(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 319 119**

(51) Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 239/94 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **04076762 .6**
(96) Fecha de presentación : **08.01.1999**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1454907**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **08.09.2004**

(54) Título: **Derivados de quinazolina y piridopirimidina.**

(30) Prioridad: **12.01.1998 GB 9800569**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.05.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.05.2009

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

(72) Inventor/es: **Carter, Malcolm Clive;**
Cockerill, George Stuart;
Guntrip, Stephen B.;
Lackey, Karen E. y
Smith, Kathryn J.

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinazolina y piridopirimidina.

La presente invención se refiere a compuestos intermedios útiles para la preparación de una serie de compuestos heteroaromáticos sustituidos. En particular, la invención se refiere a compuestos intermedios útiles para la preparación de derivados de quinazolina y piridopirimidina que presentan inhibición de proteína tirosina quinasas.

Las proteína 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. Supp.I, 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.

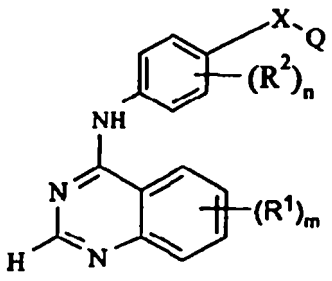
La actividad aberrante de proteínas tirosina quinasas, tales como c-erbB-2, c-src, c-met, EGFr y PDGFr ha estado implicada en ciertas enfermedades malignas. Por ejemplo, el cáncer pulmonar no microcítico, el cáncer de vejiga y el cáncer de cabeza y cuello conllevan una elevación de la actividad EGFr, 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.

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) 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, tumorogénesis, 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).

Los derivados de quinazolina y piridopirimidina que presentan inhibición de proteína tirosina quinasas se pueden usar para tratar trastornos mediados por proteína tirosina quinasas y, en particular, tienen propiedades anticancerosas. Más particularmente, los compuestos son potentes inhibidores de las proteínas tirosina quinasas 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.

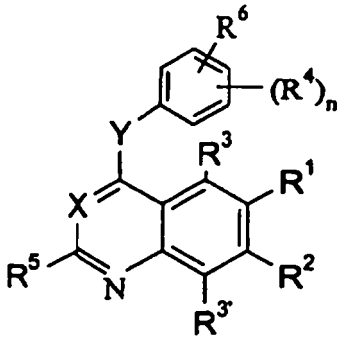
Se considera, en particular, el tratamiento de enfermedades malignas, por ejemplo, tumores de mama, no microcíticos de pulmón, tumores de ovarios, estómago y páncreas, especialmente los inducidos por erbB-2, usando los derivados de quinazolina y piridopirimidina.

WO 96/15118 describe derivados de quinazolina de fórmula:



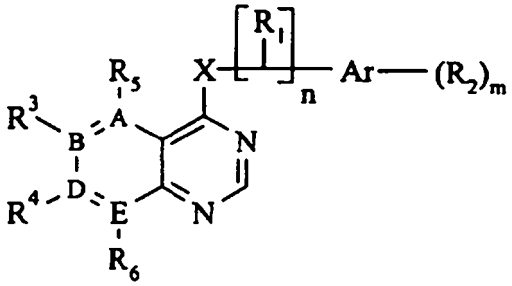
donde m es 1, 2 o 3 y cada R^1 incluye halógeno, hidroxilo, amino, hidroxiamino, ureído, trifluorometoxi y alquilo C_{1-4}; X incluye O, S, SO, SO_2, CH_2, OCH_2, CH_2O y CO; Q incluye un grupo fenilo o naftilo y varios restos heteroarilo de 5 o 6 miembros; n es 0, 1, 2 o 3 y cada R^2 incluye halógeno, trifluorometilo, hidroxi, amino, nitro, ciano, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4} amino, di-alquil C_{1-4} amino o alcanoil C_{2-4} amino; como inhibidores de tirosina quinasas receptoras, en particular como inhibidores de EGF-R.

WO 96/09294 describe derivados de quinolina y quinazolina de fórmula:



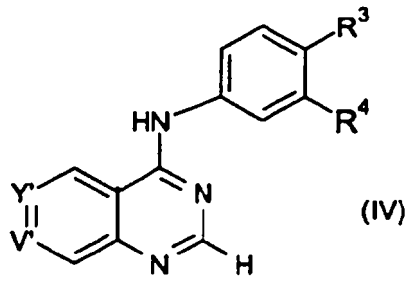
en la que X es N o CH; Y incluye O, S, CH_2O y NH; cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que incluye hidrógeno, hidroxi, halógeno, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}; n es 1, 2 ó 3; R^5 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4}; R^6 incluye fenoxi, benciloxi, bencilmercapto, bencilamino, bencilo anilino, benzoílo anilinocarbonilo, anilinometilo, feniletinilo, feniletenilo, feniletilo, feniltio, fenilsulfonilo, benciltio, bencilsulfonilo, feniltiometilo, fenilsulfonilmetilo, fenoximetilo, tienilmethoxi, furanilmetoxi, ciclohexilo, y ciclohexilmetoxi; y R^1, R^2, R^3 y $R^{3'}$ incluyen una gama de posibles sustituyentes; como inhibidores de tirosina quinasas receptoras, en particular como inhibidores de c-erbB-2 y/o p561ck.

WO 95/19774 describe derivados bicíclicos de fórmula:



en la que al menos uno, y hasta tres de A a E son nitrógeno, siendo carbono el o los átomos restantes; o dos posiciones contiguas cualesquiera en A a E tomadas juntas pueden ser un sólo heteroátomo de N, O o S en cuyo caso uno de los dos átomos restantes deben ser carbono y el otro puede ser carbono o bien nitrógeno; X representa O, S, NH o NR_7 tal que R_7 representa alquilo inferior (1 a 4 átomos de carbono), OH, NH_2, alcoxi inferior (1 a 4 átomos de carbono) o monoalquilamino inferior (1 a 4 átomos de carbono); R_1 es H o alquilo y n es 0, 1 o 2; m es 0 a 3 y R_2 incluye alquilo, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxi, o dos grupos R_2 juntos forman un carbociclo o heterociclo. Se dice que los compuestos inhiben tirosina quinasa receptora del facror de crecimiento epidérmico y los usos sugeridos incluyen el tratamiento de cáncer, psoriasis, enfermedades renales, pancreatitis y contracepción.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en donde Y' es CL' y V' es N;

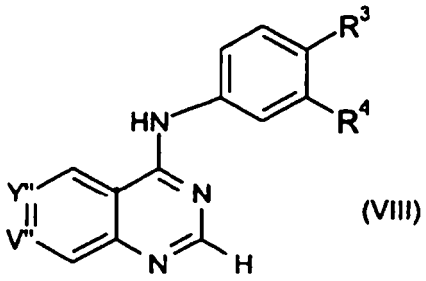
o Y' es CL' y V' es CR^2, donde R^2 representa hidrógeno, metoxi o fluoro; y L' es un grupo saliente seleccionado de halo, un grupo sulfoniloxi, un grupo alcoxi y triflato;

R^3 representa 3-fluorobenciloxi; y

R^4 representa fluoro, cloro o bromo.

Cuando L' representa halo ejemplos adecuados incluyen fluoro, cloro, bromo y yodo. Cuando L' representa un grupo sulfoniloxi ejemplos adecuados incluyen metanosulfoniloxi y tolueno-p-sulfoniloxi.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

en donde Y'' es CT y V'' es N;

o Y'' es CT y V'' es CR^2, donde R^2 representa hidrógeno, metoxi o fluoro;

R^3 representa 3-fluorobenciloxi;

R^4 representa fluoro, cloro o bromo; y

o bien (a) T representa un grupo Ar portador de un grupo formilo (CHO); o (b) T representa un grupo Ar portador de un grupo dioxolanilo; o (c) T representa un grupo Ar portador de un sustituyente de fórmula $CH_3SCH_2CH_2NHCH_2$ o $CH_3SOCH_2CH_2NHCH_2$; donde en cada uno de (a), (b) o (c) Ar se selecciona de furano y tiazol, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4}.

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 se interpretarán de manera similar.

Dentro de la definición para Ar:

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

alquilo C_{1-4} 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;

alcoxi C_{1-4} 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.

En una realización preferida, R^2 representa hidrógeno o metoxi.

En una realización aun más preferida, R^2 representa fluoro;

En una realización preferida, el grupo Ar está sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo alcoxi C_{1-4}.

En una realización más preferida, el grupo Ar está sustituido con un grupo alquilo C_{1-4}.

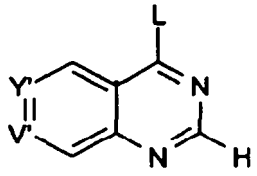
En una realización aún más preferida, el grupo Ar no lleva ningún sustituyente opcional.

En una realización preferida, R^4 representa fluoro.

En una realización especialmente preferida, el anillo de fenilo junto con R^4 representan fluorofenilo o clorofenilo.

En otra realización más especialmente preferida el anillo de fenilo junto con los sustituyentes R^3 y R^4 representa 3-fluorobenciloxi-3-clorofenilo o (3-fluorobenciloxi)-3-fluorofenilo.

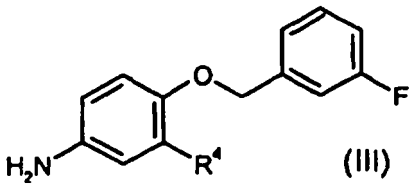
Un compuesto de fórmula (IV) como se ha definido anteriormente puede prepararse por un procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

donde Y' y V' son como se han definido anteriormente;

con un compuesto de fórmula (III)



(III)

en donde R^4 es como se ha definido anteriormente.

Un compuesto de fórmula (VIII) como se ha definido anteriormente se puede preparar por un procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV) como se ha definido anteriormente con uno o más reactivos apropiados.

En una alternativa, el grupo T representaría un grupo Ar que se ha definido más arriba llevando un grupo formilo (CHO).

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.

El compuesto de fórmula (VIIIc) en la que T es un grupo Ar que lleva un sustituyente de fórmula $CH_3SCH_2CH_2NHCH_2$ o $CH_3SOCH_2CH_2NHCH_2$ se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VIIIa) en la que T es un grupo Ar que lleva un sustituyente formilo (es decir, un grupo -CHO) con un compuesto de fórmula $CH_3SCH_2CH_2NH_2$ o $CH_3SOCH_2CH_2NH_2$ respectivamente. Preferiblemente, la reacción implica una aminación reductora por medio de un agente reductor apropiado, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio.

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", 2nd edn., John Wiley & Sons, New York, 1991.

Los compuestos de fórmulas (II) y (III) como se han definido anteriormente son o bien fácilmente obtenibles o pueden ser sintetizados fácilmente por los expertos en la técnica usando métodos convencionales de síntesis orgánica.

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

En particular, un aspecto adicional de la presente invención son los compuestos de fórmulas (VIIIa) y (VIIIb) definidas anteriormente.

En particular, otro aspecto adicional de la presente invención son los compuestos de fórmula (VIIIc) definida anteriormente.

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 ^{1}H NMR se obtuvieron a 500 MHz en un espectrofotómetro Bruker AMX500, en un espectrofotómetro Bruker a 300 MHz, en un espectrofotómetro Bruker AC250 o Bruker AM250 a 250 MHz y en un espectrofotómetro Varian Unity Plus NMR a 300 o 400 MHz. Los espectros de masas se obtuvieron en uno de los siguientes instrumentos: espectrómetro de masas VG Micromass Platform (electropulverización positiva o negativa), HP5989A Engine (termopulverización positiva) o Finnigan-MAT LCQ (trampa de iones). 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.

Petróleo significa éter de petróleo, ya sea la fracción que hierve a 40-60ºC, o a 60-80ºC.

Éter se refiere a éter dietílico.

DMSO se refiere a dimetilsulfóxido.

THF se refiere a tetrahidrofurano.

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.

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, p.ej. con acetona, y el sólido se recogió por filtración, lavando, p.ej. con acetona en exceso, y se secó a 60ºC a vacío, dando el producto como la sal de hidrocloruro. 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.

(B) *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 (tales como diisopropiletilamina o cloruro de litio) se calentaron a reflujo en dioxano seco u otro disolvente adecuado (p.ej. DMF) en una atmósfera de nitrógeno hasta que la reacción se completó. La mezcla resultante se purificó, en general, por cromatografía sobre sílice.

(C) *Separación del grupo protector 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 hidrocloruro, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de hidrógeno en éter.

Síntesis de Intermedios

N-5-[N-tert-Butoxicarbonil)amino]-2-cloropiridina

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 a vacío a 70ºC para producir el compuesto del título (62 g) como un sólido marrón pálido. p.f.144-146ºC; δH [$^2H_6$]-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 $(M + 1)^+$ 229.

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.

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 bajo succión, se lavó con agua y se secó a vacío a 60ºC para dar 46,5 gramos (77%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 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) δ: 11,86 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 6,84 (d, 1H). ESI-MS m/z 308 (M+1).

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

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 bajo atmósfera de nitrógeno anhidro y se calentó a 110ºC 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 a vacío a 70ºC para dar 38,9 gramos (91%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,43 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,49 (d, 1H). ESI-MS m/z 291 (M+1).

Hidrocloruro 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 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. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d_1) 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 pro 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

2-Bromo-4-(1,3-dioxolan-2-il)tiazol (6,4 g, 27,14 mmol) se agitó a -78ºC en THF seco (38 ml), se añadió n-butil litio 1,6 M en hexano (18,6ml, 29,78 mmol) gota a gota en 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 0º y se añadió agua (20 ml). El producto se extrajo en éter (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. El residuo se trituró 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.

Las anilinas sustituidas se prepararon en general por métodos análogos a los mencionados en WO 96/09294 y/o como sigue:

Etapa 1

Preparación de los compuestos de nitro precursores

Se trató 4-nitrofenol (o un análogo sustituido apropiado, tal como carbonato de potasio 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.

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.

Etapa 2

Reducción para dar la anilina correspondiente

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™, 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 hidrocloruro correspondiente.

Las anilinas preparadas por tales métodos incluyen:

3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilina; m/z $(M+1)^+$ 252

y, en casos apropiados, su sal hidrocloruro.

4-(Tributilestannil)tiazol-2-carbaldehído

4-Bromo-2-(tributilestannil)tiazol (T.R. Kelly y F. Lang, Tetrahedron Lett., 36, 9293, (1995)) (15,0g) se disolvió en THF (150ml) en atmósfera de nitrógeno, se enfrió a -85ºC y se trató con *t*-BuLi (1,7M, en pentano, 43ml). La mezcla se agitó a -85ºC durante 30 min, y después se añadió N-formilmorfolina (8,4 g) con una jeringa. Después de agitar adicionalmente a -85ºC durante 10 min la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (4 x 100 ml). Los extractos etéreos combinados se lavaron con agua, se secaron (NaSO4) y se concentraron a vacío. La cromatografía sobre sílice, eluyendo con 10% de éter en i-hexano, dio el compuesto del título como un aceite amarillo; δH [$^2H_6$]DMSO 10,03 (1H,s), 8,29 (1H,s), 1,55 (6H,q), 1,21-1,37 (6H,m), 1,09-1,20 (6H,m), 0,85 (9H,t).

Compuestos de Fórmula (IV)

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-yodoquinazolin-4-il)amina

Preparada de acuerdo con el Procedimiento A a partir de (4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenil)amina y 4-cloro-6-yodoquinazolina. ^{1}H RMN (DMSO-d6) 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).

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-fluorofenil)-(6-yodoquinazolin-4-il)amina

Preparada de acuerdo con el Procedimiento A a partir de (4-(3-fluorobenciloxi)-3-fluorofenil)amina y 4-cloro-6-yodoquinazolina. ^{1}H RMN (DMSO-d6) 9,83 (s, 1H); 8,92 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,53(d, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,43 (m, 1H); 7,30-7,20 (m, 3H); 7,15 (m, 1H); 5,20 (s, 2H); MS *m/z* 490 (M+1).

Otros compuestos de fórmula (IV) preparados por métodos análogos a los descritos anteriormente son:

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-fluorofenil)-(6-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amina;

N-[4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil]-7-fluoro-6-cloro-4-quinazolinamina;

N-[4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil]-7-fluoro-6-cloro-4-quinazolinamina; y

N-[4-(3-Fluorobenciloxi-3-fluorofenil]-7-fluoro-6-cloro-4-quinazolinamina.

Compuestos de Fórmula (VIII)

Compuestos de fórmula (VIII) preparados por métodos análogos a los descritos anteriormente son:

5-(4-[4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino]-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)-furan-2-carbaldehído;

5-(4-[4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenilamino]-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)-furan-2-carbaldehído;

5-(4-[4-(3-Fluorobenciloxi)-3-fluorofenilamino]-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il) -furan-2-carbaldehído;

5-(4-[4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino]-7-fluoroquinazolin-6-il)-furan-2-carbaldehído;

5-(4-[4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenilamino]-7-fluoroquinazolin-6-il)-furan-2-carbaldehído; y

5-(4-[4-(3-Fluorobenciloxi)-3-fluorofenilamino]-7-fluoroquinazolin-6-il)-furan-2-carbaldehído.

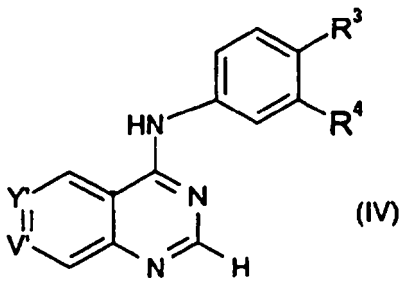
Otros compuestos de fórmula (VIII) son:

5-(4-{3-Fluoro-4-(3-fluorobenciloxi)-anilino}-6-quinazolinil)-furan-2-carbaldehído; y

5-(4-{3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)-anilino}-6-quinazolinil)-furan-2-carbaldehído.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en donde Y' es CL' y V' es N;

o Y' es CL' y V' es CR^2, donde R^2 representa hidrógeno, metoxi o fluoro;

y L' es un grupo saliente seleccionado de halo, un grupo sulfoniloxi, un grupo alcoxi y triflato;

R^3 representa 3-fluorobenciloxi; y

R^4 representa fluoro, cloro o bromo.

2. Un compuesto de fórmula (IV) según la reivindicación 1, donde L' se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, metanosulfoniloxi, tolueno-p-sulfoniloxi, y triflato.

3. Un compuesto de fórmula (IV) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el grupo fenilo junto con el o los sustituyentes R^3 y R^4 representa 3-fluorobenciloxi-3-clorofenilo o 3-fluorobenciloxi-3-fluorofenilo.

4. Un compuesto de fórmula (IV) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 seleccionado de:

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-yodoquinazolin-4-il)amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-fluorofenil)-(6-yodoquinazolin-4-il)amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil)-(6-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-fluorofenil)-(6-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina;

N-[4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil]-7-fluoro-6-cloro-4-quinazolinamina;

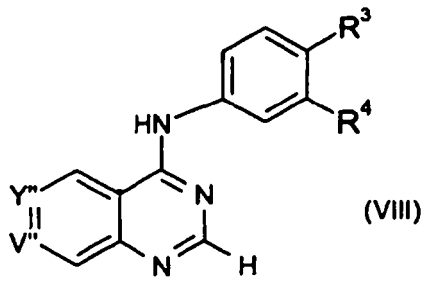
N-[4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenil]-7-fluoro-6-cloro-4-quinazolinamina; y

N-[4-(3-Fluorobenciloxi)-3-fluorofenil]-7-fluoro-6-cloro-4-quinazolinamina.

5. Un compuesto de fórmula (IV) según la reivindicación 4, que es:

(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-(6-yodoquinazolin-4-il)amina.

6. Un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

en donde Y" es CT y V" es N;

o Y" es CT y V" es CR^2, donde R^2 representa hidrógeno, metoxi o fluoro;

R^3 representa 3-fluorobenciloxi;

R^4 representa fluoro, cloro o bromo; y

o bien (a) T representa un grupo Ar portador de un grupo formilo (CHO); o (b) T representa un grupo Ar portador de un grupo dioxolanilo; o (c) T representa un grupo Ar portador de un sustituyente de fórmula $CH_3SCH_2CH_2NHCH_2$ o $CH_3SOCH_2CH_2NHCH_2$; donde en cada uno de (a), (b) o (c) Ar se selecciona de furano y tiazol, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4}.

7. Un compuesto de fórmula (VIII) según la reivindicación 6, en donde el grupo Ar representa furano o tiazol no sustituido.

8. Un compuesto de fórmula (VIII) según la reivindicación 6 o la reivindicación 7 donde el grupo fenilo junto con el o los sustituyentes R^3 y R^4 representa 3-fluorobenciloxi-3-clorofenilo o 3-fluorobenciloxi-3-fluorofenilo.

9. Un compuesto de fórmula (VIII) según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 seleccionado de:

5-(4-[4-(3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino]-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)-furan-2-carbaldehído;

5-(4-[4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenilamino]-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)-furan-2-carbaldehído;

5-(4-[4-(3-Fluorobenciloxi)-3-fluorofenilamino]-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il) -furan-2-carbaldehído;

5-(4-[4-(-3-Fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino]-7-fluoroquinazolin-6-il)-furan-2-carbaldehído;

5-(4-[4-(3-Fluorobenciloxi)-3-bromofenilamino]-7-fluoroquinazolin-6-il)-furan-2-carbaldehído;

5-(4-[4-(3-Fluorobenciloxi)-3-fluorofenilamino]-7-fluoroquinazolin-6-il)-furan-2-carbaldehído;

5-(4-{3-Fluoro-4-(3-fluorobenciloxi)-anilino}-6-quinazolinil)-furan-2-carbaldehído; y

5-(4-{3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)-anilino}-6-quinazolinil)-furan-2-carbaldehído.

10. Un compuesto de fórmula (VIII) según la reivindicación 9, que es:

5-(4-{3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)-anilino}-6-quinazolinil)-furan-2-carbaldehído.