



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 313 991**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/395** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01985254 .0**  
96 Fecha de presentación : **18.09.2001**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1322650**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2003**

54 Título: **Derivados de 6-heterocicliimetil-quinolina y quinazolina que inhiben la farnesil transferasa.**

30 Prioridad: **25.09.2000 EP 00203368**  
**07.06.2001 EP 01202190**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2009**

73 Titular/es: **Janssen Pharmaceutica N.V.**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es: **Angibaud, Patrick, René;**  
**Venet, Marc, Gaston y**  
**Mevellec, Laurence, Anne**

74 Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

ES 2 313 991 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 6-heterociclilmetil-quinolina y quinazolina que inhiben la farnesil transferasa.

5 La presente invención se refiere a derivados de 6-heterociclilmetil-quinolina y quinazolina novedosos, a la preparación de los mismos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos novedosos y al uso de estos compuestos como medicamento así como a métodos de tratamiento administrando dichos compuestos.

10 Frecuentemente, los oncogenes codifican para componentes de proteína de rutas de transducción de señales que conducen a la estimulación del crecimiento celular y la mitogénesis. La expresión de oncogenes en células en cultivo conduce a transformación celular, caracterizada por la capacidad de las células de crecer en agar blando y el crecimiento de células como focos densos que carecen de la inhibición por contacto mostrada por las células no transformadas. La mutación y/o sobreexpresión de ciertos oncogenes se asocia frecuentemente con cáncer humano. Se conoce un grupo particular de oncogenes como *ras* que se han identificado en mamíferos, aves, insectos, moluscos, plantas, hongos y levaduras. La familia de los oncogenes *ras* de mamífero consiste en tres miembros principales ("isoformas"): oncogenes H-*ras*, K-*ras* y N-*ras*. Estos oncogenes *ras* codifican para proteínas sumamente relacionadas conocidas genéricamente como p21<sup>ras</sup>. Una vez unidas a membranas plasmáticas, las formas oncogénicas o mutantes de p21<sup>ras</sup> proporcionarán una señal para la transformación y el crecimiento no controlado de células tumorales malignas. Para adquirir este potencial de transformación, el precursor de la oncoproteína p21<sup>ras</sup> debe experimentar una farnesilación catalizada enzimáticamente del residuo de cisterna ubicado en un tetrapéptido carboxil-terminal. Por tanto, los inhibidores de las enzimas que catalizan esta modificación, es decir, farnesil transferasa, evitarán la unión a membrana de p21<sup>ras</sup> y bloquearán el crecimiento anómalo de tumores transformados por *ras*. Por tanto, se acepta generalmente en la técnica que los inhibidores de farnesil transferasa pueden ser muy útiles como agentes anticancerosos para tumores en los que *ras* contribuye a la transformación.

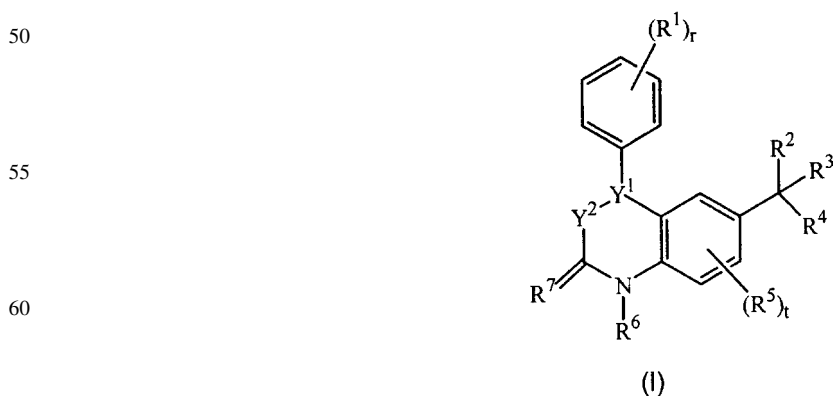
25 Puesto que las formas oncogénicas mutadas de *ras* se encuentran frecuentemente en muchos cánceres humanos, de la forma más notable en más del 50% de los carcinomas de colon y pancreáticos (Kohl y col., Science, vol 260, 1834 - 1837, 1993), se ha sugerido que los inhibidores de farnesil transferasa pueden ser muy útiles frente a estos tipos de cáncer.

30 En el documento EP-0.371.564 se describen derivados de quinolina y quinolinona sustituidos con (1H-azol-1-ilmetil) que suprimen la eliminación plasmática de ácidos retinoicos. Algunos de estos compuestos también tienen la capacidad de inhibir la formación de andrógenos a partir de progestinas y/o inhibir la acción del complejo de enzima aromatasa.

35 En los documentos WO 97/16443, WO 97/21701, WO 98/40383 y WO 98/49157, se describen derivados de 2-quinolinonas y 2-quinazolinonas que muestran actividad inhibidora de la farnesil transferasa. El documento WO 00/39082 describe una clase de compuestos de quinolina 1,2-anelados novedosos, que tienen un imidazol unido a nitrógeno o carbono, que muestran actividad inhibidora de farnesil proteína transferasa y geranilgeranil transferasa. Otros compuestos de quinolona que tienen actividad inhibidora de farnesil transferasa se describen en los documentos WO 00/12498, 00/12499 y 00/47574.

40 De manera inesperada, se ha encontrado que los presentes compuestos de 6-heterociclilmetil-quinolina y quinazolina novedosos muestran actividad inhibidora de farnesil proteína transferasa.

45 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



65 o una sal farmacéuticamente aceptable o forma estereoquímicamente isómera del mismo,

## ES 2 313 991 T3

en la que

r es 0 ó 1;

5 t es 0;

>Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup> es un radical trivalente de fórmula



en la que R<sup>9</sup> es hidrógeno;

15 R<sup>1</sup> es halógeno;

R<sup>2</sup> es un grupo tiofeno, furilo, piridilo, diazolilo, oxazolilo, benzodiazolilo, benzotriazolilo, o quinolinilo, opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, arilo o alquilo C<sub>1-6</sub>;

20 R<sup>3</sup> es un radical de fórmula



25 en la que

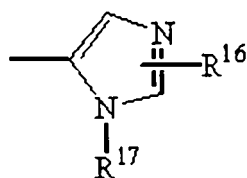
R<sup>10</sup> es hidrógeno;

30 R<sup>11</sup> es hidrógeno;

R<sup>12</sup> es hidrógeno o hidroxilo;

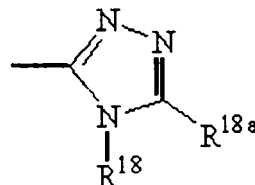
R<sup>4</sup> es un radical de fórmula

35



(c-2)

o



(c-3)

45

en la que

50

R<sup>16</sup> es hidrógeno,

R<sup>17</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

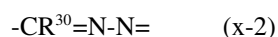
R<sup>18</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

55

R<sup>18a</sup> es hidrógeno;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos forman un radical trivalente de fórmula:

60



en la que R<sup>30</sup> es hidrógeno;

65

## ES 2 313 991 T3

Tal como se usa en las definiciones anteriores y a continuación en el presente documento, halógeno es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo; alquilo C<sub>1-4</sub> define radicales de hidrocarburo saturados de cadena lineal y ramificada que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares; alquilo C<sub>1-6</sub> incluye alquilo C<sub>1-4</sub> y los homólogos superiores del mismo que tienen de 5 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, pentilo, 2-metilbutilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables tal como se mencionó anteriormente en el presente documento quieren decir que comprenden las formas de sal de adición de ácido no tóxico terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) pueden formar. Los compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades básicas pueden convertirse en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables tratando dicha forma de base con un ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico; sulfúrico; nítrico; fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-amino-salicílico, pamoico y ácidos similares.

La expresión “sales de adición de ácido” también comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de fórmula (I) pueden formar. Ejemplos de tales formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

La expresión formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I), tal como se usó anteriormente en el presente documento, define todos los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces, pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, que los compuestos de fórmula (I) pueden tener. A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles que dichos compuestos pueden tener. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) tanto en forma pura como en mezcla entre sí pretenden abarcarse dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en sus formas tautoméricas. Tales formas, aunque no se indiquen explícitamente en la fórmula anterior, pretenden incluirse en el alcance de la presente invención.

Siempre que se use a continuación en el presente documento, la expresión “compuestos de fórmula (I)” quiere decir que incluye también las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y todas las formas estereoisómeras.

Compuestos especialmente preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que  $>Y^1-Y^2$  es un radical trivalente de fórmula (y-1) o (y-2), r es 1, t es 0, R<sup>1</sup> es halógeno, preferiblemente cloro y lo más preferiblemente 3-cloro, R<sup>2</sup> es un grupo 4-cloro-tiofen-2-ilo, 3-furilo, 5-cloro-pirid-3-ilo, 2-fenil-imidazol-1-ilo, 2-etil-imidazol-1-ilo, benzimidazol-1-ilo o 2-hidroxiquinolina-7-ilo; R<sup>3</sup> es un radical de fórmula (b-1) o (b-3), R<sup>9</sup> es hidrógeno, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son hidrógeno y R<sup>12</sup> es hidrógeno o hidroxilo; R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (c-2) o (c-3), en la que R<sup>16</sup> es hidrógeno, R<sup>17</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> preferiblemente metilo, R<sup>18</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> preferiblemente metilo, R<sup>18a</sup> es hidrógeno; R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos forman un radical trivalente de fórmula (x-4).

Los compuestos más preferidos según la invención son:

- 50 5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(5-cloro-2-tienil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinazolina-7-metanol,
- 5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(5-cloro-2-tienil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinolina-7-metanol,
- 55 5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(3-furanil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinolina-7-metanol,
- 5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(3-furanil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinazolina-7-metanol,
- 5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)- $\alpha$ -(6-quinolinil)-tetrazol[1,5-a]quinazolina-7-metanol,
- 60 5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(6-cloro-3-piridinil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinolina-7-metanol,
- 5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(3-furanil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinolina-7-metanamina,
- 65 5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(5-cloro-2-tienil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinolina-7-metanamina,
- 5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(5-cloro-2-tienil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinazolina-7-metanamina,

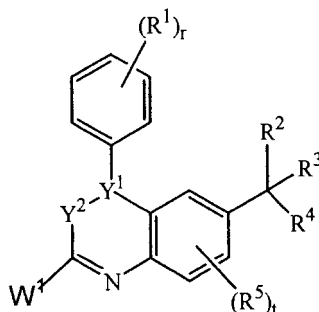
## ES 2 313 991 T3

$\alpha$ -(2-benzofuranil)-5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinolina-7-metanamina,  
5 5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(6-cloro-3-piridinil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinolina-7-metanamina,  
 $\alpha$ -(2-benzofuranil)-5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)- $\alpha$ -(5-metil-2-tienil)-tetrazol[1,5-a]quinolina-7-metanol,  
10  $\alpha$ -(2-benzofuranil)-5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinazolina-7-metanamina,  
5-(3-clorofenil)- $\alpha,\alpha$ -bis(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinazolina-7-metanol,

$\alpha$ -benzo[b]tien-2-il-5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinolina-7-metanamina, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y formas estereoquímicamente isómeras del mismo pueden prepararse de manera convencional, por ejemplo mediante un procedimiento que comprende:

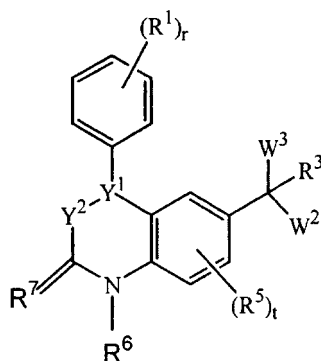
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



35 (III)

en la que  $W^1$  representa un grupo reactivo o reemplazable, con un reactivo que sirve para hacerse reaccionar con el grupo  $W^1$  y el átomo de nitrógeno adyacente para formar directa o indirectamente un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^6$  y  $R^7$  juntos forman un radical trivalente seleccionado de las fórmulas (x-2) o (x-4); o

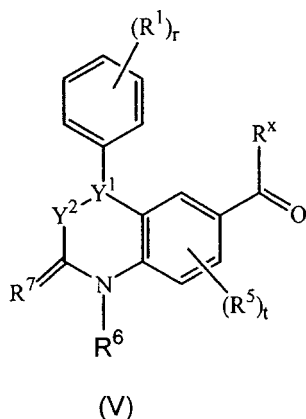
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

65 en la que  $W^2$  es un grupo saliente y  $W^3$  es el grupo  $R^2$  anterior o  $W^2$  es el grupo  $R^4$  anterior y  $W^3$  es un grupo saliente, con un reactivo que sirve para reemplazar el grupo saliente  $W^2$  o  $W^3$  con el respectivo grupo  $R^4$  o  $R^2$ ; o

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):



20 (en la que  $R^x$  es el grupo  $R^2$  o  $R^4$  anterior) con un reactivo heterocíclico de fórmula  $R^{4a}L$  (cuando  $R^x$  es  $R^2$ ) o  $R^{2a}L$  (cuando  $R^x$  es  $R^4$ ) en la que  $L$  es un grupo o átomo saliente y  $R^{2a}$  es  $R^2$  o un grupo precursor del mismo y  $R^{4a}$  es  $R^4$  o un grupo precursor del mismo, y si se requiere, convertir dicho grupo precursor en el grupo original, para formar un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  es hidroxilo;

25 y opcionalmente efectuar una o más de las siguientes conversiones en cualquier orden deseado:

(i) convertir un compuesto de fórmula (I) en un a compuesto diferente de fórmula (I);

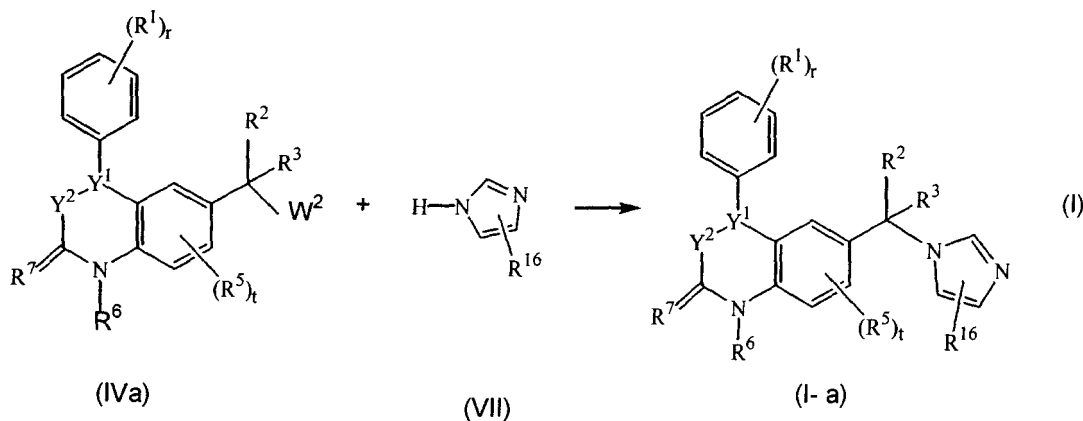
30 (ii) convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(iii) convertir una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) en el compuesto original de fórmula (I);

35 (iv) preparar una forma isómera estereoquímica de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Con respecto al procedimiento a), para la preparación de compuestos en los que  $R^6$  y  $R^7$  juntos forman un radical trivalente de fórmula  $(x-2)$  o  $(x-4)$ , esto puede efectuarse tal como se describe por ejemplo en el documento WO 00/39082 mencionado anteriormente. Por ejemplo, cuando  $W^1$  es cloro, el compuesto de fórmula (III) puede hacerse reaccionar con un compuesto de azida, por ejemplo azida de sodio para formar un compuesto correspondiente de fórmula (I) en la que  $R^6$  y  $R^7$  juntos forman un radical trivalente de fórmula  $(x-4)$ . Alternativamente, cuando  $W^1$  es cloro, el compuesto de fórmula (III) puede hacerse reaccionar con hidrazina acuosa para formar un compuesto de fórmula (III) en la que  $W^1$  es  $NHNH_2$  que mediante reacción con nitrito de sodio en medio ácido forma un compuesto correspondiente de fórmula (I) en la que  $R^6$  y  $R^7$  juntos forman un radical trivalente de fórmula  $(x-4)$ .

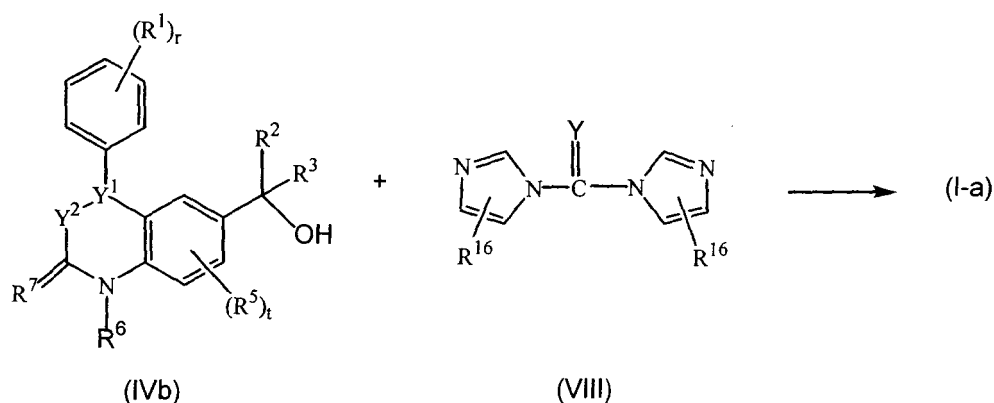
50 Con respecto al procedimiento b), éste puede efectuarse por ejemplo mediante *N*-alquilación de un producto intermedio de fórmula (IVa), en la que  $W^2$  es un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, cloro, bromo, metanosulfoniloxilo o bencenosulfoniloxilo, con un producto intermedio de fórmula (VII) para formar un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^4$  es un grupo de fórmula (c-1) representado por los compuestos de fórmula (I-a):



## ES 2 313 991 T3

Puede realizarse la reacción en un disolvente inerte de reacción tal como, por ejemplo, acetonitrilo, y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio o trietilamina. La agitación puede potenciar la velocidad de la reacción. La reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

Además, pueden prepararse compuestos de fórmula (I-a) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IVb) en la que  $W^2$  es hidroxilo con un producto intermedio de fórmula (VIII), en la que Y es oxígeno o azufre, tal como, por ejemplo, un 1,1'-carbonildiimidazol.

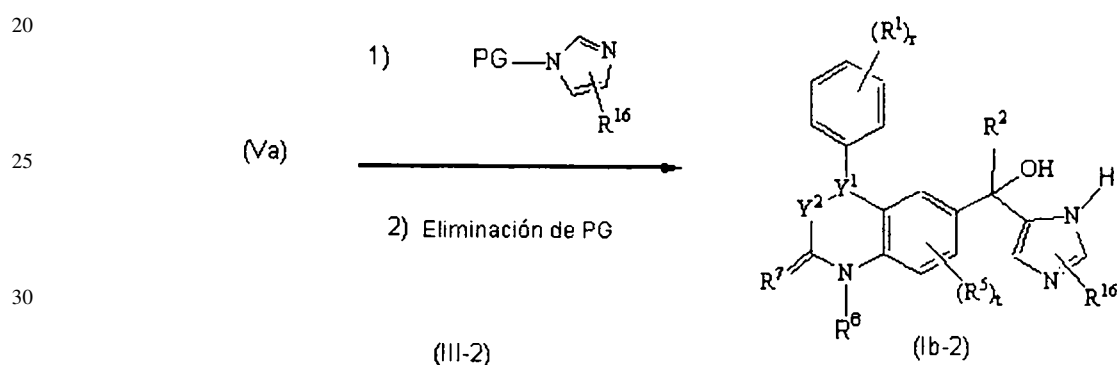
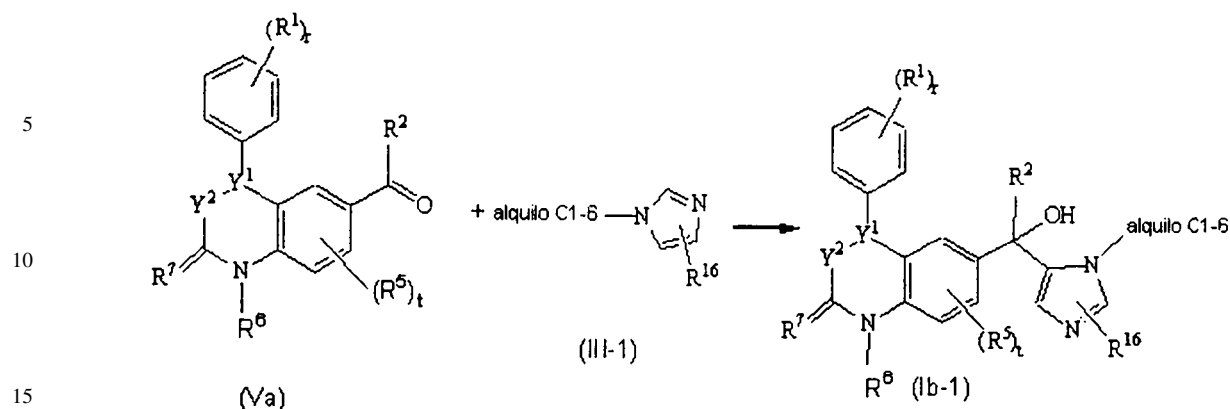


Dicha reacción puede realizarse de manera conveniente en un disolvente inerte de reacción, tal como, por ejemplo tetrahidrofurano, opcionalmente en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, y a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

Pueden usarse procedimientos similares para introducir el grupo  $R^2$  usando un compuesto de fórmula (IV) en la que  $W^3$  es un grupo saliente.

Con respecto al procedimiento c), éste puede usarse para introducir el grupo  $R^4$ , por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) en la que  $R^x$  es  $R^2$  con un reactivo de imidazol para formar un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^4$  es un grupo de fórmula (c-2), o con un reactivo de 3-mercapto-4-alkilo  $C_{1-6}$ -1,2,4-triazol para formar el derivado de 3-mercapto-4-alkilo  $C_{1-6}$ -1,2,4-triazol correspondiente, que se metila opcionalmente para formar el derivado de 3-metilmercapto correspondiente, y posteriormente eliminando el grupo 3-mercapto o 3-metilmercapto para formar un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^4$  es un grupo de fórmula (c-3) en la que  $R^{18}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ . En más detalle, los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^4$  representa un radical de fórmula (c-2),  $R^3$  es hidroxilo y  $R^{17}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , denominándose dichos compuestos como compuestos de fórmula (I-b-1), pueden prepararse haciendo reaccionar una cetona intermedia de fórmula (Va) con un producto intermedio de fórmula (III-1). Dicha reacción requiere la presencia de una base fuerte adecuada, tal como, por ejemplo, butillitio en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, y la presencia de un derivado de silano apropiado, tal como, por ejemplo, trietilclorosilano. Durante el procedimiento de tratamiento se hidroliza un derivado de silano intermedio. También pueden aplicarse otros procedimientos con grupos protectores análogos a derivados de silano.

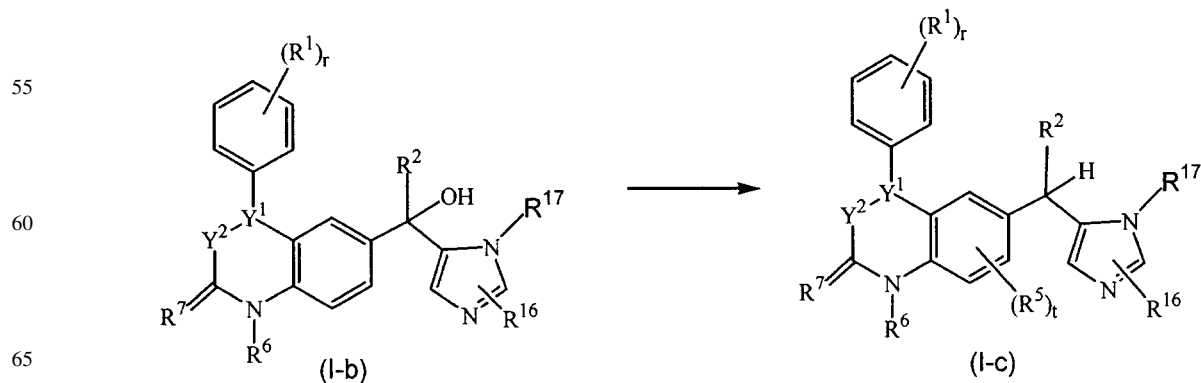
(Esquema pasa a página siguiente)



35 Además, los compuestos de fórmula (I), en la que  $R^4$  es un radical de fórmula (c-2),  $R^3$  es hidróxilo y  $R^{17}$  es hidrógeno, denominándose dichos compuestos como compuestos de fórmula (I-b-2), pueden prepararse haciendo reaccionar una cetona intermedia de fórmula (Va) con un producto intermedio de fórmula (III-2), en la que PG es un grupo protector tal como, por ejemplo, un grupo sulfonilo, por ejemplo un grupo dimetilaminosulfonilo, que puede eliminarse tras la reacción de adición. Dicha reacción se realiza de manera análoga a la preparación de compuestos de fórmula (I-b-1), seguida por la eliminación del grupo protector PG, produciendo compuestos de fórmula (I-b-2). Pueden usarse procedimientos similares para introducir el grupo  $R^2$  haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) en la que  $R^x$  es  $R^4$  con un reactivo de  $R^2L$ , por ejemplo un compuesto de litio.

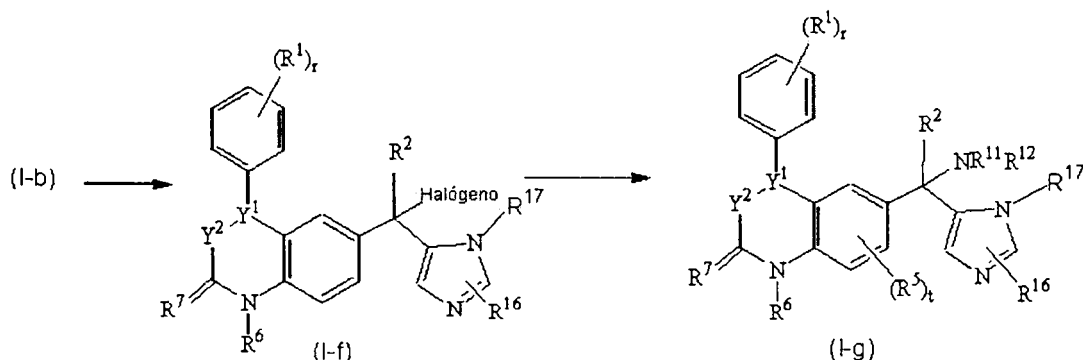
45 Los ejemplos de la interconversión de un compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I) incluyen las siguientes reacciones:

50 a) los compuestos de fórmula (I-b) pueden convertirse en compuestos de fórmula (I-c), definidos como un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^4$  es un radical de fórmula (c-2) y  $R^3$  es hidrógeno, sometiendo los compuestos de fórmula (I-b) a condiciones reductoras apropiadas, tales como, por ejemplo agitando en ácido acético en presencia de formamida, o tratamiento con borohidruro de sodio/ácido trifluoroacético.



## ES 2 313 991 T3

b) Los compuestos de fórmula (I-b) pueden convertirse en compuestos de fórmula (I-f) en la que R<sup>3</sup> es halógeno, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (I-b) con un agente de halogenación adecuado, tal como, por ejemplo cloruro de tionilo o tribromuro de fósforo. Sucesivamente, pueden tratarse los compuestos de fórmula (I-f) con un reactivo de fórmula H-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> en un disolvente inerte de reacción, produciéndose de ese modo los compuestos de fórmula (I-g).



c) Los compuestos de fórmula (I-b) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (I-g), por ejemplo mediante el tratamiento con SOCl<sub>2</sub> y luego NH<sub>3</sub>/iPrOH, por ejemplo en un disolvente de tetrahidrofurano, o mediante el tratamiento con sal de amonio de ácido acético a una temperatura que oscila desde 120 hasta 180°C, o mediante el tratamiento con sulfamida a una temperatura que oscila desde 120 hasta 180°C;

d) los compuestos de fórmula (I-f) pueden convertirse en compuestos de fórmula (I-c) por ejemplo mediante el tratamiento con SnCl<sub>2</sub> en presencia de HCl concentrado en ácido acético a reflujo;

Los compuestos de fórmula (I) también pueden convertirse uno en otro mediante reacciones o transformaciones de grupo funcional conocidas en la técnica. Varias transformaciones de este tipo ya se describieron anteriormente en el presente documento. Otros ejemplos son hidrólisis de ésteres carboxílicos para dar el ácido carboxílico o alcohol correspondiente; hidrólisis de amidas para dar los ácidos carboxílicos o aminas correspondientes; hidrólisis de nitrilos para dar las amidas correspondientes; pueden reemplazarse grupos amino en imidazol o fenilo por un hidrógeno mediante reacciones de diazotación conocidas en la técnica y posterior reemplazamiento del grupo diazo por hidrógeno; pueden convertirse alcoholes en ésteres y éteres; pueden convertirse aminas primarias en aminas secundarias o terciarias; pueden hidrogenarse enlaces dobles para dar el enlace sencillo correspondiente.

Pueden prepararse los productos intermedios y materiales de partida usados en los procedimientos descritos anteriormente de una manera convencional usando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo tal como se describe en las memorias descriptivas de las patentes WO 97/16443, WO 97/21701, WO 98/40383, WO 98/49157 y WO 00/39082 mencionadas anteriormente.

(Esquema pasa a página siguiente)

# ES 2 313 991 T3

Los compuestos de fórmula (III) en la que  $W^1$  es cloro,  $R^3$  es hidroxilo y  $Y^1$ - $Y^2$  es (y-1), denominados en el presente documento como compuestos de fórmula (IIIa), pueden prepararse por ejemplo mediante procedimientos que se resumen en las siguientes rutas sintéticas A, B, C y D:

5

## Ruta A

10

15

20

25

30

35

40

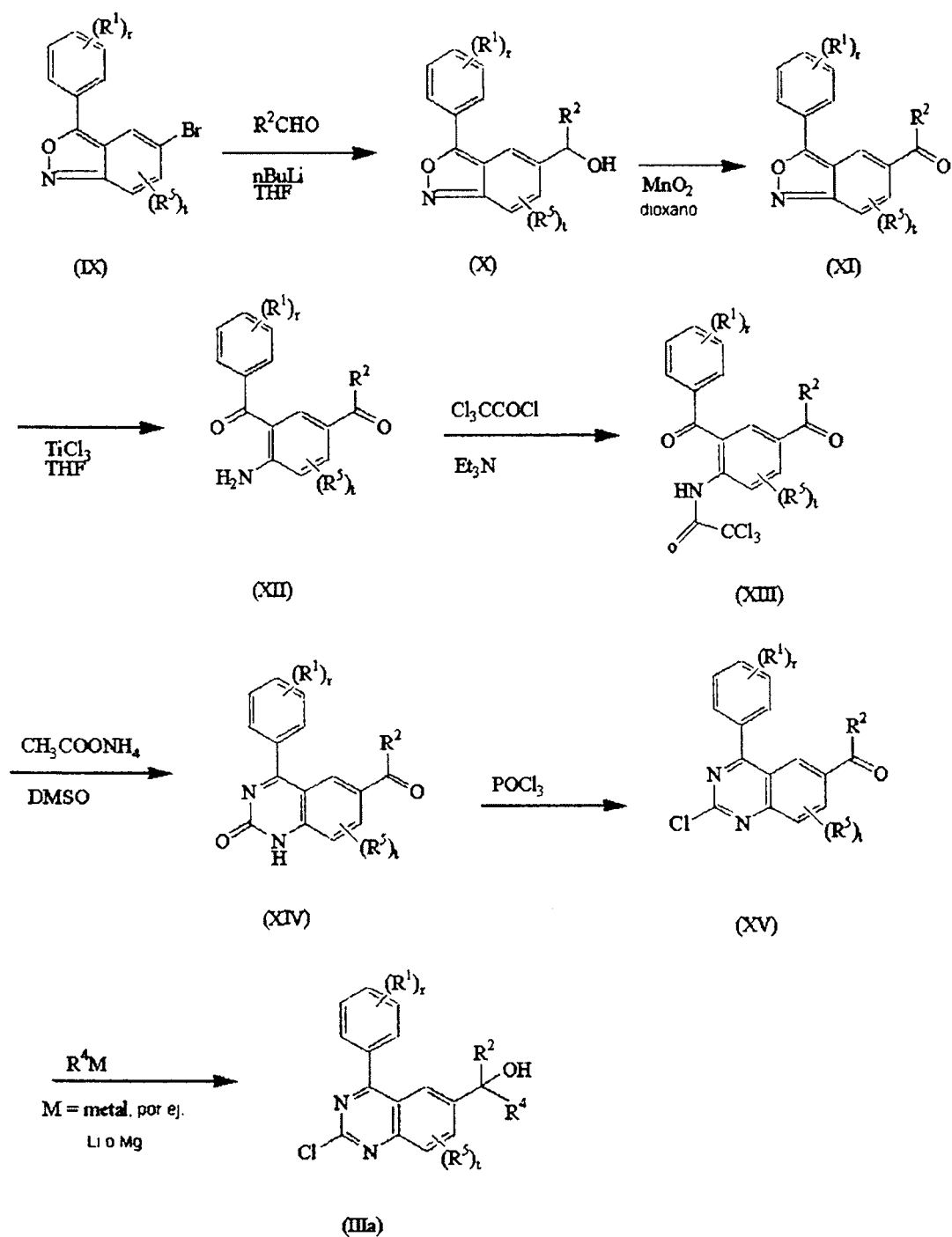
45

50

55

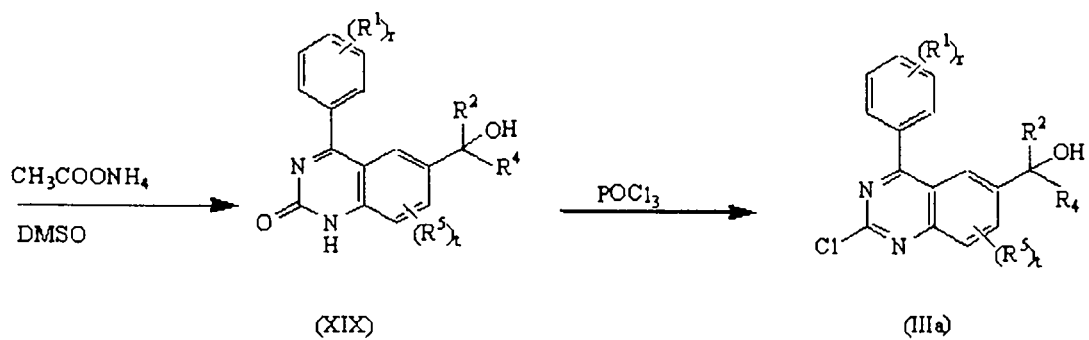
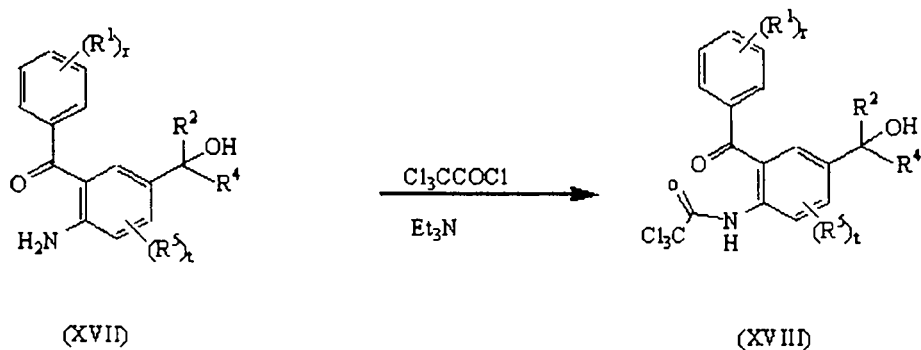
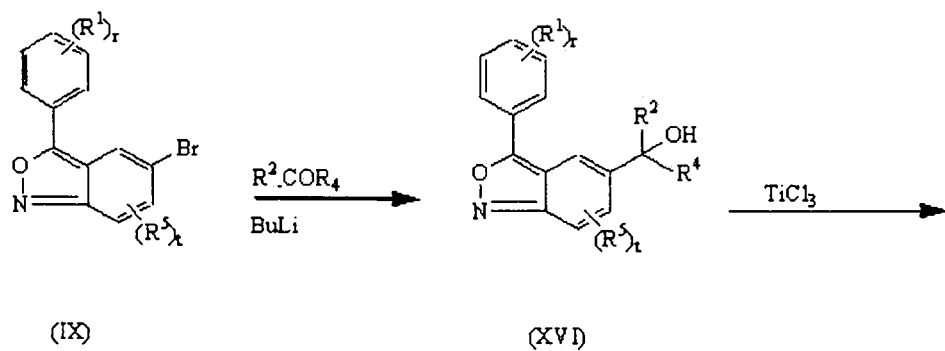
60

65

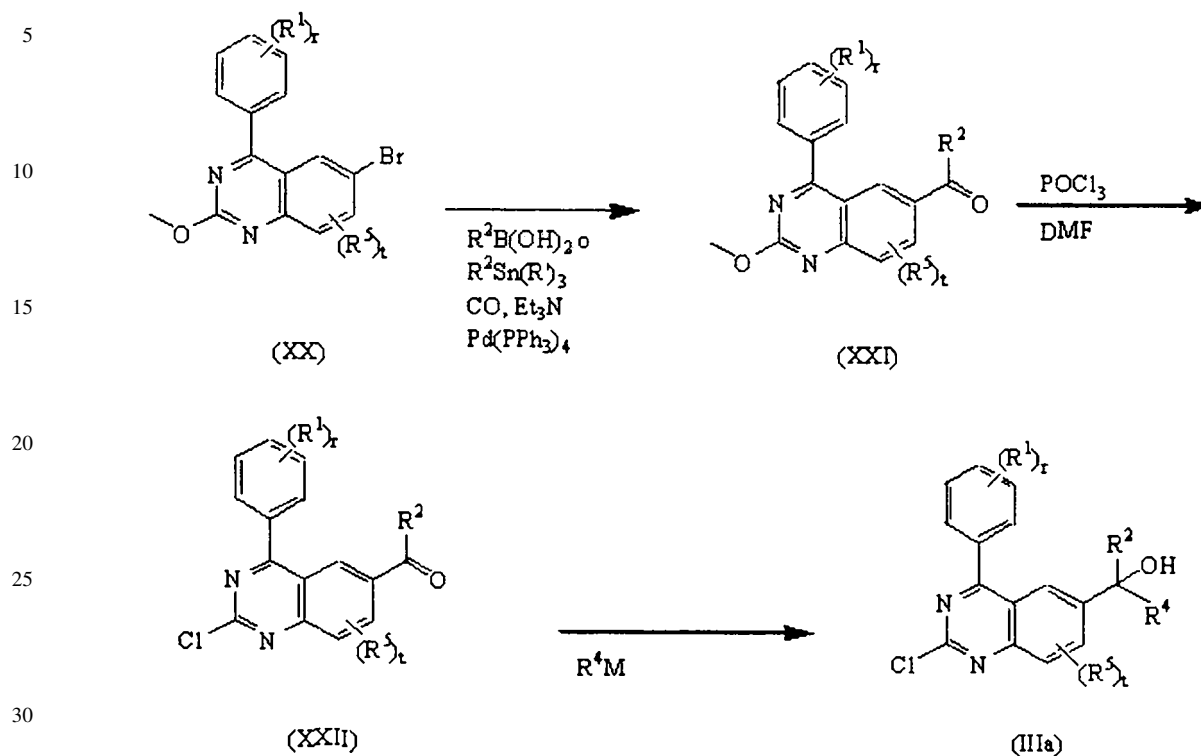


Ruta B

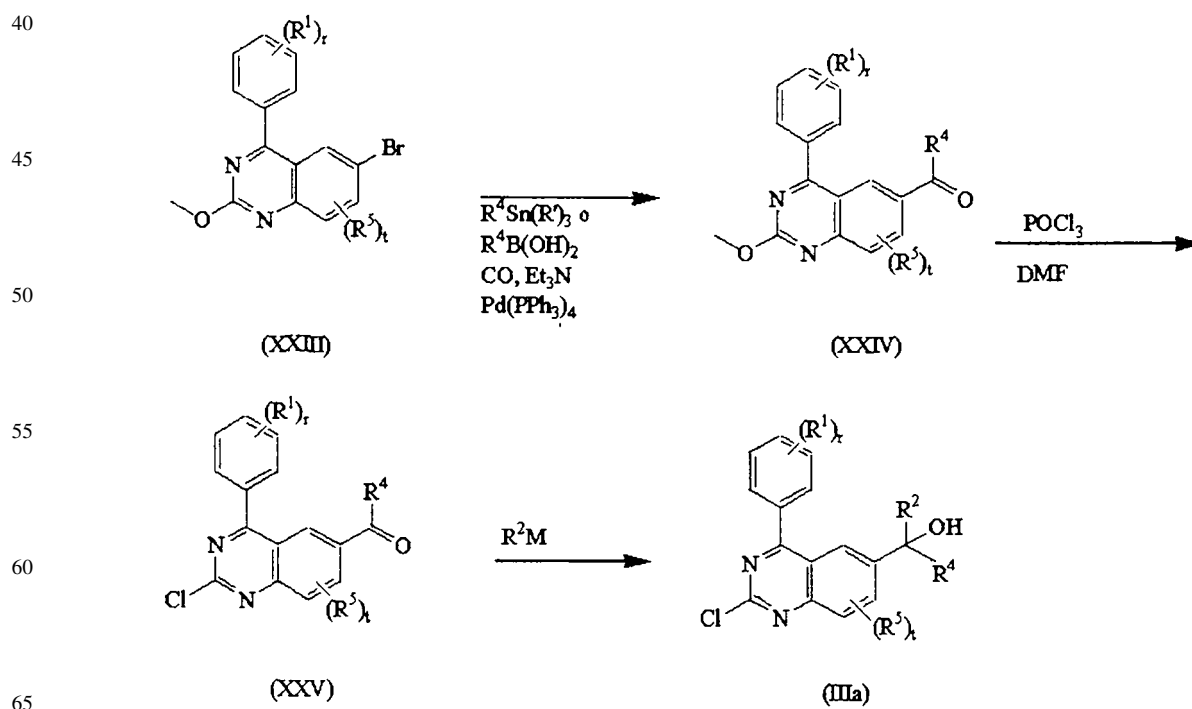
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



Ruta C



Ruta D



# ES 2 313 991 T3

Los compuestos de fórmula (III) en la que  $W^1$  es cloro,  $R^3$  es hidroxilo y  $Y^1$ - $Y^2$  es (y-2), denominados en el presente documento como compuestos de fórmula (IIIb), pueden prepararse por ejemplo mediante procedimientos que se resumen en las siguientes rutas sintéticas E y F:

5

Ruta E

10

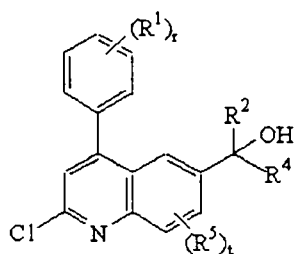
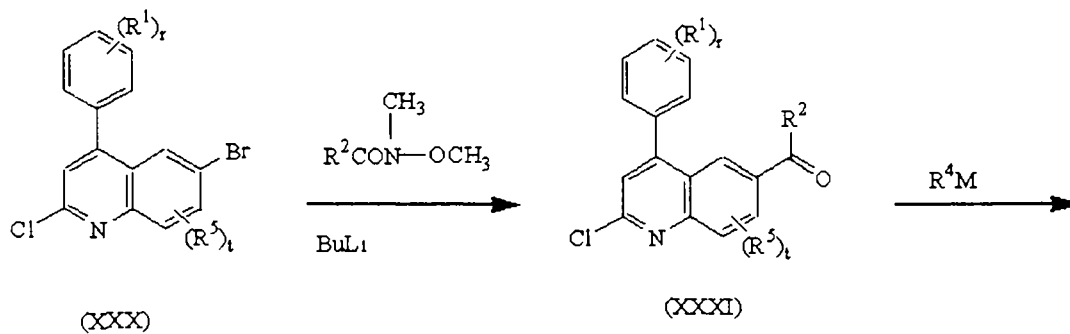
15

20

25

30

35



Ruta F

40

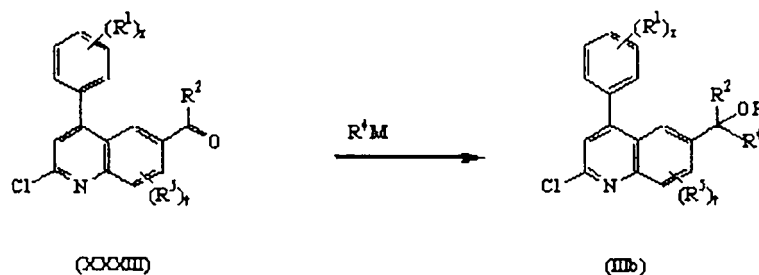
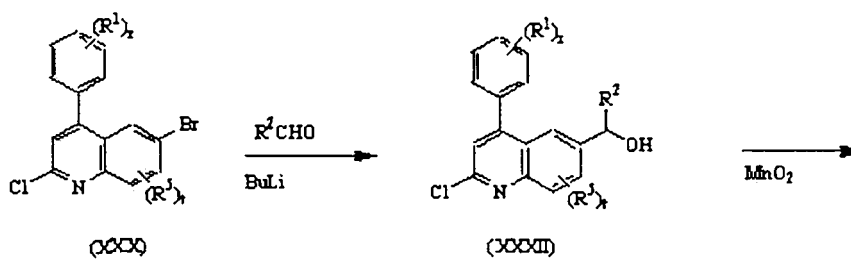
45

50

55

60

65

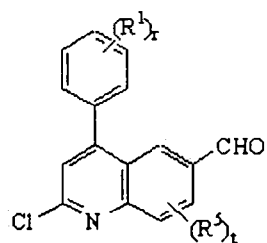


# ES 2 313 991 T3

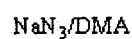
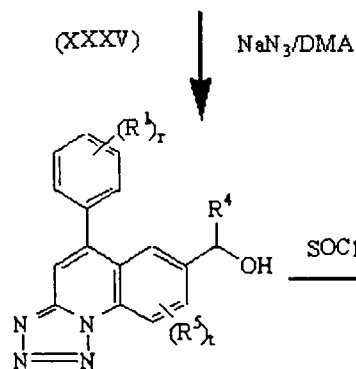
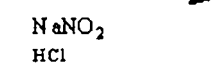
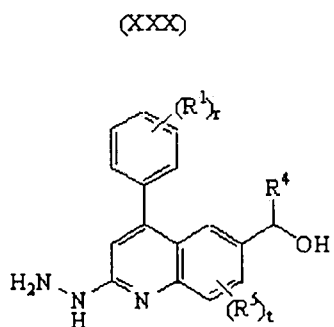
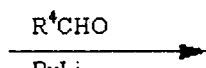
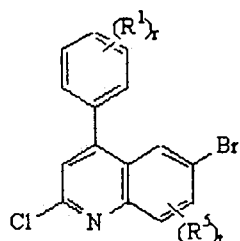
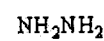
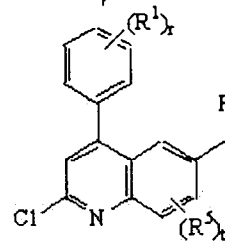
Los compuestos de fórmula (IV) en la que  $W^3$  es cloro,  $R^3$  es hidrógeno,  $Y^1$ - $Y^2$  es (y-2) y  $R^6$  y  $R^7$  son (x-4), denominados en el presente documento como compuestos de fórmula (IVa), pueden prepararse por ejemplo mediante procedimientos que se resumen en las siguientes rutas sintéticas G y H:

5

Ruta G

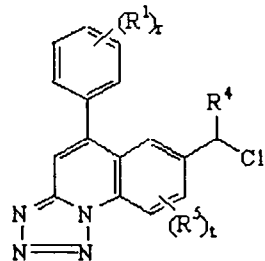


(XXXIV)



(XXXVI)

(XXXVII)



(IVa)

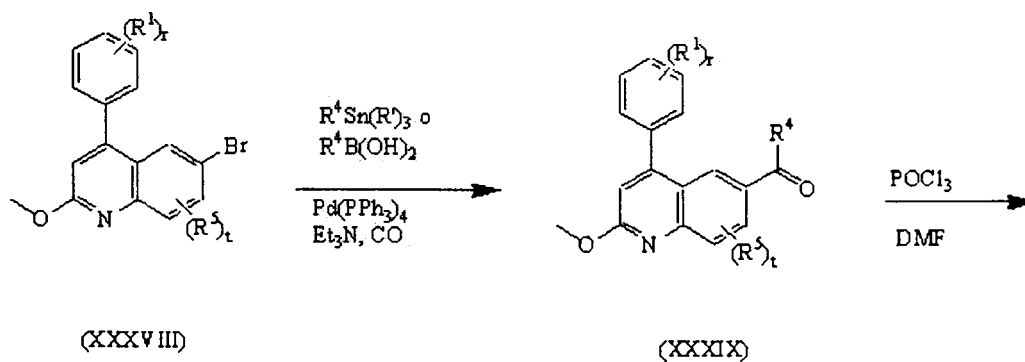
65

Ruta H

5

10

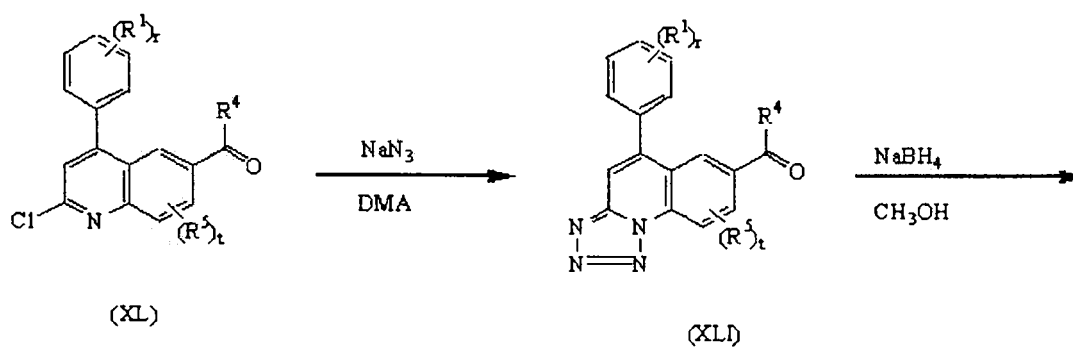
15



20

25

30

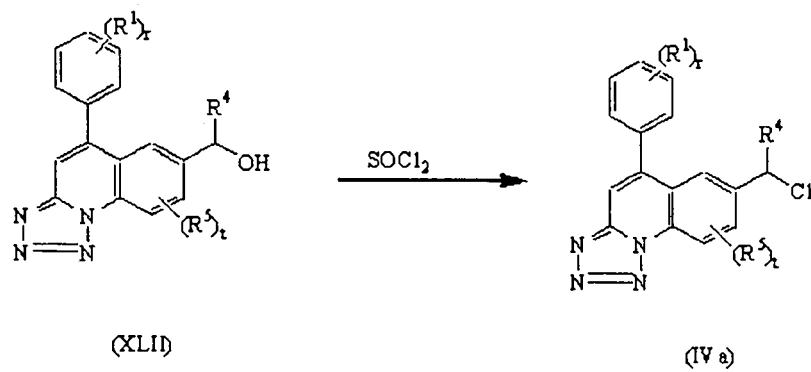


35

40

45

50



55

60

65

## ES 2 313 991 T3

Los compuestos de fórmula (IV) en la que  $W^3$  es cloro,  $R^3$  es hidrógeno,  $Y^1$ - $Y^2$  es (y-1),  $R^6$  y  $R^7$  son (x-4), denominados en el presente documento como compuestos de fórmula (IVb) pueden prepararse por ejemplo mediante procedimientos que se resumen en la siguiente ruta sintética I:

5

Ruta I

10

15

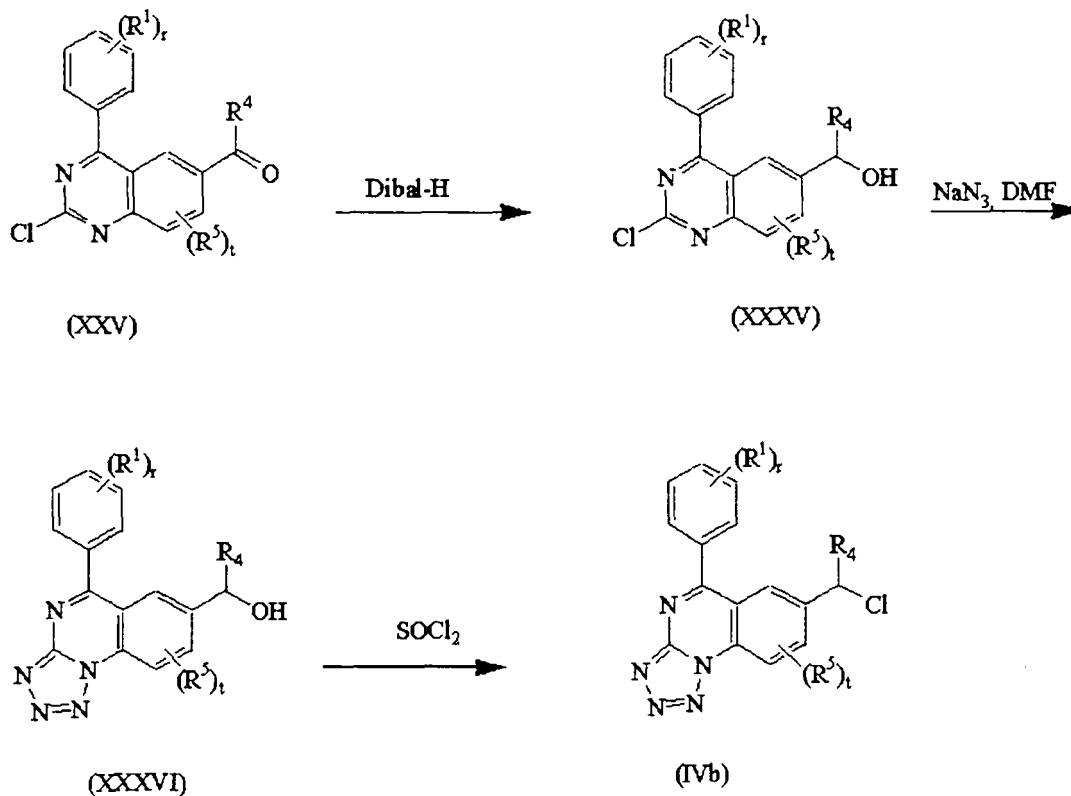
20

25

30

35

40



45

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse de una manera análoga a los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de otros materiales de partida. Por ejemplo, ciertos compuestos de fórmula (V) de este tipo se preparan en las rutas descritas anteriormente, por ejemplo compuestos de fórmula (V) en la que  $Y^1$ - $Y^2$  es (y-2) y  $R^6$  y  $R^7$  son (x-4) y corresponden a compuestos de fórmula (XXXVIII) en la ruta H.

Los compuestos de fórmula (I) y algunos de los productos intermedios tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S.

50

55

60

Los compuestos de fórmula (I) tal como se preparan en los procedimientos descritos anteriormente en el presente documento generalmente son mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse el uno del otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden convertirse en las correspondientes formas de sal diastereomérica mediante reacción con ácido quiral adecuado. Dicha formas de sal diastereomérica se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada o selectiva y se liberan los enantiómeros de los mismos mediante álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isómeras puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

65

Esta invención proporciona un método para inhibir el crecimiento anómalo de células, incluyendo células transformadas, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. Crecimiento anómalo de células se refiere a crecimiento celular independiente de mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de la inhibición por contacto). Esto incluye el crecimiento anómalo de: (1) células tumorales (tumores) que expresan un oncogen *ras* activado; (2) células tumorales en las que la proteína *ras* se activa como resultado de mutación oncogénica de

## ES 2 313 991 T3

otro gen; (3) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce activación de *ras* anómala. Además, se ha sugerido en la bibliografía que el oncogenes *ras* no solamente contribuye al crecimiento de tumores *in vivo* mediante un efecto directo sobre el crecimiento de células tumorales sino también indirectamente, es decir facilitando la angiogénesis inducida por tumor (Rak. J. y col, Cancer Research, 55, 4575-4580, 1995). Por tanto, oncogenes *ras* mutantes farmacológicamente seleccionados como diana posiblemente podrían suprimir el crecimiento de un tumor sólido *in vivo*, en parte, inhibiendo la angiogénesis inducida por tumor.

Esta invención también proporciona un método para inhibir el crecimiento tumoral administrando una cantidad eficaz del compuesto de la invención a un sujeto, por ejemplo un mamífero (y más particularmente un ser humano) que necesita tal tratamiento. En particular, esta invención proporciona un método para inhibir el crecimiento de tumores que expresan un oncogen *ras* activado mediante la administración de una cantidad eficaz del compuesto de la invención. Ejemplos de tumores que pueden inhibirse son, pero sin limitarse a, cáncer de pulmón (por ejemplo adenocarcinoma e incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas), cánceres pancreáticos (por ejemplo carcinoma pancreático tal como, por ejemplo carcinoma pancreático exocrino), cánceres de colon (por ejemplo carcinomas colorectales, tales como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), tumores hematopoyéticos de linaje linfoide (por ejemplo leucemia linfocítica aguda, linfoma de célula B, linfoma de Burkitt), leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (LMA)), cáncer folicular del tiroides, síndrome mielodisplásico (SMD), tumores de origen mesenquimal (por ejemplo fibrosarcomas y rhabdomyosarcomas), melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, gliomas, tumor benigno de la piel (por ejemplo queratoacantomas), carcinoma de mama (por ejemplo cáncer de mama avanzado), carcinoma de riñón, carcinoma de ovarios, carcinoma de vejiga y carcinoma epidérmico.

Esta invención también puede proporcionar un método para inhibir enfermedades proliferativas, tanto benignas como malignas, en las que las proteínas *ras* se activan de manera anómala como resultado de mutación oncogénica en genes, lográndose dicha inhibición mediante la administración de una cantidad eficaz de los compuestos descritos en el presente documento a un sujeto que necesita un tratamiento de este tipo. Por ejemplo, puede inhibirse el trastorno proliferativo benigno neurofibromatosis, o tumores en los que se activa *ras* debido a mutación o sobreexpresión de oncogenes de tirosina cinasa, mediante los compuestos de esta invención.

Puede usarse el compuesto según la invención para otros fines terapéuticos, por ejemplo:

a) la sensibilización de tumores a radioterapia administrando el compuesto según la invención antes, durante o tras la irradiación del tumor para tratar cáncer, por ejemplo tal como se describe en el documento WO 00/01411;

b) tratar artropatías tales como artritis reumatoide, osteoartritis, artritis juvenil, gota, poliartritis, artritis psoriásica, espondiloartritis anquilosante y lupus eritematoso sistémico, por ejemplo tal como se describe en el documento WO 00/01386;

c) inhibir la proliferación de células del músculo liso incluyendo trastornos proliferativos vascular, aterosclerosis y reestenosis, por ejemplo tal como se describe en el documento WO 98/55124;

d) tratar estados inflamatorios tales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, enfermedad de injerto contra huésped, conjuntivitis, asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda en adultos, enfermedad de Behcet, rechazo de trasplante, urticaria, dermatitis alérgica, alopecia areata, esclerodermia, exantema, eczema, dermatomiositis, acné, diabetes, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de kawasaki, esclerosis múltiple, enfisema, fibrosis quística y bronquitis crónica;

e) tratar endometriosis, miomas uterinos, metrorragia disfuncional e hiperplasia del endometrio;

f) tratar la vascularización ocular incluyendo vasculopatía que afecta los vasos retinales y corioideos;

g) tratar patologías que resultan de la fijación a la membrana de proteína G heterotrimérica incluyendo enfermedades relacionadas con los siguientes trastornos o funciones biológicas; olfato, gusto, vista, percepción, neurotransmisión, neurodegeneración, funcionamiento de las glándulas endocrinas y exocrinas, regulación autocrina y paracrina, tensión arterial, embriogénesis, infecciones virales, funciones inmunológicas, diabetes, obesidad;

h) inhibir la morfogénesis viral, por ejemplo inhibiendo las reacciones de prenilación o posprenilación de una proteína viral tal como el antígeno delta grande del virus de la hepatitis D; y el tratamiento de infecciones por VIH;

i) tratar la poliquistosis renal;

j) suprimir la inducción de óxido nítrico inducible incluyendo trastornos mediados por citocinas u óxido nítrico, choque séptico, inhibición de la apoptosis e inhibición de la citotoxicidad de óxido nítrico;

k) tratar la malaria.

Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, tanto benignas como malignas, en las que la isoforma B de *K-ras* se activa como resultado de mutación oncogénica.

## ES 2 313 991 T3

Por tanto, la presente invención da a conocer los compuestos de fórmula (I) para su uso como medicamento así como el uso de estos compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para tratar uno o más de los estados mencionados anteriormente.

5 Para el tratamiento de los estados anteriores, el compuesto de la invención puede emplearse ventajosamente en combinación con uno o más otros agentes anticancerosos por ejemplo seleccionados de compuestos de coordinación de platino, por ejemplo cisplatino o carboplatino, compuestos de taxano, por ejemplo paclitaxel o docetaxel, compuestos de camptotecina, por ejemplo irinotecán o topotecán, alcaloides de vinca antitumorales, por ejemplo vincristina, vincristina o vinorelbina, derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo 5-fluorouracilo, gemcitabina o capecitabina, agentes alquilantes de nitrosourea o mostaza de nitrógeno, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina o lomustina, derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo daunorubicina, doxorubicina o idarubicina; anticuerpos frente a HER2, por ejemplo trastuzumab; y derivados de podofilotoxina antitumorales, por ejemplo etopósido o tenipósido; y agentes antiestrógeno incluyendo antagonistas de receptores de estrógeno o moduladores de receptores de estrógenos selectivos, preferiblemente tamoxifeno, o alternativamente toremifeno, droloxifeno, faslodex y raloxifeno, o inhibidores de aromatasas tales como exemestano, anastrozol, letrozol y vorozol.

Para el tratamiento de cáncer, los compuestos según la presente invención pueden administrarse a un paciente tal como se describió anteriormente junto con irradiación; tal tratamiento puede ser especialmente beneficioso ya que los inhibidores de farnesil transferasa pueden actuar como radiosensibilizadores, por ejemplo tal como se describe en la memoria descriptiva de la patente internacional WO 00/01411, potenciando el efecto terapéutico de tal irradiación.

Irradiación significa radiación ionizante y en particular radiación gamma, especialmente la emitida por aceleradores lineales o por radionúclidos que son de uso común actualmente. La irradiación del tumor por radionúclidos puede ser externa o interna.

Preferiblemente, la administración del inhibidor de farnesil transferasa comienza hasta un mes, en particular hasta 10 días o una semana antes de la irradiación del tumor. Adicionalmente, es ventajoso fraccionar la irradiación del tumor y mantener la administración del inhibidor de farnesil transferasa en el intervalo entre la primera y la última sesión de irradiación.

La cantidad de inhibidor de farnesil proteína transferasa, la dosis de irradiación y la intermitencia de las dosis de irradiación dependerán de una serie de parámetros tales como el tipo de tumor, su ubicación, la reacción de los pacientes a la quimio o radioterapia y en última instancia se determina en cada caso individual por el médico y radiólogo.

La presente invención también se refiere a un método de terapia de cáncer para un huésped que alberga un tumor que comprende las etapas de

- administrar una cantidad eficaz sensibilizadora de la radiación de un inhibidor de farnesil proteína transferasa según la invención antes, durante o tras

- administrar radiación a dicho huésped en la proximidad del tumor

En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los compuestos sujeto pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz de un compuesto particular, en forma de sal de adición de ácido o base, como principio activo, en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma farmacéutica unitaria adecuada, preferiblemente, para su administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes para ayudar en la solubilidad, por ejemplo. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no provocan un efecto perjudicial significativo a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse

## ES 2 313 991 T3

de diversas formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una pipeta para la aplicación en la piel, como una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma unitaria de dosificación para la facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma unitaria de dosificación tal como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos o ranurados), cápsulas, pastillas, paquetes de polvos, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Los expertos en la técnica podrían determinar fácilmente la cantidad eficaz a partir de los resultados de prueba presentados a continuación en el presente documento. En general, se contempla que una cantidad eficaz sería desde 0,01 mg/kg hasta 100 mg/kg de peso corporal, y en particular desde 0,05 mg/kg hasta 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados durante todo el día. Dichas subdosis pueden formularse como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contienen de 0,5 a 500 mg, y en particular de 1 mg a 200 mg de principio activo por forma farmacéutica unitaria.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para fines de ilustración.

### Parte experimental

A continuación en el presente documento “THF” significa tetrahidrofurano, “DIPE” significa diisopropiléter, “DMF” significa N,N-dimetilformamida, “EtOAc” significa acetato de etilo, “BTEAC” significa cloruro de bencil-trietilamonio y “BuLi” significa n-butillitio.

#### A. Preparación de los productos intermedios

##### Ejemplo A1

a) Se disolvió NaOH (0,62 mol) en metanol (100 ml) y se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se añadieron gota a gota 1-bromo-4-nitro-benceno (0,124 mol), seguido por 3-clorobencenoacetronitrilo (0,223 mol), se elevó la temperatura hasta 50°C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla en agua y hielo, se separó por filtración el precipitado, se lavó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>OH. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se separó por filtración y se evaporó hasta sequedad. Se recogió el residuo en dietiléter, se separó por filtración y se secó, produciendo 13,2 g (34,8%) de 5-bromo-3-(3-clorofenil)-2,1-bencisoxazol (producto intermedio 1), punto de fusión: 163°C.

b) Se añadió gota a gota BuLi (0,0021 mol) a -70°C a una disolución de producto intermedio 1 (0,0016 mol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de 2-tiofenocarboxaldehído-5-cloro-(0,0019 mol) en THF (3 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 1 hora, se vertió en agua helada y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se usó este producto sin purificación adicional, produciendo 3-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(5-cloro-2-tienil)-2,1-bencisoxazol-5-metanol (producto intermedio 2).

c) Se añadió MnO<sub>2</sub> (0,6 g) a una mezcla de producto intermedio 2 (0,0016 mol) en dioxano (6 ml). Se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante 6 horas, luego se enfrió y se filtró sobre celite. Se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en 2-propanona. Se separó por filtración el precipitado y se secó. Se purificó el precipitado (0,6 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ciclohexano; de 80/20 a 100; 15-35  $\mu$ m). Se recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,3 g (49%) de [3-(3-clorofenil)-2,1-bencisoxazol-5-il](5-cloro-2-tienil)-metanona (producto intermedio 3), punto de fusión: 176°C.

d) Se añadió gota a gota TiCl<sub>3</sub> al 15% en agua (130 ml) a una disolución de producto intermedio 3 (0,0347 mol) en THF (130 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió TiCl<sub>3</sub> al 15% en agua (50 ml). Se agitó la mezcla durante un fin de semana, se vertió en agua helada, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%, se extrajo y se lavó con agua. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 13 g (100%) de [4-amino-3-[1-(3-clorobenzoil)]fenil](5-cloro-2-tienil)-metanona (producto intermedio 4).

e) Se añadieron gota a gota cloruro de tricloro-acetilo, (0,0416 mol), luego trietilamina (0,0416 mol) a 5°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0347 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (130 ml) bajo flujo de N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo (100%) de 2,2,2-tricloro-N-[2-(3-clorobenzoil)-4-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]fenil]-acetamida (producto intermedio 5).

## ES 2 313 991 T3

f) Se añadió acetato de amonio (0,0694 mol) a una disolución de producto intermedio 5 (0,0347 mol) en dimetil-sulfóxido (180 ml). Se agitó la mezcla a 60°C durante 4 horas, entonces se enfrió y se vertió en agua helada. Se filtró el precipitado, se recogió en CH<sub>3</sub>CN (caliente), se filtró, se lavó con CH<sub>3</sub>CN y dietiléter y se secó a vacío, produciendo 11,67 g (83,8%) de 4-(3-clorofenil)-6-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-2(1H)-quinazolinona (producto intermedio 6).

g) Se agitó una mezcla de producto intermedio 6 (0,0279 mol) en cloruro de fosforilo (70 ml) a 100°C durante 2 horas y se enfrió. Se evaporó el disolvente. Se recogió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se evaporó el disolvente. Se recogió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se vertió en agua helada, se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en CH<sub>3</sub>CN. Se separó por filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 10,35 g (88,4%) de [2-cloro-4-(3-clorofenil)-6-quinazolinil](5-cloro-2-tienil)-metanona (producto intermedio 7). Se evaporó la fase madre. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 90/10; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,4 g (3,4%) de [2-cloro-4-(3-clorofenil)-6-quinazolinil](5-cloro-2-tienil)-metanona (producto intermedio 7), punto de fusión: 186°C.

h) Se añadió gota a gota BuLi (0,0404 mol) a -70°C a una disolución de 1-metil-1H-imidazol (0,023 mol) en THF (40 ml) bajo flujo de N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió gota a gota clorotrietil-silano (0,0414 mol). Se agitó la mezcla a -70°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota nBuLi (0,0356 mol). Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió una disolución de producto intermedio 7 (0,023 mol) en THF (100 ml) a -70°C. Se agitó la mezcla a -70°C durante 1 hora, se vertió en agua, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 96/4/0,2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2,75 g (24%) de 2-cloro-4-(3-clorofenil)-α-(5-cloro-2-tienil)-α-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-6-quinazolinametanol (producto intermedio 8).

### Ejemplo A2

a) Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (0,0156 mol) a -70°C a una mezcla de 6-bromo-2-cloro-4-(3-clorofenil)quinolina (0,0142 mol) en THF (70 ml) bajo flujo de N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla a -70°C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de 3-furancarboxaldehído (0,0212 mol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla desde -70°C hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (5,8 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 70/30; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 3 g (57%) de 2-cloro-4-(3-clorofenil)-α-(3-furanil)-6-quinolinametanol (producto intermedio 20), punto de fusión: 162°C.

b) Se agitó una mezcla de producto intermedio 20 (0,0076 mol) y MnO<sub>2</sub> (0,03 mol) en dioxano (30 ml) y se sometió a reflujo durante 48 horas, se enfrió y se filtró sobre celite. Se aclaró el celite con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en 2-propanona/dietiléter. Se separó por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,93 g (33%) de [2-cloro-4-(3-clorofenil)-6-quinolinil]-3-furanil-metanona (producto intermedio 21), punto de fusión: 152°C.

c) Se añadió gota a gota BuLi (0,0109 mol) a -70°C a una disolución de 1-metil-1H-imidazol (0,0109 mol) en THF (13 ml) bajo flujo de N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla a -70°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota clorotrietil-silano (0,0112 mol). Se agitó la mezcla a -70°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota BuLi (0,0097 mol). Se agitó la mezcla a -70°C durante 15 minutos. Se añadió una disolución de producto intermedio 21 (0,0062 mol) en THF (12 ml) a -70°C. Se agitó la mezcla a -70°C durante 30 minutos. Se añadió agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (4,2 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0,1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,15 g (41%). Se cristalizó una muestra (0,6 g) en 2-propanona. Se separó por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,51 g de 2-cloro-4-(3-clorofenil)-α-(3-furanil)-α-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-6-quinolinametanol (producto intermedio 22), punto de fusión: 246°C.

### Ejemplo A3

a) Se añadió gota a gota cloruro de tricloro-acetilo (0,224 mol) a 5°C a una mezcla de (2-amino-5-bromofenil)(3-clorofenil)-metanona (0,187 mol) en diclorometano (520 ml). Se agitó la mezcla durante 20 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (0,224 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 81 g (95%) de N-[4-bromo-2-(3-clorobenzoi)fenil]-2,2,2-tricloro-acetamida (producto intermedio 33). Se usó este producto sin purificación adicional en la siguiente etapa de reacción.

b) Se agitó una mezcla de producto intermedio 33 (0,160 mol) y ácido acético, sal de amonio (0,320 mol) en dimetilsulfóxido (500 ml) a 120°C durante 1 hora, luego se enfrió y se vertió en agua helada. Se filtró el precipitado, se lavó con agua (4 litros) luego con acetonitrilo y se secó, produciendo 42 g (79%). Se cristalizó una parte (1 g) del residuo (84 g, 79%) en CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>3</sub>OH. Se separó por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,43 g de 6-bromo-4-(3-clorofenil)-2(1H)-quinazolinona (producto intermedio 34), punto de fusión 281°C.

## ES 2 313 991 T3

c) Se agitó una mezcla de producto intermedio 34 (0,06 mol) en cloruro de fosforilo (100 ml) y se sometió a reflujo durante 1 hora y 30 minutos, luego se enfrió. Se evaporó el disolvente. Se recogió el residuo varias veces en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se evaporó el disolvente, produciendo 24 g (cuantitativo) de 6-bromo-2-cloro-4-(3-clorofenil)-quinazolina (producto intermedio 35). Se usó el producto sin purificación adicional en la siguiente etapa de reacción.

d) Se añadió lentamente  $\text{CH}_3\text{OH}$  (200 ml) a  $5^\circ\text{C}$  al producto intermedio 35 (0,06 mol). Se agitó la mezcla a  $5^\circ\text{C}$  durante 15 minutos. Se añadió gota a gota  $\text{CH}_3\text{ONa}/\text{CH}_3\text{OH}$  (0,36 mol) lentamente a  $5^\circ\text{C}$ , luego se llevó hasta temperatura ambiente, se agitó y se sometió a reflujo durante 1 hora, se enfrió, se vertió en agua helada y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el producto (21 g) en DIPE. Se separó por filtración el precipitado y se secó, produciendo 17,7 g (84%) de 6-bromo-4-(3-clorofenil)-2-metoxi-quinolina (producto intermedio 36), punto de fusión  $132^\circ\text{C}$ .

e) Se agitó una mezcla de producto intermedio 36 (0,0315 mol),  $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$  (0,00315 mol) y N-metoxi-metanamina (0,069 mol) en trietilamina (22 ml) y dioxano (100 ml) a  $100^\circ\text{C}$  durante 18 horas bajo una presión de 5 bar de  $\text{CO}$ , luego se enfrió, se vertió en agua helada, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se filtró sobre celite. Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  85/15 luego  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  98/2/0,4; 15-35  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente, produciendo 3 g (27%) de 4-(3-clorofenil)-N,2-dimetoxi-N-metil-6-quinazolinacarboxamida (producto intermedio 37), punto de fusión:  $118^\circ\text{C}$ .

f) Se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (0,084 mol) a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 37 (0,042 mol) en DMF (110 ml). Se agitó la mezcla a  $80^\circ\text{C}$  durante 4 horas, se enfrió, se vertió en agua helada, se extrajo con EtOAc y se basificó con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido. Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en DMF. Se separó por filtración el precipitado y se secó. Se secó parte (0,15 g) del residuo (9 g/59%) a  $90^\circ\text{C}$  a vacío, produciendo 0,12 g de 2-cloro-4-(3-clorofenil)-N-metoxi-N-metil-6-quinazolinacarboxamida (producto intermedio 38), punto de fusión  $110^\circ\text{C}$ .

g) Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (0,042 mol, 26,2 ml) a  $-70^\circ\text{C}$  a una mezcla de 1-metil-1H-imidazol (0,042 mol) en THF (80 ml) bajo flujo de  $\text{N}_2$ . Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió clorotrietil-silano (0,043 mol). Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió BuLi 1,6 M en hexano (0,037 mol, 23,2 ml) a  $-70^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió una disolución de producto intermedio 38 (0,024 mol) en THF (80 ml) a  $-70^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla a  $-70^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (13 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  97/3; 15-35  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, produciendo 1,4 g de F1 y 2,4 g de F2. Se purificó cada fracción mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  50/50 luego  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  97/3; 15-40  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente, produciendo 2,46 g (27%) de [2-cloro-4-(3-clorofenil)-6-quinazolinil](1-metil-1H-imidazol-5-il)-metanona (producto intermedio 39), punto de fusión:  $190^\circ\text{C}$ .

h) Se añadió gota a gota una disolución en tolueno (20%) de hidrobis(2-metilpropil)-aluminio (10 ml) a  $-70^\circ\text{C}$  a una mezcla de producto intermedio 39 (0,012 mol) en THF (150 ml) bajo flujo de  $\text{N}_2$ . Se agitó la mezcla a  $-70^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. Se añadió hidrobis(2-metilpropil)-aluminio (50 ml). Se agitó la mezcla a  $-70^\circ\text{C}$  durante 3 horas, se vertió en agua helada, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se filtró sobre celite. Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 4 g (86%) de 2-cloro-4-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-6-quinazolinametanol (producto intermedio 40), punto de fusión  $140^\circ\text{C}$ .

i) Se añadió  $\text{NaN}_3$  (0,031 mol) a temperatura ambiente a una mezcla de producto intermedio 40 (0,0103 mol) en DMF (40 ml). Se agitó la mezcla a  $90^\circ\text{C}$  durante 4 horas, luego se enfrió, se vertió en agua helada y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó por filtración el precipitado y se secó a  $80^\circ\text{C}$  a vacío, produciendo 3,4 g (84%) de 5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinazolina-7-metanol (producto intermedio 41), punto de fusión  $190^\circ\text{C}$ .

j) Se agitó una mezcla de producto intermedio 41 (0,0025 mol) en cloruro de tionilo (10 ml) a  $65^\circ\text{C}$  durante 4 horas, luego se enfrió y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se recogió el residuo dos veces en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 7-[cloro(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-5-(3-clorofenil)-tetrazol[1,5-a]quinazolina como una sal clorhidrato (producto intermedio 42).

### B. Preparación de los compuestos finales

#### Ejemplo B1

Se agitó una mezcla de producto intermedio 8 (0,0040 mol) y azida de sodio (0,0119 mol) en DMF (40 ml) a  $90^\circ\text{C}$  durante 3 horas, se enfrió y se vertió en agua helada. Se filtró el precipitado. Se extrajo el filtrado con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se llevó la fase orgánica junto con el precipitado disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DIPE}$ . Se separó por filtración el precipitado y se secó, produciendo 1,33 g (66%) de 5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(5-cloro-2-tienil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinazolina-7-metanol (compuesto 1), punto de fusión:  $202^\circ\text{C}$ .

## ES 2 313 991 T3

### Ejemplo de referencia B2

5 a) Se agitó una mezcla de producto intermedio 22 (0,0022 mol) y  $\text{NaN}_3$  (0,0066 mol) en DMF (10 ml) a  $140^\circ\text{C}$  durante 3 horas, se enfrió, se vertió en agua y se agitó. Se filtró el precipitado, se lavó con agua, luego con dietiléter y se secó. Se cristalizó el residuo (0,94 g, 93%) en 2-propanona. Se separó por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,75 g (74%) de 5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(3-furanil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinolina-7-metanol (compuesto 3), punto de fusión:  $188^\circ\text{C}$ .

10 b) Se añadió el compuesto 3 (0,00131 mol) a  $5^\circ\text{C}$  en cloruro de tionilo (6 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el cloruro de tionilo. Se recogió el residuo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo (100%) de 7-[cloro-3-furanil(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-5-(3-clorofenil)-tetrazol[1,5-a]quinolina (compuesto 4). Se usó el producto sin purificación adicional.

15 c) Se añadió gota a gota  $\text{NH}_3/\text{iPrOH}$  (6 ml) a  $5^\circ\text{C}$  a una disolución de compuesto 4 (0,00131 mol) en THF (6 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (0,6 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  97/3/0,5; 15-40  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,2 g (33%) de 5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(3-furanil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinolina-7-metanamina (compuesto 5) EM ( $\text{MH}^+$ ):455, 457.

20

### Ejemplo B3

25 Se añadió 2-fenil-1H-imidazol (0,0038 mol) a temperatura ambiente a una mezcla de producto intermedio 42 (0,0025 mol) en acetonitrilo (10 ml). Se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante 2 horas, se vertió en agua helada y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ . Se lavó la fase orgánica con  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  96/4/0,2; 15-40  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se secó el residuo (0,2 g) a  $80^\circ\text{C}$  durante 3 horas, produciendo 0,17 g (13%) de 5-(3-clorofenil)-7-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)(2-fenil-1H-imidazol-1-il)metil]-tetrazol[1,5-a]quinazolina (compuesto 10), punto de fusión:  $150^\circ\text{C}$ .

30

35

(Tabla pasa a página siguiente)

40

45

50

55

60

65

# ES 2 313 991 T3

La tabla F-1 enumera los compuestos que se prepararon según uno de los ejemplos anteriores. Se usaron las siguientes abreviaturas en las tablas:

5

TABLA F-1

10

15

20

25

30

35

40

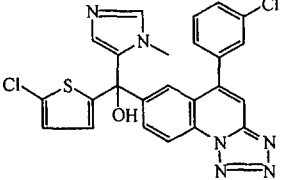
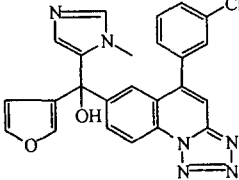
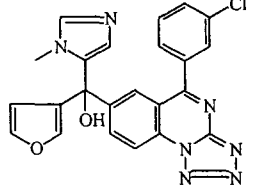
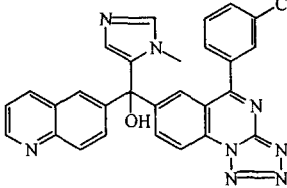
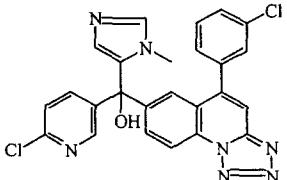
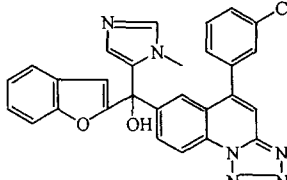
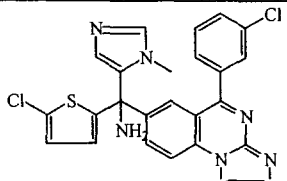
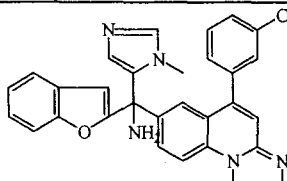
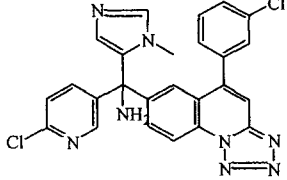
45

50

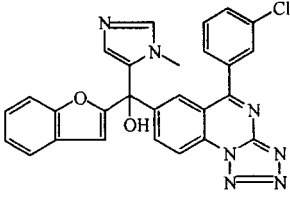
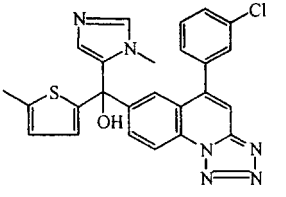
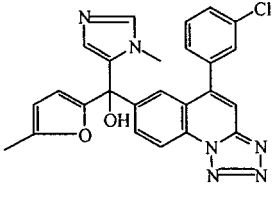
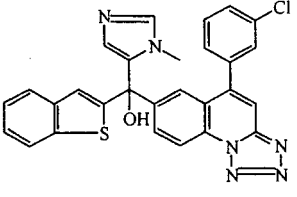
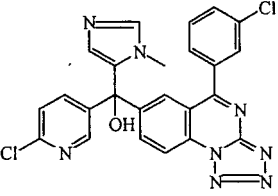
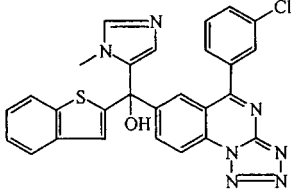
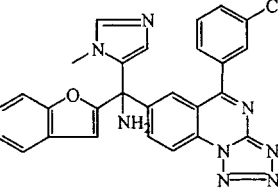
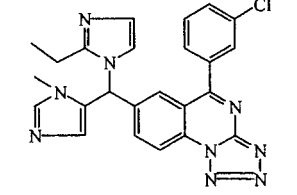
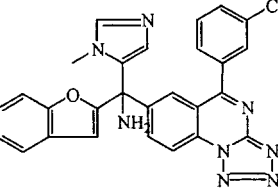
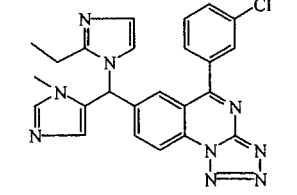
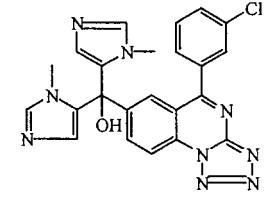
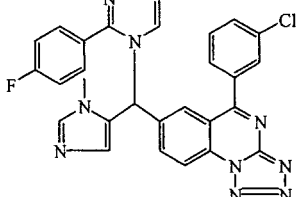
55

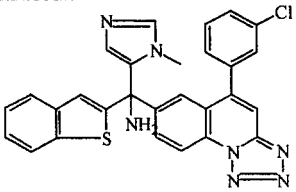
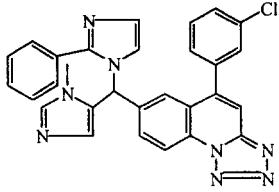
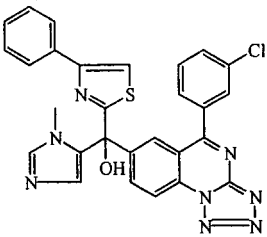
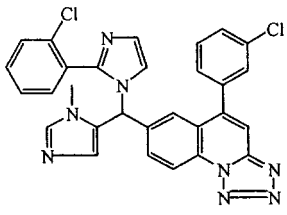
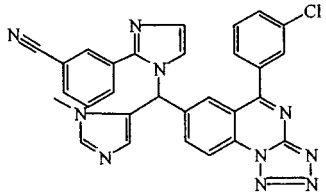
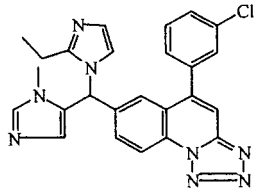
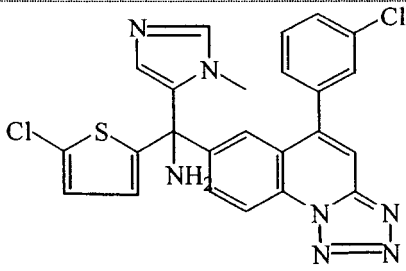
60

65

	
<p>Comp. N° 11; Ej. B1; p.f. 232°C</p>	<p>Comp. N° 12; Ej. B1; p.f. 188°C</p>
	
<p>Comp. N° 13; Ej. B1; p.f. 228°C</p>	<p>Comp. N° 14; Ej. B1; p.f. 200°C</p>
	
<p>Comp. N° 15; Ej. B1; p.f. 245°C</p>	<p>Comp. N° 16; Ej. B1; p.f. 192°C</p>
	
<p>Comp. N° 17; Ej. B2; p.f. 220°C</p>	<p>Comp. N° 18; Ej. B2; EM (MH<sup>+</sup>): 505, 507</p>
	

ES 2 313 991 T3

<p>5 10</p> <p>Comp. N° 19; Ej. B2; EM (MH<sup>+</sup>): 500, 502, 504</p>	
<p>15</p> 	
<p>20</p> <p>Comp. N° 21; Ej. B1; p.f. 210</p> 	<p>Comp. N° 22; Ej. B1; p.f. 218°C</p> 
<p>25</p> <p>Comp. N° 23; Ej. B1; p.f. 242°C</p> 	<p>Comp. N° 24; Ej. B1; p.f. 192°C</p> 
<p>30</p> <p>Comp. N° 25; Ej. B1; p.f. 190°C</p> 	<p>Comp. N° 26; Ej. B1; p.f. 200°C</p> 
<p>35</p> <p>Comp. N° 27; Ej. B2; EM(MH<sup>+</sup>): 506, 508</p> 	<p>40</p> <p>*Comp. N° 28; Ej. B3; p.f. 120°C</p> 
<p>45</p> 	<p>50</p> 
<p>55</p> <p>Comp. N° 29; Ej. B1; p.f. 220°C</p>	<p>60</p> <p>*Comp. N° 30; Ej. B3; p.f. 154°C</p>

5		
10	Comp. N° 31; Ej. B2; p.f. 254°C	*Comp. N° 32; Ej. B3; p.f. 148°C
15		
20		
25	Comp. N° 33; Ej. B1; p.f. 178°C	*Comp. N° 34; Ej. B3; p.f. 177°C
30		
35	*Comp. N° 35; Ej. B3; EM (MH <sup>+</sup> ): 542, 544	*Comp. N° 36; Ej. B3; EM (MH <sup>+</sup> ): 468, 470
40		
45		
50	Comp. N° 37; Ej. B3; p.f. 208°C	

\*Compuesto de referencia (no reivindicado)

55

C. Ejemplo farmacológico

Ejemplo C.1

60

Ensayo *in vitro* para determinar la inhibición de la farnesil proteína transferasa

Se realizó un ensayo *in vitro* para determinar la inhibición de la farnesil transferasa esencialmente tal como se describe en el documento WO98/40383, páginas 33-34.

65

## ES 2 313 991 T3

### Ejemplo C.2

#### *Ensayo de reversión del fenotipo celular transformado con Ras*

5 Se realizó el ensayo de reversión del fenotipo celular transformado con *ras* esencialmente tal como se describe en el documento WO98/40383, páginas 34-36.

### Ejemplo C.3

10

#### *Modelo de tumor secundario inhibidor de la farnesil proteína transferasa*

Se usó el modelo de tumor secundario inhibidor de la farnesil proteína transferasa tal como se describe en el documento WO 98/40383, página 37.

15

#### *D. Ejemplo de composición: comprimidos recubiertos con película*

##### *Preparación del núcleo de comprimido*

20

Se mezcla bien una mezcla de 100 g de un compuesto de fórmula (I), 570 g de lactosa y 200 g de almidón y después de eso se humidifica con una disolución de 5 g de dodecilsulfato de sodio y 10 g de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. Se tamiza la mezcla en polvo húmeda, se seca y se tamiza de nuevo. Entonces se añaden 100 g de celulosa microcristalina y 15 g de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcla bien el total y se comprime en comprimidos, dando 10.000 comprimidos, que comprenden cada uno 10 mg de un compuesto de fórmula (I).

25

##### *Recubrimiento*

A una disolución de 10 g de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se le añade una disolución de 5 g de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano. Entonces se añaden 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se funden 10 g de polietilenglicol y se disuelven en 75 ml de diclorometano. Se añade la última disolución a la primera y luego se añaden 2,5 g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión de color concentrada y se homogeniza el total. Se recubren los núcleos de comprimido con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrimiento.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

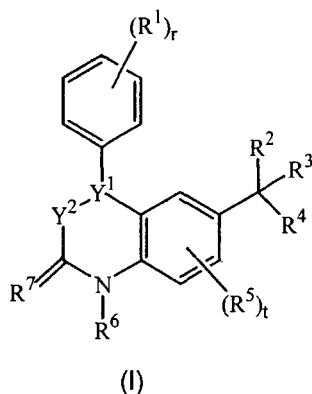
1. Compuesto de fórmula (I):

5

10

15

20



25 o una sal farmacéuticamente aceptable o forma estereoquímicamente isómera del mismo, en la que

r es 0 ó 1;

t es 0;

30

>Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup> es un radical trivalente de fórmula



35



en la que R<sup>9</sup> es hidrógeno;

R<sup>1</sup> es halógeno;

40

R<sup>2</sup> es un grupo tiofeno, furilo, piridilo, diazolilo, oxazolilo, benzodiazolilo, benzotriazolilo o quinolinilo, opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, arilo o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es un radical de fórmula

45



en la que

50

R<sup>10</sup> es hidrógeno;

R<sup>11</sup> es hidrógeno;

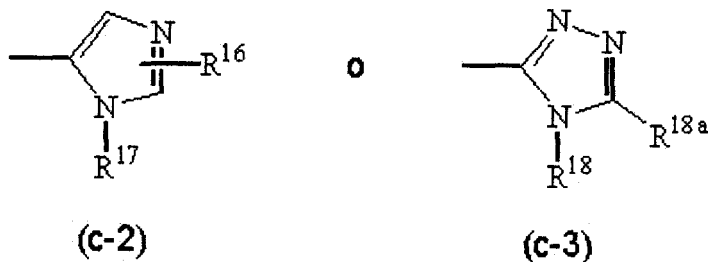
55

R<sup>12</sup> es hidrógeno o hidroxilo;

60

65

R<sup>4</sup> es un radical de fórmula



en la que

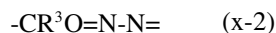
R<sup>16</sup> es hidrógeno,

R<sup>17</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>18</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>18a</sup> es hidrógeno;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos forman un radical trivalente de fórmula:



en la que R<sup>30</sup> es hidrógeno.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

>Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup> es un radical trivalente de fórmula (y-1) o (y-2), r es 1, t es 0, R<sup>1</sup> es halógeno, R<sup>2</sup> es un grupo 4-clorotiofen-2-ilo, 3-furilo, 5-cloro-pirid-3-ilo, 2-fenil-imidazol-1-ilo, 2-etil-imidazol-1-ilo, benzimidazol-1-ilo o 2-hidroxi-quinolina-7-ilo; R<sup>3</sup> es un radical de fórmula (b-1) o (b-3), R<sup>9</sup> es hidrógeno, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son hidrógeno y R<sup>12</sup> es hidrógeno o hidroxilo; R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (c-2) o (c-3), en la que R<sup>16</sup> es hidrógeno, R<sup>17</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>18</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>18a</sup> es hidrógeno; R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos forman un radical trivalente de fórmula (x-4).

3. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados de:

5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(5-cloro-2-tienil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinazolina-7-metanol,

5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(5-cloro-2-tienil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinolina-7-metanol,

5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(3-furanyl)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol-[1,5-a]quinolina-7-metanol,

5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(3-furanyl)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol-[1,5-a]quinazolina-7-metanol,

5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)- $\alpha$ -(6-quinolinil)-tetrazol-[1,5-a]quinazolina-7-metanol,

5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(6-cloro-3-piridinil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinolina-7-metanol,

5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(3-furanyl)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol-[1,5-a]quinolina-7-metanamina,

5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(5-cloro-2-tienil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinolina-7-metanamina,

5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(5-cloro-2-tienil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinazolina-7-metanamina,

$\alpha$ -(2-benzofuranil)-5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinolina-7-metanamina,

5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(6-cloro-3-piridinil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinolina-7-metanamina,

5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)- $\alpha$ -(5-metil-2-tienil)-tetrazol[1,5-a]quinolina-7-metanol,

$\alpha$ -(2-benzofuranil)-5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinazolina-7-metanamina,

5-(3-clorofenil)- $\alpha$ , $\alpha$ -bis(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol-[1,5-a]quinazolina-7-metanol,

$\alpha$ -benzo[b]tien-2-il-5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazol[1,5-a]quinolina-7-metanamina.

## ES 2 313 991 T3

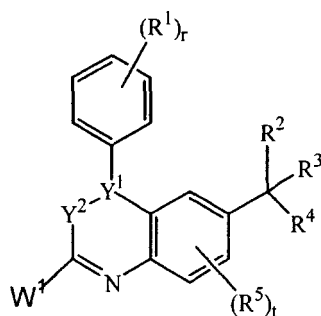
4. Procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 1, que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):

5

10

15



(III)

20

en la que  $W^1$  representa un grupo reactivo o reemplazable, con un reactivo que sirve para reaccionar con el grupo  $W^1$  y el átomo de nitrógeno adyacente para formar directa o indirectamente un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^6$  y  $R^7$  juntos forman un radical trivalente seleccionado de las fórmulas (x-2) y (x-4); o

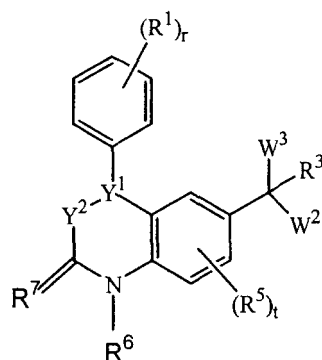
25

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):

30

35

40



(IV)

45

en la que  $W^2$  es un grupo saliente y  $W^3$  es el grupo  $R^2$  anterior o  $W^2$  es el grupo  $R^4$  anterior y  $W^3$  es un grupo saliente, con un reactivo que sirve para reemplazar el grupo saliente  $W^2$  o  $W^3$  con el respectivo grupo  $R^4$  o  $R^2$ ; o

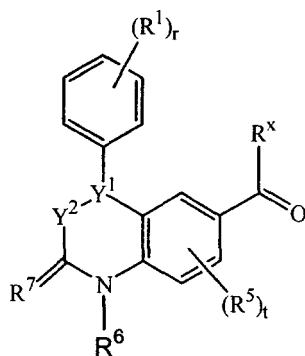
c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):

50

55

60

65



(V)

(en la que  $R^x$  es el grupo  $R^2$  o  $R^4$  anterior) con un reactivo heterocíclico de fórmula  $R^{4a}L$  (cuando  $R^x$  es  $R^2$ ) o  $R^{2a}L$  (cuando  $R^x$  es  $R^4$ ) en la que  $L$  es un grupo o átomo saliente y  $R^{2a}$  es  $R^2$  o un grupo precursor del mismo y  $R^{4a}$  es  $R^4$  o

## ES 2 313 991 T3

un grupo precursor del mismo, y si se requiere, convertir dicho grupo precursor en el grupo original, para formar un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  es hidroxilo;

5 y opcionalmente efectuar una o más de las siguientes conversiones en cualquier orden deseado:

(i) convertir un compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I);

10 (ii) convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(iii) convertir una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) en el compuesto original de fórmula (I);

15 (iv) preparar una forma isómera estereoquímica de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso como medicamento.

20 6. Compuesto según la reivindicación 5, para su uso en la inhibición de crecimiento tumoral.

25

30

35

40

45

50

55

60

65