).

### *(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(5-(2-aminoetil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina*

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento (M) utilizando (4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(5-(2-nitroetilen)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina (0,123 g, 0,239 mmol) e hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 0,72 ml). <sup>1</sup>H (DMSO) 9,86 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,68-7,75 (m, 2 H), 7,39-7,43 (m, 1 H), 7,22-7,29 (m, 3 H), 7,15 (m, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 6,29 (d, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 2,85 (t, 2 H), 2,75 (t, 2 H). MS por electronebulización m/z 489 (MH<sup>+</sup>).

### *(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-(2-ciano-metil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina*

Se hicieron reaccionar juntos N-(4-(3-fluorobenciloxi)-clorofenil)-6-(1-etoxivinileter)-quinazolin-4-il)-amina (0,67 mmol) y NBS (0,67 mmol) en THF como en el Procedimiento (F-2) para proporcionar el intermedio de α-bromocetona bruto. Después, este material se hizo reaccionar inmediatamente con 2-cianotioacetamida (0,67 mmol) en DMF siguiendo el procedimiento (F-3) para proporcionar el compuesto del título después de la purificación por cromatografía. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,22 (s, 2H). MS por electronebulización m/z 502 (MH<sup>+</sup>).

### *(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-(2-aminoetil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina*

Se trató (4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-(2-ciano-metil)-tiazol-4-il)-quinazolin-4-il)-amina (0,239 mmol) con dimetilsulfuro de borano en THF como se indica en el procedimiento (K) para proporcionar el compuesto del título. MS por electronebulización m/z 506,1 (MH<sup>+</sup>).

## ES 2 295 035 T3

### *Hidrocloruro de 5-(4-(4-benciloxi-fenilamino)-7-fluoro-quinazolin-6-il)-furan-2-carboxaldehído*

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento C a partir de una solución agitada de (4-benciloxifenil)-(6-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-furan-2-il)-7-fluoro-quinazolin-4-il)-amina (0,51 gramos, 1,1 mmol) en 20 ml de THF y se añadieron 5 ml de HCl 1 N. Después de agitar durante 90 minutos, la suspensión resultante se filtró y se lavó con éter dietílico (200 ml) para producir, después del secado al vacío, un sólido amarillo (0,32 gramos, rendimiento de 61%).  $\delta^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11,52 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,11 (d, 2H), 5,14 (s, 2H). ESI-MS  $m/z$  440 (M+1).

10

### *Hidrocloruro de 5-(4-(4-benciloxi-fenilamino)-quinazolin-6-il)-furan-2-carbaldehído*

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento C a partir de 4-(4-benciloxifenilamino)-(6-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina (6,70 g, 14,4 mmol). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua para dar la sal hidrocloruro en forma de un sólido amarillo (6,50 g, 14,1 mmol, 98%);  $\delta\text{H}$  [ $^2\text{H}_6$ ]DMSO 12,15 (1H, s), 9,69 (1H, s), 9,58 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,50 (1H, dd), 8,02 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,62-7,74 (3H, m), 7,31-7,52 (5H, m), 7,15 (2H, d), 5,17 (2H, s).

### *5-(4-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilino}-6-quinazolinil)-2-furaldehído*

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento B utilizando 6-yodo-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-quinazolin-4-il)amina (1 equiv.) y 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(tributilestannil)furano (1,5 equiv.) en dioxano seguido del Procedimiento C usando THF y HCl acuoso (1 M).  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (DMSO- $d_6$ ) 12,0 (s, 1H); 9,66 (s, 1H); 9,41 (s, 1H); 8,93 (s, 1H); 8,51 (d, 1H); 7,97 (d, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,46 (m, 1H); 7,37-7,28 (m, 3H); 7,16 (m, 1H); 5,30 (s, 2H). MS por electronebulización 501, 472  $m/z$  (M-1).

### *5-(4-{3-Cloro-4-benciloxianilino}-6-quinazolinil)-2-furaldehído*

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento B utilizando 6-yodo-(4-(benciloxi)-3-clorofenil)-quinazolin-4-il)amina (1 equiv.) y 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(tributilestannil)furano (1,5 equiv.) en dioxano seguido del Procedimiento C usando THF y HCl acuoso (1 M).  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (DMSO- $d_6$ ) 9,66 (s, 1H); 9,16 (s, 1H); 8,83 (s, 1H); 8,45 (d, 1H); 7,91 (d, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,62 (m, 1H) 7,51-7,31 (m, 7H); 5,25 (s, 2H) MS por electronebulización 456  $m/z$  (M+1).

### *(6-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-(4-(3-fluorobenciloxi)-fenil)-amina*

Se hicieron reaccionar juntos (6-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-(4-(3-fluorobenciloxi)-fenil)-amina (1,85 g) y 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(tributilestannil)furano (3,82 g) en dioxano (40 ml) como en el Procedimiento B. La mezcla se evaporó y el residuo se suspendió en diclorometano. Después, éste se filtró a través de Celite<sup>®</sup> y el disolvente se evaporó. Después, el residuo gomoso se trituró con hexano, dando un sólido beige (1,74 g);  $m/z$  485 (M+1)<sup>+</sup>.

### *5-(4-(4-(3-Fluorobenciloxi)-fenilamino)-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)-furan-3-carbaldehído*

Se hicieron reaccionar juntos (6-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-(4-(3-fluorobenciloxi)-fenil)-amina (1 g) y 5-(tributilestannil)-furan-3-carbaldehído (J. Org. Chem. (1992), 57(11), 3126-31) (1,84 g) en dioxano (35 ml) como en el Procedimiento B. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en diclorometano. La mezcla se filtró a través de Celite<sup>®</sup> y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró con hexano, dando un sólido beige (1 g);  $m/z$  441 (M+1)<sup>+</sup>.

### *5-(4-(4-(3-Fluorobenciloxi)-fenilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)-furan-2-carbaldehído*

Se trató (6-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-(4-(3-fluorobenciloxi)-fenil)-amina (500 mg) con un ácido como en el Procedimiento C. El producto se recogió por filtración en forma de un sólido beige (251 mg);  $m/z$  441 (M+1)<sup>+</sup>.

### *4-(4-(4-Benciloxi-fenil)-amino)-quinazolin-6-il)-tiazol-2-carbaldehído*

Se hicieron reaccionar juntos (4-benciloxi-fenil)-(6-yodo-quinazolin-4-il)-amina (2 g) y 4-(tributilestannil)-tiazol-2-carbaldehído (3,28 g) en dioxano (25 ml) como en el Procedimiento B. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó usando cromatografía en columna, dando un sólido amarillo (849 mg);  $m/z$  439 (M+1)<sup>+</sup>.

## ES 2 295 035 T3

### 3-(5-{4-[4-(Benciloxi)-3-cloroanilino]-6-quinazolinil}-2-furil)-2-propenoato de etilo

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento G utilizando 5-(4-{3-cloro-4-benciloxianilino}-6-quinazolinil)-2-furaldehído (0,672 g, 1,48 mmol) y fosfonoacetato de trietilo (0,73 ml, 3,69 mmol) para producir el compuesto del título (0,65 g). MS por electronebulización  $m/z$  526 (MH<sup>+</sup>).

### 3-[5-(4-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilino}-6-quinazolinil)-2-furil]-2-propenoato de etilo

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento G utilizando 5-(4-{3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino}-6-quinazolinil)-2-furaldehído (0,62 g, 1,31 mmol) y fosfonoacetato de trietilo (0,65 ml, 3,27 mmol) para producir el compuesto del título (0,5 g). MS por electronebulización  $m/z$  542 (M-H).

### Ácido 3-(5-{4-[4-(benciloxi)-3-cloroanilino]-6-quinazolinil}-2-furil)-2-propenoico

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento H utilizando 3-(5-{4-[4-(benciloxi)-3-cloroanilino]-6-quinazolinil}-2-furil)-2-propenoato de etilo (0,65 g) e hidróxido sódico acuoso (2 M, 4 ml) en THF (8 ml) y etanol (4 ml) para producir el compuesto del título (0,63 g). MS por electronebulización  $m/z$  498 (MH<sup>+</sup>).

### Ácido 3-(5-{4-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-cloroanilino]-6-quinazolinil}-2-furil)-2-propenoico

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento H utilizando 3-(5-{4-[4-(3-fluorobenciloxi)-3-cloroanilino]-6-quinazolinil}-2-furil)-2-propenoato de etilo (0,50 g) e hidróxido sódico acuoso (2 M, 2 ml) en THF (6 ml) para producir el compuesto del título (0,46 g). MS por electronebulización  $m/z$  516 (MH<sup>+</sup>).

### 3-(5-{4-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-cloroanilino]-6-quinazolinil}-2-furil)-N-[2-(fenilsulfonil)etil]-2-propenamida

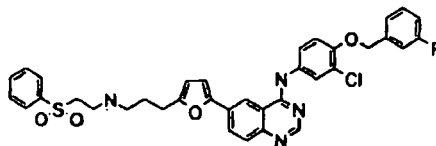
Se preparó de acuerdo con el Procedimiento (I) utilizando ácido 3-(5-{4-[4-(3-fluorobenciloxi)-3-cloroanilino]-6-quinazolinil}-2-furil)-2-propenoico (0,25 g, 0,45 mmol), hidrocloreto de 2-(fenilsulfonil)-etilamina (0,30 g, 1,36 mmol), hidrocloreto 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,26 g, 1,36 mmol) y diisopropiletilamina (0,55 ml, 3,18 mmol) en acetonitrilo. MS por electronebulización  $m/z$  683 (MH<sup>+</sup>).

### 3-[5-(4-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxil]anilino}-6-quinazolinil)-2-furil]-2-meten alcohol

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento N utilizando 5-(4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)-anilino)-7-fluoro-quinazolin-6-il)-furan-2-carbaldehído (1,31 g, 2,76 mmol), cianoborohidruro sódico (0,347 g, 5,52 mmol) y ácido acético (0,25 ml) en 25 ml de cloruro de metileno para producir el compuesto del título (1,09 g) según se determinó por cromatografía. <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,93 (1 H, s), 8,72 (1 H, s), 8,52 (1 H, s), 8,13 (1 H, s), 7,98 (1 H, s), 7,88 (1 H, d), 7,76-7,72 (2 H, m), 7,44 (1 H, m), 7,32-7,24 (2 H, m), 7,16 (1 H, m), 7,03 (1 H, s), 6,48 (1 H, d,  $J = 4,0$  Hz), 5,31 (1 H, t), 5,23 (2 H, s), 4,49 (1 H, d,  $J = 5,2$  Hz). MS por electroscopía  $m/z$  476 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplos

### Ejemplo 1



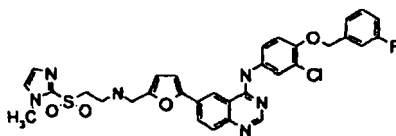
### (4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil)etil)amino)-propil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento (J) utilizando 3-(5-{4-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-cloroanilino]-6-quinazolinil}-2-furil)-N-[2-(fenilsulfonil)etil]-2-propenamida (0,070 g, 0,103 mmol) y dimetilsulfuro de borano (2M, 0,18 ml). MS por electronebulización  $m/z$  673 (MH<sup>+</sup>).

## ES 2 295 035 T3

### Ejemplo 2

5



10

*(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazol)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina*

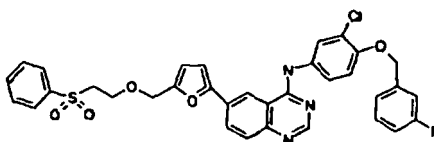
15

El compuesto del título y su sal hidrocloreto se preparan de acuerdo con el Procedimiento D utilizando 5-{4-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-cloroanilino]-6-quinazolinil]-2-furaldehído (0,264 mmol, 0,125 g), sal hidrocloreto de 1-metilimidazolsulfoniletil amina (0,565 mmol, 0,1 g) en presencia de Et<sub>3</sub>N (0,6 mmol, 0,8 ml) y NaBH<sub>4</sub> (0,79 mmol, 0,029 g) en THF/MeOH.

20

### Ejemplo 3

25



30

*N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-(5-{[2-(fenilsulfonil)etoxi]metil}-2-furil)-4-quinazolinamina*

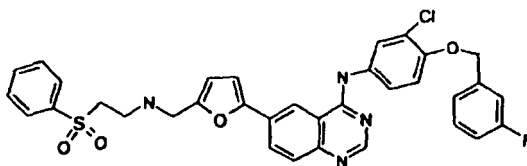
35

Se preparó de acuerdo con el Procedimiento O utilizando 3-[5-(4-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilino}-6-quinazolinil)-2-furil]-2-meten alcohol (83 mg, 0,175 mmol), fenil vinyl sulfona (35 mg, 0,21 mmol) e hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 0,7 mg, 0,017 mmol) en DMF (3 ml) para proporcionar el compuesto del título (68 mg) después de la purificación por cromatografía. <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,97 (1 H, s), 8,70 (1 H, s), 8,52 (1 H, s), 8,10 (1 H, d), 7,94 (1 H, s), 7,84-7,51 (7 H, m), 7,43 (1 H, m), 7,29-7,23 (3 H, m), 7,13 (1 H, m), 7,01 (1 H, d), 6,52 (1 H, d), 5,22 (2 H, s), 4,36 (2 H, s), 3,72 (2 H, t), 3,61 (2 H, t). LC/MS m/z 644 (M+H<sup>+</sup>).

40

### Ejemplo 4

45



50

*(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina*

55

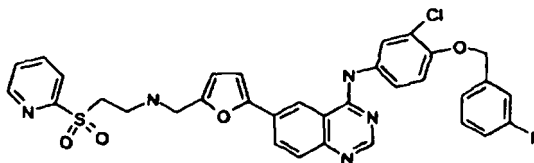
El compuesto del título y su sal hidrocloreto se preparan de acuerdo con el Procedimiento D utilizando 5-{4-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-cloroanilino]-6-quinazolinil]-2-furaldehído (0,317 mmol, 0,15 g), sal hidrocloreto de fenilsulfoniletil amina (0,475 mmol, 0,105 g) en presencia de Et<sub>3</sub>N (0,51 mmol, 0,067 ml) y NaBH<sub>4</sub> (0,79 mmol, 0,029 g) en THF/MeOH. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) 11,76 (s a, 1H); 9,82 (s ancho, 2H); 9,59 (s, 1H); 8,91 (s, 1H); 8,37 (d, 1H); 8,04 (m, 1H); 7,98-7,89 (m, 3H); 7,78 (m, 2H); 7,67 (m, 2H); 7,48 (m, 1H); 7,37-7,27 (m, 4H); 7,19 (m, 1H); 6,78 (m, 1H); 5,31 (s, 2H); 4,41 (s, 2H); 3,89 (m, 2H); 3,27 (m, 2H). MS por electronebulización 643.

60

65

## ES 2 295 035 T3

### Ejemplo 5



(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-piridil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina

El compuesto del título y su sal hidrocioruro se preparan de acuerdo con el Procedimiento D utilizando 5-{4-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-cloroanilino]-6-quinazolinil}-2-furaldehído (0,264 mmol, 0,125 g), sal hidrocioruro de 2-piridilsulfoniletil amina (0,473 mmol, 0,88 g) en presencia de Et<sub>3</sub>N (0,51 mmol, 0,67 ml) y NaBH<sub>4</sub> (0,793 mmol, 0,03 g) en THF/MeOH. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) 11,63 (s a, 1H); 9,84 (s ancho, 2H); 9,56 (s ancho, 1H); 8,90 (s, 1H); 8,78 (d, 1H); 8,37 (d, 1H); 8,18 (m, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,94 (d, 1H); 7,78 (m, 2H); 7,47 (m, 1H); 7,36-7,29 (m, 4H); 7,19 (m, 1H); 6,80 (m, 1H); 5,30 (s, 2H); 4,44 (s, 2H); 4,02 (m, 2H); 3,40 (m, 2H). MS por electronebulización 644.

#### Datos Biológicos

La transducción de señal de quinasa da como resultado, entre otras respuestas, la proliferación, diferenciación y metabolismo celular. La proliferación anormal de las células puede producir una amplia serie de trastornos y enfermedades, incluyendo el desarrollo de una neoplasia tal como carcinoma, sarcoma, leucemia, glioblastoma y hemangioma; psoriasis, arteriosclerosis, artritis y retinopatía diabética u otros trastornos relacionados con una angiogénesis y/o vasculogénesis incontrolada.

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la actividad proteína quinasa, en particular como inhibidores de los receptores de la familia erbB, puede evaluarse y medirse usando métodos farmacológicos conocidos en la técnica o descritos con detalle más adelante basándose en metodologías establecidas de manera similar.

#### Ejemplos de ensayo de fosforilación de sustratos

##### EGFR/erbB2/erbB4

Los ensayos de fosforilación del sustrato usan construcciones recombinantes, expresadas en baculovirus, de los dominios intracelulares de c-erbB-2 y c-erbB-4 que son constitutivamente activos y EGFR aislados de membranas solubilizadas de células A431. El método mide la capacidad de las enzimas aisladas de catalizar la transferencia de la forma  $\gamma$ -fosfato desde el ATP a restos de tirosina de un péptido sintético biotinilado (Biotin-GluGluGluGluTyrPhe-GluLeuVal). La enzima se incuba durante 30 minutos, a temperatura ambiente, con MnCl<sub>2</sub> 10 mM, ATP y péptidos a concentraciones Km, y compuesto de ensayo (diluido a partir de una solución madre 5 mM en DMSO, la concentración final de DMSO es 2%) en tampón HEPES 40 mM, pH 7,4. La reacción se detiene por medio de la adición de EDTA (concentración final 0,15 mM) y se transfiere una muestra a una placa de 96 pocillos recubierta con estreptavidina. La placa se lava y se determina el nivel de fosfotirosina en el péptido usando un anticuerpo antifosfotirosina marcado con europio y se cuantifica con una técnica de fluorescencia de resolución en el tiempo. Los resultados se muestran en la Tabla 1 como el valor de CI50 en intervalos micromolares.

TABLA 1

Ejemplo	ErbB4	ErbB2	EGFR
2	++	+++	+++
3	+	+++	+++
4	+	+++	+++
5	+	+++	+++

## ES 2 295 035 T3

### Ensayos de proliferación celular

#### Ensayos celulares: Ensayo de Inhibición de Crecimiento con Azul de Metileno

5 Se cultivaron líneas celulares de tumor mamario humano (BT474), tumor de cabeza y cuello (HN5) y tumor gástrico (N87) en DMEM de bajo contenido de glucosa (Life Technologies 12320-032) que contenía suero bovino fetal (FBS) al 10% a 37°C en un incubador con 10% de CO<sub>2</sub> humidificado y 90% de aire. La línea celular epitelial mamaria humana HB4a transformada con SV40, se transfectó con ADNc de H-ras humano (HB4a r4,2) o con ADNc de c-erbB2 (HB4a c5,2). Los clones de HB4a se cultivaron en RPMI conteniendo 10% de FBS, insulina (5 µg/ml) e hidrocortisona (5 µg/ml), enriquecida con el agente de selección higromicina B (50µg/ml). Se recogieron las células utilizando tripsina/EDTA, se contaron utilizando un hemocitómetro, y se pusieron en placas con 100 ml del medio apropiado, a las siguientes densidades, en una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos (Falcon 3075): BT474 10.000 células/pocillo, HN5 3.000 células/pocillo, N87 10.000 células/pocillo, HB4a c5,2 3.000 células/pocillo, HB4a r4,2 3.000 células/pocillo. Al día siguiente, los compuestos se diluyeron en DMEM que contenía 100 mg/ml de gentamicina, a dos veces la concentración final requerida, desde soluciones madre 10 mM en DMSO. Se añadieron 100 ml/pocillo de estas diluciones a los 100 ml de medio presentes en las placas de células. Se añadió medio que contenía 0,6% de DMSO a los pocillos control. Se añadieron los compuestos diluidos en DMEM a todas las líneas de células, incluyendo las líneas de células HB4a r4,2 y HB4a c5,2. La concentración final de DMSO en todos los pocillos fue 0,3%. Las células se incubaron a 37°C, con 10% de CO<sub>2</sub> durante 3 días. Se separó el medio por aspiración. Se estimó la biomasa celular tiñendo las células con 100 µl por pocillo de azul de metileno (Sigma M9140, 0,5% en etanol:agua 50:50), e incubando a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos. Se separó el colorante y se lavaron las placas con un chorro suave de agua y se dejaron secar al aire. Para liberar el tinte de las células, se añadieron 100 µl de solución de solubilización (1% de N-lauroil sarcosina, sal de sodio, Sigma L5125, en PBS) y las placas se agitaron suavemente durante aproximadamente 30 minutos. Se midió la densidad óptica a 620 nM en un lector de microplacas. Se calculó la inhibición porcentual de crecimiento celular respecto de los pocillos de control tratados con el vehículo. La concentración de compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular (CI<sub>50</sub>) se interpoló empleando regresión no lineal (Levenberg-Marquardt) y la ecuación,  $y = V_{max} * (1 - (x / (K + x))) + Y2$ , donde "K" era igual a la CI<sub>50</sub>. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

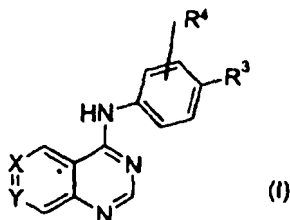
TABLA 2

Ejemplo	BT474	N87	HN5	HB4a c5,2
2	++	++	++	++
3	++	++	++	++
4	+	+	++	+
5	+	++	++	+

Valores de CI <sub>50</sub>	Símbolo
<0,10 µM	+++
0,10 – 1,0 µM	++
1,0 – 10,0 µM	+
>10,0 µM	-
No determinado	ND

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal o solvato del mismo;

en la que

X es CR<sup>1</sup> e Y es N;

o X es N e Y es CR<sup>1</sup>;

o X es CR<sup>1</sup> e Y es CR<sup>2</sup>;

o X es CR<sup>2</sup> e Y es CR<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> representa un grupo R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Ar-, en el que Ar se selecciona entre fenilo, furano, tiofeno, pirrol y tiazol, pudiendo estar cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>; Z representa O, S, NH o NR<sup>6</sup>; p es 1, 2, 3 ó 4;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos R<sup>8</sup>; o

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros o un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros, pudiendo estar cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>8</sup>; o

R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros o un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros, pudiendo estar cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>8</sup>;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, nitrilo, NH<sub>2</sub> o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>C(O) o CH<sub>3</sub>C(O);

R<sup>7</sup> es hidrógeno o R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> se selecciona entre piridilmetoxi, benciloxi, halo-, dihalo- y trihalobenciloxi;

R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub> o ciano.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que Z es NH.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Ar no tiene sustituyentes opcionales.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Ar es furano o tiazol.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>5</sup> es piridilo, fenilo, imidazolilo o N-metilimidazolilo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, NH<sub>2</sub> o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, donde R<sup>7</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1 y R<sup>6</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>,

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sup>3</sup> es benciloxi o fluorobenciloxi.

## ES 2 295 035 T3

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R<sup>4</sup> es cloro, bromo o hidrógeno.

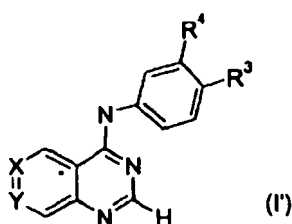
10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es CR<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> es hidrógeno, flúor o metoxi; X es CR<sup>1</sup>; Ar es furano sin sustituir o tiazol; R<sup>3</sup> es benciloxi o fluorobenciloxi; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, cloro o bromo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es CR<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> es hidrógeno, flúor o metoxi; X es CR<sup>1</sup>; Ar es furano sin sustituir o tiazol; R<sup>3</sup> es fluorobenciloxi; y R<sup>4</sup> es cloro o bromo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es CR<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> es hidrógeno, flúor o metoxi; X es CR<sup>1</sup>; Ar es furano sin sustituir o tiazol; R<sup>3</sup> es benciloxi o fluorobenciloxi; R<sup>4</sup> es hidrógeno, cloro o bromo; y R<sup>5</sup> es piridina, imidazol o fenilo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es CR<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> es hidrógeno, flúor o metoxi; X es CR<sup>1</sup>, Ar es furano sin sustituir o tiazol; R<sup>3</sup> es fluorobenciloxi; R<sup>4</sup> es cloro o bromo; y R<sup>5</sup> es piridina, imidazol o fenilo.

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde dicho compuesto es un compuesto de fórmula (I')



en la que X, Y, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido en la reivindicación 1.

15. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-propil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-(2-N-metilimidazolil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

y sales o solvatos del mismo.

16. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-(5-{[2-(fenilsulfonil)etoxi]metil}-2-furil)-4-quinazolinamina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-fenilsulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-piridil)-sulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-quinazolin-4-il)-amina;

y sales o solvatos del mismo.

17. Una composición farmacéutica, que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

18. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por una actividad aberrante de la proteína quinasa.

19. El uso de la reivindicación 18, en el que el trastorno es cáncer o psoriasis.

20. El uso de la reivindicación 18, en el que dos o más proteínas quinasas seleccionadas entre c-ERB-B2, c-ERB-B4 o EGFr muestran una actividad aberrante.

21. El uso de la reivindicación 18 o la reivindicación 20, en el que c-ERB-B2 y EGFr muestran una actividad aberrante.

22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 para uso en terapia.