



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 296 812**

51 Int. Cl.:
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01976107 .1**
86 Fecha de presentación : **18.08.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1315718**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.06.2003**

54 Título: **Heterociclos bicíclicos, medicamentos que contienen estos compuestos, su uso y procedimiento para su preparación.**

30 Prioridad: **26.08.2000 DE 100 42 059**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es: **Himmelsbach, Frank;**
Langkopf, Elke;
Jung, Birgit;
Blech, Stefan y
Solca, Flavio

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

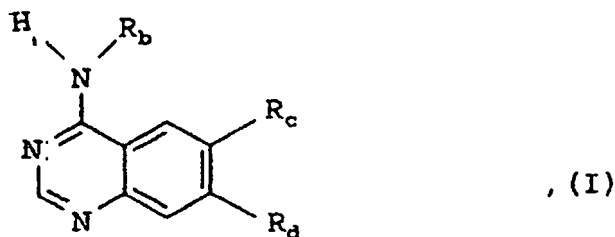
ES 2 296 812 T3

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

Heterociclos bicíclicos, medicamentos que contienen estos compuestos, su uso y procedimiento para su preparación.

Son objeto de la presente invención heterociclos bicíclicos de la fórmula general



sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicas u orgánicas, que presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibitor sobre la transducción de señales inducida por tirosina-quinasas, su empleo para el tratamiento de enfermedades, en particular de enfermedades tumorales, de enfermedades de los pulmones y de las vías respiratorias, y su preparación. Los documentos WO 0055141, EP 0566226, WO 9633980, así como WO 0018740 describen quinazolininas y quinolininas como inhibidores de tirosina quinasa.

En la fórmula general I anterior

R_b significa un grupo 1-feniletilo, 3-metilfenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo ó 3-cloro-4-fluorofenilo,

R_c significa un grupo -A-B, en el que

A representa un grupo -OCH₂CH₂, -OCH₂CH₂CH₂ u -OCH₂CH₂CH₂CH₂, estando la parte de alquileo enlazada en cada caso con el radical B, y

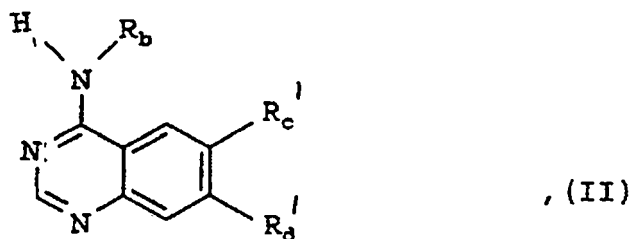
B significa un grupo piperidino que en la posición 4 está sustituido con un grupo 2-oxo-morfolino ó 2-oxo-morfolinometilo, pudiendo estar sustituida la parte de 2-oxo-morfolino en cada caso con uno o dos grupos metilo,

y R_d significa un grupo metoxi, ciclopropilmetoxi, tetrahydrofuran-3-iloxi, tetrahydropiran-3-iloxi, tetrahydropiran-4-iloxi, tetrahydrofuranilmetoxi o tetrahydropiranilmetoxi,

sus tautómeros, estereoisómeros y sus sales.

Los compuestos de la fórmula general I se pueden preparar, por ejemplo, según los siguientes procedimientos:

Reacción de un compuesto, eventualmente formado en la mezcla de reacción, de la fórmula general



en la que

R_b está definido como se ha mencionado al comienzo,

uno de los radicales R_c' o R_d' significa un grupo -C-D mencionado al comienzo para R_c o R_d y

el otro de los radicales R_c' o R_d' significa un grupo -A'-Z₁, significando

A' un grupo -O-alquileo C₁₋₆ y

ES 2 296 812 T3

Z₁ un grupo intercambiable tal como un átomo de halógeno o un grupo sulfinilo o sulfonilo sustituido, por ejemplo un átomo de cloro o bromo, un grupo metilsulfinilo, propilsulfinilo, fenilsulfinilo, bencilsulfinilo, metilsulfonilo, propilsulfonilo, fenilsulfonilo o bencilsulfonilo,

5 con un compuesto de la fórmula general



10 en la que

G representa uno de los radicales mencionados al comienzo para B, que está enlazado con el radical A a través de un átomo de nitrógeno.

15 La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloruro de metileno, etilenglicoldietiléter o sulfolano, eventualmente en presencia de una base inorgánica u orgánica terciaria, por ejemplo carbonato de sodio o hidróxido de potasio, de una base orgánica terciaria tal como trietilamina o N-etil-diisopropilamina (base de Hünig), pudiendo estas bases orgánicas servir al mismo tiempo también como disolvente, y eventualmente en presencia de un acelerador
20 de la reacción, tal como un yoduro de metal alcalino, a temperaturas entre -20 y 150°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -10 y 100°C. Sin embargo, la reacción también se puede llevar a cabo sin disolvente o en un exceso del compuesto de la fórmula general III empleado.

25 En las reacciones precedentemente descritas, grupos reactivos eventualmente presentes, tales como grupos hidroxilo, carboxilo, amino, alquilamino o imino, se pueden proteger durante la reacción mediante grupos protectores usuales que se separan de nuevo después de la reacción.

Por ejemplo, como radical protector para un grupo hidroxilo entra en consideración el grupo trimetilsililo, acetilo, benzoilo, metilo, etilo, terc-butilo, tritilo, bencilo o tetrahidropirranilo,

30 como radicales protectores para un grupo carboxilo entran en consideración el grupo trimetilsililo, metilo, etilo, terc-butilo, bencilo o tetrahidropirranilo y

35 como radicales protectores para un grupo amino, alquilamino o imino entran en consideración el grupo formilo, acetilo, trifluoroacetilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo, y para el grupo amino entra en consideración, adicionalmente, el grupo ftalilo.

40 La eventual subsiguiente separación de un radical protector utilizado se efectúa, por ejemplo, por hidrólisis en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o por vía aprótica, por ejemplo en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0 y 120°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 100°C.

45 La separación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se efectúa sin embargo, por ejemplo, por hidrogenolisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono, en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético o ácido acético glacial, eventualmente bajo la adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0 y 100°C, pero preferiblemente a temperaturas ambiente entre 20 y 60°C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bares, pero preferiblemente de 3 a 5 bares. La separación de un radical 2,4-dimetoxibencilo se efectúa sin embargo preferiblemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

50 La separación de un radical terc-butilo o terc-butiloxicarbonilo se efectúa preferiblemente por tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o por tratamiento con yodotrimetilsilano, eventualmente con empleo de un disolvente, tal como cloruro de metileno, dioxano, metanol o dietiléter.

55 La separación de un radical trifluoroacetilo se efectúa preferiblemente por tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico, eventualmente en presencia de un disolvente tal como ácido acético, a temperaturas entre 50 y 120°C, o por tratamiento con lejía de sosa, eventualmente en presencia de un disolvente tal como tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0 y 50°C.

60 La separación de un radical ftalilo se efectúa preferiblemente en presencia de hidrazina o de una amina primaria tal como metilamina, etilamina o n-butilamina, en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, tolueno/agua o dioxano, a temperaturas entre 20 y 50°C.

65 Además, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, como ya se ha mencionado al comienzo, se pueden separar en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros. Así, por ejemplo, mezclas cis/trans se pueden separar en sus isómeros cis y trans, y compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo se pueden separar en sus enantiómeros.

ES 2 296 812 T3

Así, por ejemplo, las mezclas cis/trans obtenidas se pueden separar por cromatografía en sus isómeros cis y trans, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, que se manifiestan en racematos, se pueden separar, según métodos en sí conocidos (véase Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) en sus antípodas ópticas, y compuestos de la fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos se pueden separar, en virtud de sus diferencias físico-químicas, según métodos en sí conocidos, por ejemplo por cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus diastereoisómeros que, en el caso que resulten en forma racémica, se pueden separar a continuación, como se ha mencionado antes, en los enantiómeros.

La separación en los enantiómeros se efectúa preferiblemente por separación en columna en fases quirales o por recrystalización en un disolvente ópticamente activo o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico sales o derivados tales como, por ejemplo, ésteres o amidas, en particular ácidos y sus derivados activados o alcoholes, y separación de la mezcla de sales diastereoisómeras o del derivado obtenidos de esta manera, por ejemplo en virtud de diferentes solubilidades, pudiendo liberarse a partir de las sales diastereoisómeras puras o de los derivados los antípodas libres por acción de agentes adecuados. Ácidos ópticamente activos particularmente usuales son, por ejemplo, las formas D y L de ácido tartárico o ácido dibenzoiltartárico, ácido di-o-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quinaico. Como alcohol ópticamente activo entra en consideración, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol, y como radical acilo ópticamente activo en amidas entra en consideración, por ejemplo, (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

Además, los compuestos de la fórmula I obtenidos se pueden transformar en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran en consideración para ello, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Los compuestos de las fórmulas generales II y III, utilizados como sustancias de partida, son en parte conocidos por la bibliografía o se obtienen según procedimientos en sí conocidos por la bibliografía (véanse los Ejemplos I a XIV).

Como ya se ha mencionado al principio, los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención y sus sales fisiológicamente compatibles presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibitor sobre la transducción de señales inducida por el receptor del factor de crecimiento epidermal (EGF-R), pudiendo provocarse este efecto, por ejemplo, por una inhibición de la unión al ligando, de la dimerización del receptor o de la propia tirosina-quinasa. Además, es posible bloquear la transmisión de señales en componentes situados más abajo.

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos se examinaron como sigue:

La inhibición de la transmisión de señales inducida por EGF-R puede detectarse, por ejemplo, con células que expresan EGF-R humano y cuya supervivencia y proliferación dependen de la estimulación por parte de EGF o TGF-alfa. En este caso, se utilizó una línea de células de origen murínico, dependiente de interleuquina-3 (IL-3), que fue modificada genéticamente de modo que expresara el EGF-R humano funcional. Por lo tanto, la proliferación de estas células denominadas F/L-HERc puede estimularse por IL-3 murina o por EGF (véase von Rüden, T. *et al.* en EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) y Pierce, J. H. *et al.* en Science 239, 628-631 (1988)).

Como material de partida para las células F/L-HERc servía la línea de células FDC-P₁, cuya preparación fue descrita por Dexter, T. M. *et al.* en J. Exp. Med. 152, 1036-1047 (1980). Sin embargo, alternativamente, también se pueden utilizar otras células dependientes del factor de crecimiento (véase por ejemplo Pierce, J. H. *et al.* en Science 239, 628-631 (1988), Shibuya, H. *et al.* en Cell 70, 57-67 (1992) y Alexander, W. S. *et al.* en EMBO J. 10, 3683-3691 (1991)). Para la expresión del ADNc de EGF-R humano (véase Ullrich, A. *et al.* en Nature 309, 418-425 (1984)) se utilizaron retrovirus recombinantes, tal como se describe en von Rüden, T. *et al.*, EMBO J. 7, 2749-2756 (1988), con la diferencia de que para la expresión del ADNc del EGF-R se empleó el vector retroviral LXS_N (véase Miller, A. D. *et al.* en BioTechniques 7, 980-990 (1989)), y como célula de empaquetamiento servía la línea GP+E86 (véase Markowitz, D. *et al.* en J. Virol. 62, 1120-1124 (1988)).

El ensayo se llevó a cabo como sigue:

Células F/L-HERc se cultivaron, a 37°C y 5% de CO₂, en medio RPMI/1640 (BioWhittaker), suplementado con suero de bovino fetal al 10% (FCS, Boehringer Mannheim), glutamina 2 mM (BioWhittaker), antibióticos convencionales y 20 ng/ml de EGF humano (Promega). Para la investigación de la actividad inhibitora de los compuestos de acuerdo con la invención se cultivaron 1,5 x 10⁴ células por cavidad en triplicados en placas de 96 pocillos en el medio anterior (200 µl), estimulándose la proliferación de las células con EGF (20 ng/ml) o IL-3 murina. Como fuente para IL-3 servían sobrenadantes del cultivo de la línea de células X63/0 mL-3 (véase Karasuyama, H. *et al.* en Eur. J. Immunol. 18, 97-104 (1988)). Los compuestos de acuerdo con la invención se disolvieron en 100% de dimetilsulfóxido (DMSO) y se añadieron a los cultivos en diferentes diluciones, siendo la concentración máxima de DMSO de 1%. Los cultivos se incubaron durante 48 horas a 37°C.

ES 2 296 812 T3

Para la determinación de la actividad inhibidora de los compuestos de acuerdo con la invención se midió el número de células relativo con el ensayo de proliferación de células no radiactivo Cell Titer 96^R AQueous (Promega) en unidades D.O. El número relativo de células se calculó en porcentaje del testigo (células F/LHERc sin inhibidor) y se dedujo la concentración de sustancia activa que inhibe la proliferación de las células en un 50% (CI₅₀). En este caso, se obtuvieron los siguientes resultados:

Compuesto (Ejemplo n°)*	Inhibición de la proliferación dependiente de EGF CI ₅₀ [nM]
1	4
3	62
3(1)	11
4	67
* No parte de la invención	

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención inhiben por consiguiente la transducción de señales por parte de tirosina-quinasa tal como se mostró en el ejemplo del receptor de EGF humano y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de procesos patofisiológicos que son provocados por una sobrefunción de tirosina-quinasa. Estos son, por ejemplo, tumores benignos o malignos, en particular tumores de origen epitelial y neuroepitelial, metastatización, así como la proliferación anormal de células endoteliales vasculares (neovascularización).

Los compuestos de acuerdo con la invención son también útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmones que van acompañadas de una producción de mucus incrementada o alterada que es provocada por estimulación de tirosina-quinasa tales como, por ejemplo, en el caso de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tales como bronquitis crónica, bronquitis obstructiva crónica, asma, bronquiectasias, rinitis o sinusitis alérgica o no alérgica, fibrosis quística, carencia de α 1-antitripsina, o en el caso de tos, enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar y vías respiratorias hiperreactivas.

Los compuestos son también adecuados para el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal y de los conductos biliares y de la vesícula biliar que van acompañadas de una actividad perturbada de las tirosina-quinasa tales como, por ejemplo, se encuentran en el caso de alteraciones inflamatorias crónicas tales como colecistitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y úlceras en el tracto gastrointestinal, o tal como se presentan en el caso de enfermedades del tracto gastrointestinal que van acompañadas de una secreción incrementada tal como la enfermedad de Ménétrier, adenomas secretores y síndrome de pérdida de proteínas, además para el tratamiento de pólipos de la nariz, así como de pólipos del tracto gastrointestinal de distinta génesis tales como, por ejemplo, pólipos vellosos o adenomatosos del intestino grueso, pero también de pólipos en el caso de poliposis coli familiar, en el caso de pólipos del intestino en el marco del síndrome de Gardner, en el caso de pólipos en todo el tracto gastrointestinal en el caso del síndrome de Peutz-Jeghers, en el caso de pseudopólipos inflamatorios, en el caso de pólipos juveniles, en el caso de colitis quística profunda y en el caso de pneumatosis cistoide intestinal.

Además, los compuestos de la fórmula general I y sus sales fisiológicamente compatibles pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades renales, en particular en el caso de alteraciones quísticas tales como en el caso de riñones quísticos, para el tratamiento de quistes de riñones que pueden ser de génesis idiopática, o que se manifiestan en el marco de síndromes tales como, por ejemplo, en el caso de esclerosis tuberosa, en el caso de síndrome de von-Hippel-Lindau, en el caso de la nefronofitosis y del riñón con carcinoma medular, así como de otras enfermedades que son provocadas por una función aberrante de tirosina-quinasa tales como, por ejemplo, hiperproliferación epidérmica (psoriasis), procesos inflamatorios, enfermedades del sistema inmunológico, hiperproliferación de células hematopoyéticas, etc.

En virtud de sus propiedades biológicas, los compuestos de acuerdo con la invención pueden emplearse solos o en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo en la terapia de tumores en la monoterapia o en combinación con otros agentes terapéuticos anti-tumores, por ejemplo en combinación con inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo etopósidos), inhibidores de la mitosis (por ejemplo vinblastina), con compuestos que interactúan con ácidos nucleicos (por ejemplo cis-platino, ciclofosfamida, adriamicina), antagonistas de hormonas (por ejemplo tamoxifen), inhibidores de procesos metabólicos (por ejemplo 5-FU, etc.), citoquinas (por ejemplo interferones), anticuerpos, etc. Para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, estos compuestos se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos de las vías respiratorias tales como, por ejemplo, sustancias de acción secretolítica, broncolítica y/o inhibidora de inflamaciones. Para el tratamiento de enfermedades en la zona del tracto gastrointestinal, estos compuestos se pueden administrar asimismo solos o en combinación con sustancias que influyen sobre la motilidad o la secreción o inhibidoras de la inflamación. Estas combinaciones pueden administrarse simultánea o secuencialmente.

ES 2 296 812 T3

La administración de estos compuestos solos o en combinación con otros principios activos se puede efectuar por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intrarrectal, intraperitoneal, intranasal, por inhalación o por vía transdermal u oral, siendo adecuadas para la inhalación, en especial, formulaciones de aerosol.

5 En el caso de la aplicación farmacéutica, los compuestos de acuerdo con la invención se utilizan, por norma general, en el caso de vertebrados de sangre caliente, en particular en el ser humano, en dosificaciones de 0,01-100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente en 0,1-15 mg/kg. Para la administración, estos compuestos se incorporan en preparados galénicos usuales tales como tabletas, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, sprays o supositorios con una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes usuales, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, 10 sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol estearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasas, tales como grasa dura o sus mezclas adecuadas.

Los siguientes Ejemplos han de explicar más detalladamente la presente invención sin limitarla:

15 *Preparación de los compuestos de partida: (Compuestos/procedimientos caracterizados con un * no son parte de la invención)*

Ejemplo I*

20 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-[2-(piperazin-1-il)-etoxi]-quinazolina

A 740 mg de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-[2-[4-(terc-butiloxicarbonil)-piperazin-1-il]-etoxi]-quinazolina en 10 ml de cloruro de metileno se añaden gota a gota 2,00 ml de ácido trifluoroacético. La 25 solución de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentra, se reúne con 20 ml de agua y se alcaliniza con solución amoniacal acuosa concentrada. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavan con solución saturada de carbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Queda un sólido amarillo claro.

30 Rendimiento: 570 mg (93% del teórico),

punto de fusión: 134-137,5°C

35 espectro de masas (ESI⁻): m/z = 484, 486 [M-H]⁻

Análogamente al Ejemplo I se obtienen los siguientes compuestos:

40 (1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-[2-(piperazin-1-il)-etoxi]-quinazolina

Valor de R_f: 0,05 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

45 espectro de masas (ESI⁻): m/z = 498, 500 [M-H]⁻

(2) Perhidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-2-ona x 2 ácido trifluoroacético (La mezcla de reacción se concentra sin tratamiento acuoso)

50 espectro de masas (ESI⁺): m/z = 157 [M+H]⁺

(3) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-[2-(piperazin-1-il)-etoxi]-quinazolina

55 Valor de R_f: 0,10 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:1)

espectro de masas (ESI⁺): m/z = 472, 474 [M+H]⁺

60 (4) 2-oxo-3-[(piperidin-4-il)sulfanil]-tetrahidrofurano x 2 ácido trifluoroacético (La mezcla de reacción se concentra sin tratamiento acuoso)

Valor de R_f: 0,66 (placa preparada de CCD de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

65 espectro de masas (ESI⁺): m/z = 202 [M+H]⁺

ES 2 296 812 T3

Ejemplo II*

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-{2-[4-(terc-butiloxicarbonil)-piperazin-1-il]-etoxi}-quinazolina

5 A 940 mg de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-(2-bromo-etoxi)-quinazolina y 1,00 g de N-(terc-butiloxicarbonil)-piperazina en 30 ml de acetonitrilo se añaden, a la temperatura ambiente, 340 mg de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. La mezcla de reacción se calienta durante cinco horas hasta 60°C. Después, se añaden de nuevo 0,2 g de N-(terc-butiloxicarbonil)-piperazina y algo de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. La solución de
10 reacción amarilla se agita durante dos horas a 60°C y, a continuación, durante una noche a la temperatura ambiente, formándose un precipitado blanco. Éste se filtra con succión, se continúa lavando con un poco de acetonitrilo y se seca. Se obtienen 453 mg del producto deseado en forma de un sólido blanco. Las aguas madres se concentran y el residuo del matraz se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (95:5). Se obtienen de nuevo 300 mg del producto deseado.

15 Rendimiento: 753 g (66% del teórico),

valor de R_f : 0,53 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

20 espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 584, 586 [M-H]^-$

Análogamente al Ejemplo II se obtienen los siguientes compuestos:

25 (1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-{2-[4-(terc-butiloxicarbonil)-piperazin-1-il]-etoxi}-quinazolina (La reacción se lleva a cabo en presencia de carbonato de potasio, diisopropiletilamina y cloruro de bencil-tributil-amonio en dioxano/agua (20:1))

Valor de R_f : 0,55 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

30 espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 598, 600 [M-H]^-$

(2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-{2-[4-(terc-butiloxicarbonil)-piperazin-1-il]-etoxi}-quinazolina

35 Valor de R_f : 0,43 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 570, 572 [M-H]^-$

40 (3) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(4-{N-[(terc-butiloxicarbonil)metil]-N-(2-hidroxi-etil)-amino}-piperidin-1-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina

(La reacción se lleva a cabo en presencia de diisopropiletilamina como base auxiliar) Valor de R_f : 0,22 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,5)

45 espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 602, 604 [M-H]^-$

50 (4) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(4-{N-[(terc-butiloxicarbonil)metil]-N-(2-hidroxi-etil)-amino}-piperidin-1-il)-etoxi]-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

(La reacción se lleva a cabo en presencia de diisopropiletilamina como base auxiliar)

55 Valor de R_f : 0,24 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,5)

espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 660, 662 [M+H]^+$

Ejemplo III*

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-(2-bromo-etoxi)-quinazolina

60 A 3,50 g de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-hidroxi-quinazolina y 6,89 ml de 1,2-dibromoetano en 40 ml de N,N-dimetilformamida se añaden 4,84 g de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita
65 bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas a 80°C. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El residuo pardo oleoso se enfría en un baño de hielo y se mezcla triturando con un poco de metanol, separándose por cristalización un sólido amarillento. El precipitado se filtra con succión, se continúa lavando con metanol frío y se seca en el desecador de vacío.

ES 2 296 812 T3

Rendimiento: 2,60 g (58% del teórico),

valor de R_f : 0,82 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

5 espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 494, 496, 498 [M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo III se obtienen los siguientes compuestos:

10 (1) (2)-4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-(2-bromo-etoxi)-quinazolina Valor de R_f : 0,65 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 478, 480, 482 [M-H]^-$

15 (2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-(2-bromo-etoxi)-quinazolina (La reacción se lleva a cabo en acetonitrilo)

Valor de R_f : 0,72 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

20 espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 464, 466, 468 [M-H]^-$

25 (3) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(2-bromo-etoxi)-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

(La reacción se lleva a cabo en acetonitrilo a 60°C)

Valor de R_f : 0,37 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

30 espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 480, 482, 484 [M-H]^-$

Ejemplo IV*

35 *4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-hidroxi-quinazolina*

4,99 g de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina se suspenden en 80 ml de metanol y se mezclan con 1,80 ml de solución amoniacal acuosa concentrada. La mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con 500 ml de cloruro de metileno, se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se obtienen 4,30 g de un sólido parduzco. El producto bruto se mezcla agitando con terc-butilmetiléter, se filtra con succión, se continúa lavando con un poco de terc-butilmetiléter y se seca en vacío a la temperatura ambiente.

45 Rendimiento: 3,59 g (80% del teórico),

valor de R_f : 0,48 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 388, 390 [M+H]^+$

50

Análogamente al Ejemplo IV se obtienen los siguientes compuestos:

55 (1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-hidroxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,53 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 374, 376 [M+H]^+$

60

(2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-hidroxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,56 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

65 espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 358, 360 [M-H]^-$

ES 2 296 812 T3

Ejemplo V*

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina

5 4,03 g de 4-cloro-6-ciclopentilmetoxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina se suspenden en 70 ml de isopropanol y se mezclan con 1,95 g de 3-cloro-4-fluoro-anilina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante dos horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, el precipitado claro resultante se filtra con succión, se continúa lavando con un poco de isopropanol y se seca al aire.

10 Rendimiento: 4,99 g (92% del teórico),

valor de R_f : 0,80 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

15 espectro de masas (ESI⁺): m/z = 430, 432 [M+H]⁺

Análogamente al Ejemplo V se obtienen los siguientes compuestos:

20 (1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,73 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

espectro de masas (ESI⁺): m/z = 416, 418 [M+H]⁺

25 (2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,86 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

30 espectro de masas (ESI⁺): m/z = 402, 404 [M+H]⁺

Ejemplo VI*

4-cloro-6-ciclopentilmetoxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina

3,80 g de 4-hidroxi-6-ciclopentilmetoxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina se suspenden en 90 ml de cloruro de tionilo y se calientan hasta ebullición bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición de cuatro gotas de N,N-dimetilformamida, la mezcla de reacción se calienta a reflujo todavía durante dos horas. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, el cloruro de tionilo en exceso se separa por destilación en el vacío de un chorro de agua. El residuo pardo se mezcla agitando con 30 ml de tolueno. El disolvente se separa por destilación y quedan 4,30 g de un sólido gris-parduzco que se hace reaccionar ulteriormente sin purificación adicional.

45 Valor de R_f : 0,89 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

Análogamente al Ejemplo VI se obtienen los siguientes compuestos:

50 (1) 4-cloro-6-ciclopentiloxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,69 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

55 (2) 4-cloro-6-ciclopropilmetoxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,84 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

Ejemplo VII*

4-hidroxi-6-ciclopentilmetoxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina

60 4,30 g de 4,7-dihidroxi-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina en 100 ml de piridina se calientan hasta 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A la suspensión pardo oscura se añaden 1,80 ml de anhídrido de ácido acético. La mezcla de reacción se agita durante tres horas a 80°C, resultando una solución completa. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre aproximadamente 800 ml de hielo/agua. El precipitado resultante se filtra con succión y se continúa lavando a fondo con agua. El sólido gris claro se seca en el desecador de vacío.

ES 2 296 812 T3

Rendimiento: 3,82 g (77% del teórico),

valor de R_f : 0,49 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

5 espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 301$ [M-H]⁻

Análogamente al Ejemplo VII se obtienen los siguientes compuestos:

10 (1) 4-hidroxi-6-ciclopentiloxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina

Punto de fusión: 209-212°C

15 espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 287$ [M-H]⁻

(2) 4-hidroxi-6-ciclopropilmetoxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,53 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

20 espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 273$ [M-H]⁻

Ejemplo VIII*

25 *4,7-dihidroxi-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina*

30 5,76 g de ácido 2-amino-5-ciclopentilmetoxi-4-hidroxi-benzoico y 6,52 g de acetato de formamidina en 140 ml de etanol se calientan a reflujo durante aproximadamente tres horas. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentra hasta aproximadamente 100 ml y se mezcla con 300 ml de hielo/agua, resultando un precipitado gris. El precipitado se filtra con succión, se continúa lavando con agua y se seca en el desecador de vacío.

Rendimiento: 4,57 g (77% del teórico),

35 valor de R_f : 0,25 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)

espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 259$ [M-H]⁻

40 Análogamente al Ejemplo VIII se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4,7-dihidroxi-6-ciclopentiloxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,42 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

45 espectro de masas (EI): $m/z = 246$ [M]⁺

(2) 4,7-dihidroxi-6-ciclopropilmetoxi-quinazolina

50 Valor de R_f : 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 231$ [M-H]⁻

55 Ejemplo IX*

Ácido 2-amino-5-ciclopentilmetoxi-4-hidroxi-benzoico

60 6,50 g de ácido 5-ciclopentilmetoxi-4-hidroxi-2-nitro-benzoico se disuelven en 130 ml de metanol, se mezclan con 2,00 g de níquel Raney y se hidrogenan bajo una presión de hidrógeno de 3,5 kg/cm² durante aproximadamente tres horas a la temperatura ambiente hasta que se haya absorbido la cantidad calculada de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y se continúa lavando con metanol caliente. El filtrado se concentra en vacío. Queda un sólido parduzco que se hace reaccionar ulteriormente sin purificación adicional.

65 Rendimiento: 5,79 g (100% del teórico),

ES 2 296 812 T3

valor de R_f : 0,67 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^-): $m/z = 250 [M-H]^-$

5

Análogamente al Ejemplo IX se obtienen los siguientes compuestos:

(1) Ácido 2-amino-5-ciclopentiloxi-4-hidroxi-benzoico

10

Valor de R_f : 0,38 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

espectro de masas (ESI^+): $m/z = 238 [M+H]^+$

15

(2) Ácido 2-amino-5-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-benzoico

Valor de R_f : 0,51 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

20

espectro de masas (ESI^-): $m/z = 222 [M-H]^-$

Ejemplo X*

25 *Ácido 5-ciclopentilmetoxi-4-hidroxi-2-nitro-benzoico*

15,37 g de ácido 4,5-metilendioxi-2-nitro-benzoico y 51,84 ml de ciclopentilmetanol se disuelven en 100 ml de dimetilsulfóxido y se enfrían en un baño de hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añaden entonces en porciones 3,90 g de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos bajo enfriamiento en un baño de hielo, luego se calienta brevemente hasta 35-40°C y, a continuación, se agita todavía durante tres horas bajo enfriamiento en un baño de hielo. A continuación, el baño de hielo se retira y la mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente. La solución de reacción pardo oscura-rojiza se vierte sobre aproximadamente 800 ml de acetona, resultando un precipitado de color pardo oscuro. El precipitado se filtra con succión, se continúa lavando con acetona, se disuelve en 300-400 ml de agua y se ajusta a aproximadamente pH 2 con 60 ml de ácido clorhídrico 2 N. La solución acuosa se extrae varias veces con cloruro de metileno. Los extractos reunidos se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo del matraz oleoso, de color pardo oscuro, se disuelve en 800 ml de cloruro de metileno y se purifica sobre una carga de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (9:1). Se obtiene un aceite pardo que se lleva a cristalización mediante mezclado con agitación con agua bajo enfriamiento en un baño de hielo. El precipitado parduzco resultante se filtra con succión, se continúa lavando con un poco de agua y se seca en el desecador de vacío.

40

Rendimiento: 9,55 g (47% del teórico),

valor de R_f : 0,67 (gel de sílice, tolueno/dioxano/etanol/ácido acético glacial = 90:10:10:6)

45

espectro de masas (ESI^-): $m/z 280 [M-H]^-$

Análogamente al Ejemplo X se obtienen los siguientes compuestos:

50

(1) Ácido 5-ciclopentiloxi-4-hidroxi-2-nitro-benzoico

Valor de R_f : 0,62 (gel de sílice, tolueno/dioxano/etanol/ácido acético glacial = 90:10:10:6)

55

espectro de masas (ESI^-): $m/z 266 [M-H]^-$

(2) Ácido 5-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-2-nitro-benzoico

60

Valor de R_f : 0,61 (gel de sílice, tolueno/dioxano/etanol/ácido acético glacial = 90:10:10:6)

espectro de masas (ESI^-): $m/z 252 [M-H]^-$

65

ES 2 296 812 T3

Ejemplo XI*

8-(terc-butiloxicarbonil)-perhidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-ona

5 2,00 g de 1-(terc-butiloxicarbonil)-4-[(etoxicarbonil)metil]-3-hidroxi-metil-piperazina en 2,5 ml de acetonitrilo se mezclan con 500 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidrato. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante tres horas hasta que la reacción sea completa. A continuación, el disolvente se separa por destilación en vacío. El producto bruto se hace reaccionar ulteriormente de forma directa sin purificación adicional.

10 Valor de R_f : 0,80 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

Ejemplo XII*

15 *1-(terc-butiloxicarbonil)-4-[(etoxicarbonil)metil]-3-hidroxi-metil-piperazina y 8-(terc-butiloxicarbonil)-perhidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-ona*

20 A 5,80 g de 1-(terc-butiloxicarbonil)-3-hidroxi-metil-piperazina y 4,50 ml de trietilamina en 60 ml de acetonitrilo se añaden 3,90 ml de éster etílico de ácido bromoacético. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante una noche, resultando, de acuerdo con la cromatografía en capa fina, dos productos. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentra en vacío y el residuo se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra y se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol (97:3). Se obtienen los dos siguientes productos en forma de aceites amarillentos:

25 *8-(terc-butiloxicarbonil)-perhidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-ona*

Rendimiento: 3,43 g (50% del teórico),

valor de R_f : 0,80 (gel de sílice acetato de etilo/metanol = 9:1)

30

1-(terc-butiloxicarbonil)-4-[(etoxicarbonil)metil]-3-hidroxi-metil-piperazina

Rendimiento: 2,08 g (26% del teórico),

35

valor de R_f : 0,58 (gel de sílice acetato de etilo/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 303 [M+H]^+$

40

Ejemplo XIII*

1-(terc-butiloxicarbonil)-3-hidroxi-metil-piperazina

45 Una suspensión a base de 900 mg de borohidruro de litio en 20 ml de tetrahidrofurano se mezcla, gota a gota, con una solución a base de 8,00 g de 1-(terc-butiloxicarbonil)-3-etoxicarbonil-piperazina en 10 ml de tetrahidrofurano y, a continuación, se calienta a reflujo durante tres horas. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentra y se ajusta a pH 4 con solución acuosa de ácido cítrico al 10% y se agita durante aproximadamente 40 minutos bajo enfriamiento en un baño de hielo. A continuación, la mezcla se alcaliniza con lejía de sosa concentrada y se deja reposar durante una noche. A la mañana siguiente, se extrae con terc-butilmetiléter. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Queda un aceite claro que cristaliza lentamente.

Rendimiento: 5,80 g (87% del teórico),

55 valor de R_f : 0,28 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 4:1)

espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 217 [M+H]^+$

Ejemplo XIV*

1-(terc-butiloxicarbonil)-3-etoxicarbonil-piperazina

65 A 15,80 g de 2-etoxicarbonil-piperazina en 400 ml de etanol se añaden, bajo enfriamiento en un baño de hielo, 21,80 g de éster di-terc-butílico de ácido pirocarbónico. La mezcla de reacción se agita todavía durante tres horas a 0°C. A continuación, se concentra y el residuo se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra y se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol (95:5) como agente eluyente.

ES 2 296 812 T3

Rendimiento: 24,30 g (94% del teórico),

valor de R_f : 0,40 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

5 espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 281 [M+Na]^+$

Ejemplo XV*

10 *4-[N-[(terc-butiloxicarbonil)metil]-N-(2-hidroxi-etil)-amino]-piperidina*

El compuesto se obtiene por hidrogenación de 1-benciloxicarbonil-4-{N-[(terc-butiloxicarbonil)metil]-N-(2-hidroxi-etil)-amino}-piperidina en etanol en presencia de paladio al 10% sobre carbón activo en un sistema de aparatos Parr.

15 espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 259 [M+H]^+$

Ejemplo XVI*

20 *1-benciloxicarbonil-4-[N-[(terc-butiloxicarbonil)metil]-N-(2-hidroxi-etil)-amino]-piperidina*

4,89 g de 1-benciloxicarbonil-4-oxo-piperidina y 3,67 g de éster terc-butílico de ácido (2-hidroxi-etilamino)-acético en 100 ml de cloruro de metileno se mezclan con 1,2 ml de ácido acético glacial y se enfrían en un baño de hielo/agua. Entonces se añaden en porciones, a lo largo de un espacio de tiempo de una hora, en total 4,44 g de triacetoxiborohidruro de sodio. Se deja que la mezcla de reacción se caliente durante una noche a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, la mezcla se combina con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como agente eluyente.

30 Rendimiento: 3,52 g (43% del teórico),

valor de R_f : 0,40 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

35 espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 393 [M+H]^+$

Ejemplo XVII*

40 *4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-hidroxi-7-((R)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-quinazolina*

El compuesto se obtiene por tratamiento de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-benciloxi-7-((R)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-quinazolina con ácido trifluoroacético a reflujo.

45 Valor de R_f : 0,32 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1).

Ejemplo XVIII*

50 *4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-benciloxi-7-((R)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-quinazolina*

A una solución a base de 8,00 g de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-benciloxi-7-hidroxi-quinazolina (véase el documento WO 0055141 A1) y 2,42 ml de (S)-(+)-3-hidroxi-tetrahydrofurano y 7,95 g de trifenilfosfina en 160 ml de tetrahydrofurano se añaden gota a gota 5,03 ml de éster dietílico de ácido azodicarboxílico. La mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente y, a continuación, en el evaporador rotatorio. El residuo del matraz se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/acetato de etilo (gradiente de 2:1 a 1:2).

60 Rendimiento: 7,34 g (78% del teórico)

punto de fusión: 165-168°C

espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 466, 468 [M+H]^+$

65

ES 2 296 812 T3

Ejemplo XIX*

2-oxo-3-[[1-(terc-butiloxicarbonil)-piperidin-4-il]sulfanil]-tetrahidrofurano

5 El compuesto se obtiene por reacción de 1-(terc-butiloxicarbonil)-4-mercapto-piperidina con 3-bromo-dihidrofuran-2-ona en N,N-dimetilformamida en presencia de terc-butilato de potasio.

Valor de R_f : 0,35 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 3:2)

10 espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 300$ [M-H]⁻

(Todos los Ejemplos designados en lo que sigue con un * no son parte de la invención).

15 Ejemplo 1*

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-[2-[4-(2-oxo-tetrahidrofuran-3-il)-piperazin-1-il]-etoxi]-quinazolina

20 A 180 mg de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-[2-(piperazin-1-il)-etoxi]-quinazolina y 0,14 ml de trietilamina en 4 ml de tetrahidrofurano se añaden 67 mg de 3-bromo-dihidrofuran-2-ona. La mezcla de reacción se agita a lo largo del fin de semana a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentra en vacío en el evaporador rotatorio. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (95:5 a 90:10). El sólido claro, así obtenido, se mezcla agitando con dietiléter, se filtra con succión

25 y se seca en vacío a 60°C con una pistola de secado.

Rendimiento: 120 mg (% del teórico),

valor de R_f : 0,38 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

30 espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 568, 570$ [M-H]⁻

Ejemplo 2*

35 *4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-(2-[4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il]-etoxi)-quinazolina*

40 72 mg de ácido (S)-(+)-5-oxo-tetrahidrofuran-2-carboxílico se disuelven en 2,5 ml de N,N-dimetilformamida, se mezclan con 183 mg de tetrafluoroborato de (benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio y se agitan durante 30 minutos a la temperatura ambiente. A continuación, esta solución se añade a una mezcla a base de 250 mg de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-[2-(piperazin-1-il)-etoxi]-quinazolina y 110 μ l de trietilamina en 2,5 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita durante cinco horas a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, la mezcla se vierte sobre 50 ml de agua. Resulta un precipitado blanco que se filtra con succión

45 y se continúa lavando con agua. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre una columna Alox (etapa de actividad III) con cloruro de metileno/metanol (98:2) como agente eluyente. Se obtiene el producto deseado en forma de un sólido claro.

Rendimiento: 78 mg (28% del teórico),

50 valor de R_f : 0,46 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 610, 612$ [M-H]⁻

55 Análogamente al Ejemplo 2 se obtiene el siguiente compuesto:

(1) *4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-(2-[4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il]-etoxi)-quinazolina*

60 Valor de R_f : 0,37 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 596, 598$ [M-H]⁻

65

ES 2 296 812 T3

Ejemplo 3*

(Todos los Ejemplos designados en lo que sigue con un * no son parte de la invención)

5 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-[2-[4-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-piperazin-1-il]-etoxi]-quinazolina

10 A una solución a base de 230 mg de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-[2-(piperazin-1-il)-etoxi]-quinazolina en 2 ml de metanol se añaden 46 mg de (5H)-furan-2-ona. La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente y luego durante otras seis horas a 50°C. En total, se añaden de nuevo seis gotas de (5H)-furan-2-ona hasta que la reacción sea completa. El disolvente se separa por destilación en el evaporador rotatorio y el producto bruto se purifica por cromatografía sobre una columna Alox (etapa de actividad III) con cloruro de metileno/metanol (98:2) como agente eluyente. Se obtiene el producto deseado en forma de un sólido incoloro.

15 Rendimiento: 106 mg (40% del teórico),

valor de R_f : 0,50 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)
20 espectro de masas (ESI^-): $m/z = 582, 584 [M-H]^-$

Análogamente al Ejemplo 3 se obtienen los siguientes compuestos:

25 (1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-{2-[4-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-piperazin-1-il]-etoxi}-quinazolina

Valor de R_f : 0,42 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:1)
30 espectro de masas (ESI^-): $m/z = 468, 470 [M-H]^-$

35 (2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-{2-[4-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-piperazin-1-il]-etoxi}-quinazolina

Valor de R_f : 0,35 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:1)
40 espectro de masas (ESI^-): $m/z = 554, 556 [M-H]^-$

Ejemplo 4*

(Todos los Ejemplos designados en lo que sigue con un * no son parte de la invención)

45 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-(2-{4-[(*R*)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)metil]-piperazin-1-il}-etoxi)-quinazolina

50 A 300 mg de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-[2-(piperazin-1-il)-etoxi]-quinazolina en 20 ml de acetonitrilo se añaden 160 mg de carbonato de potasio y 50 mg de yoduro de sodio. Luego se añaden 170 mg de (*R*)-5-[(metanosulfoniloxi)metil]-2-oxo-tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante cuatro horas y luego se añaden de nuevo 0,10 g de (*R*)-5-[(metanosulfoniloxi)metil]-2-oxo-tetrahidrofurano. Después de otras diez horas a reflujo, se añaden de nuevo 0,12 g de (*R*)-5-[(metanosulfoniloxi)metil]-2-oxo-tetrahidrofurano, así como 0,20 g de carbonato de potasio y 70 mg de yoduro de sodio. La mezcla de reacción se hierve a reflujo todavía durante cinco horas y, a continuación, se deja reposar a lo largo del fin de semana. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada (95:5:0,05, más tarde 93:7:0,1) como agente eluyente. Se obtiene el compuesto del enunciado en forma de un sólido blanco.

60 Rendimiento: 170 mg (47% del teórico),

valor de R_f : 0,35 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:1)
65 espectro de masas (ESI^-): $m/z = 582, 584 [M-H]^-$

ES 2 296 812 T3

Análogamente al Ejemplo 4 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-(2-{4-[(R)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)metil]-piperazin-1-il}-etoxi)-quinazolina

Valor de R_f : 0,50 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 596, 598 [M-H]^-$

(2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-(2-{4-[(R)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)metil]-piperazin-1-il}-etoxi)-quinazolina

Valor de R_f : 0,36 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:1)

espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 568, 570 [M-H]^-$

Ejemplo 5*

(Todos los Ejemplos designados en lo que sigue con un * no son parte de la invención)

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-[2-(3-oxo-perhidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)-etoxi]-quinazolina

A 150 mg de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-(2-bromo-etoxi)-quinazolina en 15 ml de acetonitrilo se añaden 0,25 ml de diisopropiletilamina y 260 mg de perhidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-ona x 2 ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante una hora a la temperatura ambiente y, a continuación, se calienta a reflujo durante dos horas. Después se añaden 70 mg de carbonato de potasio y 75 mg de yoduro de sodio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo todavía durante aproximadamente 14 horas y, en este caso, se añaden sucesivamente en total otros 175 mg de perhidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-ona x 2 ácido trifluoroacético y 300 mg de carbonato de potasio hasta que la reacción sea completa. Para el tratamiento, las sales inorgánicas se separan por filtración y el filtrado se concentra en vacío. El residuo del matraz se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (95:5) como agente eluyente. Se obtiene el producto deseado en forma de una resina parda clara.

Rendimiento: 27 mg (16% del teórico),

valor de R_f : 0,50 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

espectro de masas (EI): $m/z = 541, 543 [M]^+$

Análogamente al Ejemplo 5 se obtiene el siguiente compuesto:

(1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(2-{4-[(2-oxo-tetrahidrofuran-3-il)-sulfanil]-piperidin-1-il}-etoxi)-7-metoxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,42 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,5)

espectro de masas (EI): $m/z = 546, 548 [M]^+$

Ejemplo 6

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-{4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il}-etoxi]-7-metoxi-quinazolina

El compuesto se obtiene por tratamiento de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(4-{N-[(terc-butiloxycarbonil)metil]-N-(2-hidroxi-etil-amino)-piperidin-1-il}-etoxi)-7-metoxi-quinazolina con ácido trifluoroacético en acetonitrilo, a reflujo.

Valor de R_f : 0,10 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,5)

espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 528, 530 [M-H]^-$

ES 2 296 812 T3

Análogamente al Ejemplo 6 se obtiene el siguiente compuesto:

(1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

Valor de R_f : 0,11 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol/solución amoniaca acuosa concentrada = 90:10:0,5)

espectro de masas (ESI⁻): m/z = 584, 586 [M-H]⁻

Análogamente a los Ejemplos precedentes se obtienen los siguientes compuestos:

(Todos los Ejemplos designados en lo que sigue con un * no son parte de la invención).

(1)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-{3-[4-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-piperazin-1-il]-propiloxi}-quinazolina

(2)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-(3-{4-[(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)metil]-piperazin-1-il}-propiloxi)-quinazolina

(3)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-(3-{4-[(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il}-propiloxi)-quinazolina

(4)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-(3-{4-[2-(2-oxo-tetrahidrofuran-3-il)sulfanil]-etil]-piperazin-1-il}-propiloxi)-quinazolina

(5)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-{3-[1-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-piperidin-4-il]-propiloxi}-quinazolina

(6)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-[3-(3-oxo-perhidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)-propiloxi]-quinazolina

(7)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-[3-(1-oxo-perhidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)-propiloxi]-quinazolina

(8)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-[3-(2-oxa-3-oxo-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-propiloxi]-quinazolina

(9)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-[3-(3-oxa-2-oxo-9-aza-espiro[5.5]undecan-9-il)-propiloxi]-quinazolina

(10)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclopropilmetoxi-6-[3-(3-oxa-2-oxo-9-aza-espiro[5.5]undecan-9-il)-propiloxi]-quinazolina

(11)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-[2-(3-oxa-2-oxo-9-aza-espiro[5.5]undecan-9-il)-etoxi]-quinazolina

(12)* 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-7-metoxi-6-[2-(3-oxa-2-oxo-9-aza-espiro[5.5]undecan-9-il)-etoxi]-quinazolina

(13)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-[3-(1,4-dioxa-2-oxo-9-aza-espiro[5.5]undecan-9-il)-propiloxi]-quinazolina

(14)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-[3-(4-metil-1-oxa-2-oxo-4,9-diaza-espiro[5.5]undecan-9-il)-propiloxi]-quinazolina

(15)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclopropilmetoxi-6-[3-(4-metil-1-oxa-2-oxo-4,9-diaza-espiro[5.5]undecan-9-il)-propiloxi]-quinazolina

(16)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclopropilmetoxi-6-[2-(4-metil-1-oxa-2-oxo-4,9-diaza-espiro[5.5]undecan-9-il)-etoxi]-quinazolina

(17) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-{3-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-propiloxi}-quinazolina

(18)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-quinazolina

ES 2 296 812 T3

- (19) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-{3-[4-(6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-propiloxi}-quinazolina
- 5 (20) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclopropilmetoxi-6-{3-[4-(6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-propiloxi}-quinazolina
- (21) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-(3-{4-[(6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)metil]-piperidin-1-il}-propiloxi)-quinazolina
- 10 (22)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-(3-{4-[(2-oxo-tetrahidrofuran-3-il)sulfanil]-piperidin-1-il}-propiloxi)-quinazolina
- (23)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-[3-(6-metoximetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-quinazolina
- 15 (24)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-{3-[6-(2-metoxi-etil)-2-oxo-morfolin-4-il]-propiloxi}-quinazolina
- (25)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-[3-(1,9-dioxa-2-oxo-4-aza-espiro[5.5]-undecan-4-il)-propiloxi]-quinazolina
- 20 (26)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-(3-{4-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-piperazin-1-il}-propiloxi)-quinazolina
- 25 (27)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-(3-{4-[(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)metil]-piperazin-1-il}-propiloxi)-quinazolina
- (28)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-(3-{4-[(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il}-propiloxi)-quinazolina
- 30 (29)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-(3-{4-{2-[(2-oxo-tetrahidrofuran-3-il)sulfanil]-etil}-piperazin-1-il}-propiloxi)-quinazolina
- (30)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-{3-[1-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-piperidin-4-il]-propiloxi}-quinazolina
- 35 (31)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(3-oxo-perhidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)-propiloxi]-quinazolina
- 40 (32)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(1-oxo-perhidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)-propiloxi]-quinazolina
- (33)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(2-oxa-3-oxo-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-propiloxi]-quinazolina
- 45 (34)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(3-oxa-2-oxo-9-aza-espiro[5.5]-undecan-9-il)-propiloxi]-quinazolina
- (35)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-[3-(3-oxa-2-oxo-9-aza-espiro[5.5]undecan-9-il)-propiloxi]-quinazolina
- 50 (36)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-[2-(3-oxa-2-oxo-9-aza-espiro[5.5]-undecan-9-il)-etoxi]-quinazolina
- 55 (37)* 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-metoxi-7-[2-(3-oxa-2-oxo-9-aza-espiro[5.5]undecan-9-il)-etoxi]-quinazolina
- (38)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(1,4-dioxa-2-oxo-9-aza-espiro[5.5]-undecan-9-il)-propiloxi]-quinazolina
- 60 (39)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-oxa-2-oxo-4,9-diaza-espiro[5.5]undecan-9-il)-propiloxi]-quinazolina
- (40)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-[3-(4-metil-1-oxa-2-oxo-4,9-diaza-espiro[5.5]undecan-9-il)-propiloxi]-quinazolina
- 65 (41)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-[2-(4-metil-1-oxa-2-oxo-4,9-diaza-espiro[5.5]undecan-9-il)-etoxi]-quinazolina

ES 2 296 812 T3

(42)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-{3-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-propiloxi}-quinazolina

5 (43)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-quinazolina

(44)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-{3-[4-(6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-propiloxi}-quinazolina

10 (45)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-{3-[4-(6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-propiloxi}-quinazolina

(46)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-(3-{4-[(6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)metil]-piperidin-1-il}-propiloxi)-quinazolina

15 (47)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-(3-{4-[(2-oxo-tetrahidrofuran-3-il)sulfanil]-piperidin-1-il}-propiloxi)-quinazolina

20 (48)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(6-metoximetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-quinazolina

(49)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-{3-[6-(2-metoxi-etil)-2-oxo-morfolin-4-il]-propiloxi}-quinazolina

25 (50)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(1,9-dioxa-2-oxo-4-aza-espiro[5.5]undecan-4-il)-propiloxi]-quinazolina

(51) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-quinazolina

30 (52) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(tetrahidropiran-4-iloxi)-6-{4-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-butiloxi}-quinazolina

35 (53) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-quinazolina

(54) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-quinazolina

40 (55)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-quinazolina

(56)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-{4-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-butiloxi}-quinazolina

45 (57)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-7-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-quinazolina

50 (58)* 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-7-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-quinazolina

Ejemplo 7

55 *Grageas con 75 mg de sustancia activa*

1 núcleo de gragea contiene:

60	sustancia activa	75,0 mg
	fosfato de calcio	93,0 mg
	almidón de maíz	35,5 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	15,0 mg
65	estearato de magnesio	1,5 mg
		<hr/> 230,0 mg

ES 2 296 812 T3

Preparación

La sustancia activa se mezcla con fosfato de calcio, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y la mitad de la cantidad indicada de estearato de magnesio. En una máquina para hacer tabletas se producen comprimidos con un diámetro de aproximadamente 13 mm, éstos se trituran en una máquina adecuada a través de un tamiz con una anchura de malla de 1,5 mm y se mezclan con la cantidad restante de estearato de magnesio. Este granulado se prensa en una máquina para hacer tabletas para dar tabletas con la forma deseada.

Peso del núcleo: 230 mg
troquel: 9 mm, abombado

Los núcleos de gragea, así producidos, se revisten con una película que en esencia consiste en hidroxipropilmetilcelulosa. Las grageas con película acabadas se pulen con cera de abejas.

Peso de la gragea: 245 mg.

Ejemplo 8

Tabletas con 100 mg de sustancia activa

Composición

1 tableta contiene:

sustancia activa	100,0 mg
lactosa	80,0 mg
almidón de maíz	34,0 mg
polivinilpirrolidona	4,0 mg
estearato de magnesio	2,0 mg
	<u>220,0 mg</u>

Procedimiento de preparación

Se mezclan sustancia activa, lactosa y almidón y se humedecen uniformemente con una solución acuosa de la polivinilpirrolidona. Después del tamizado de la masa húmeda (anchura de malla, 2,0 mm) y del secado en la estufa de secado con soleras a 50°C, se tamiza de nuevo (anchura de malla, 1,5 mm) y se aporta por mezcladura el agente lubricante. La mezcla lista para el prensado se elabora para formar tabletas.

Peso de la tableta: 220 mg
diámetro: 10 mm, biplana, con facetas por ambas caras y entalladura de división en una cara.

Ejemplo 9

Tabletas con 150 mg de sustancia activa

Composición

1 tableta contiene:

sustancia activa	150,0 mg
lactosa pulverizada	89,0 mg
almidón de maíz	40,0 mg
ácido silícico coloidal	10,0 mg
polivinilpirrolidona	10,0 mg
estearato de magnesio	1,0 mg
	<u>300,0 mg</u>

Preparación

La sustancia activa mezclada con lactosa, almidón de maíz y ácido silícico se humedece con una solución acuosa al 20% de la polivinilpirrolidona y se bate a través de un tamiz con una anchura de malla de 1,5 mm.

ES 2 296 812 T3

El granulado secado a 45°C se tritura de nuevo a través del mismo tamiz y se mezcla con la cantidad indicada de estearato de magnesio. A partir de la mezcla se prensan tabletas.

Peso de la tableta: 300 mg
troquel: 10 mm, plano

Ejemplo 10

Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de sustancia activa

1 cápsula contiene:

sustancia activa	150,0 mg
almidón de maíz, secado	aprox. 180,0 mg
lactosa pulverizada	aprox. 87,0 mg
estearato de magnesio	3,0 mg
	aprox. <u>420,0 mg</u>

Preparación

La sustancia activa se mezcla con las sustancias coadyuvantes, se hace pasar a través de un tamiz con una anchura de malla de 0,75 mm y se mezcla homogéneamente en un aparato adecuado.

La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

Relleno de la cápsula: aprox. 320 mg

envoltura de la cápsula: cápsula de gelatina dura de tamaño 1.

Ejemplo 11

Supositorios con 150 mg de sustancia activa

1 supositorio contiene:

sustancia activa	150,0 mg
polietilenglicol 1500	550,0 mg
polietilenglicol 6000	460,0 mg
monoestearato de polioxietilen-sorbitán	840,0 mg
	<u>2000,0 mg</u>

Preparación

Después de la fundición de la masa de supositorios, la sustancia activa se distribuye en ella homogéneamente y la masa fundida se vierte en moldes previamente enfriados.

Ejemplo 12

Suspensión con 50 mg de sustancia activa

100 ml de suspensión contienen:

sustancia activa	1,00 g
carboximetilcelulosa-sal Na	0,10 g
éster metílico de ácido p-hidroxibenzoico	0,05 g
éster propílico de ácido p-hidroxibenzoico	0,01 g
sacarosa	10,00 g
glicerol	5,00 g

ES 2 296 812 T3

(Continuación)

5	solución de sorbitol, al 70%	20,00 g
	aroma	0,30 g
	agua destilada	hasta 100 ml

Preparación

10 El agua destilada se calienta hasta 70°C. En ella se disuelven, con agitación, éster metílico y éster propílico de ácido p-hidroxibenzoico, así como glicerol y carboximetilcelulosa-sal sódica. Se enfría hasta la temperatura ambiente y, con agitación, se añade y dispersa homogéneamente la sustancia activa. Después de la adición y la disolución del azúcar, de la solución de sorbitol y del aroma, la suspensión se evacua con agitación para la desaireación.

15 5 ml de suspensión contienen 50 mg de sustancia activa.

Ejemplo 13

20 *Ampollas con 10 mg de sustancia activa*

Composición

25	sustancia activa	10,0 mg
	ácido clorhídrico 0,01 N c.s.	
	agua bidestilada	hasta 2,0 ml

Preparación

30 La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se isotoniza con sal de cocina, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 2 ml.

Ejemplo 14

35 *Ampollas con 50 mg de sustancia activa*

Composición

40	sustancia activa	50,0 mg
	ácido clorhídrico 0,01 N c.s.	
	agua bidestilada	hasta 10,0 ml

Preparación

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se isotoniza con sal de cocina, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 10 ml.

Ejemplo 15

Cápsulas para la inhalación de polvo con 5 mg de sustancia activa

55 1 cápsula contiene:

60	sustancia activa	5,0 mg
	lactosa para fines de inhalación	15,0 mg
		<u>20,0 mg</u>

Preparación

65 La sustancia activa se mezcla con lactosa para fines de inhalación. La mezcla se introduce en cápsulas en una máquina para formar cápsulas (peso de la cápsula vacía, aprox. 50 mg).

ES 2 296 812 T3

Peso de la cápsula: 70,0 mg

tamaño de la cápsula: 3

5

Ejemplo 16

Solución para inhalación para nebulizadores manuales con 2,5 mg de sustancia activa

10

1 carrera contiene:

sustancia activa 2,500 mg

cloruro de benzalconio 0,001 mg

15

ácido clorhídrico 1N c.s.

etanol/agua (50/50) hasta 15,000 mg

Preparación

20

La sustancia activa y el cloruro de benzalconio se disuelven en etanol/agua (50/50). El valor del pH de la solución se ajusta con ácido clorhídrico 1 N. La solución ajustada se filtra y se incorpora en recipientes (cartuchos) adecuados para nebulizadores manuales.

25

Masa de relleno del recipiente: 4,5 g.

30

35

40

45

50

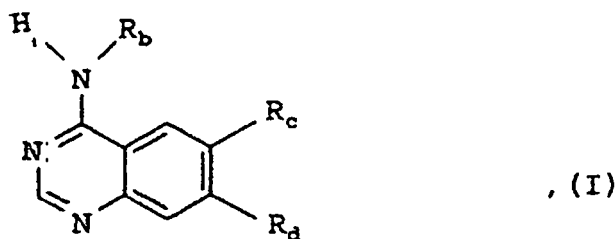
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Heterociclos bicíclicos de la fórmula general



en la que

R_b significa un grupo 1-feniletilo, 3-metilfenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo ó 3-cloro-4-fluorofenilo,

R_c significa un grupo -A-B, en el que

A representa un grupo $-OCH_2CH_2$, $-OCH_2CH_2CH_2$ u $-OCH_2CH_2CH_2CH_2$, estando la parte de alquileo enlazada en cada caso con el radical B, y

B significa un grupo piperidino que en la posición 4 está sustituido con un grupo 2-oxo-morfolino ó 2-oxo-morfolinometilo, pudiendo estar sustituida la parte de 2-oxo-morfolino en cada caso con uno o dos grupos metilo,

y R_d significa un grupo metoxi, ciclopropilmetoxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, tetrahidrofuranilmetoxi o tetrahidropiranilmetoxi,

sus tautómeros, estereoisómeros y sus sales.

2. Los siguientes compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1:

(1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperazin-1-il]-etoxi}-7-(*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,

(2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-7-metoxi-quinazolina,

(3) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-{3-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-propiloxi}-quinazolina,

(4) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-{3-[4-(6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-propiloxi}-quinazolina,

(5) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclopropilmetoxi-6-{3-[4-(6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-propiloxi}-quinazolina,

(6) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metoxi-6-(3-{4-[(6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)metil]-piperidin-1-il}-propiloxi)-quinazolina,

(7) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-quinazolina,

(8) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(tetrahidropiran-4-iloxi)-6-{4-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-butiloxi}-quinazolina,

(9) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-quinazolina y

(10) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-quinazolina,

sus tautómeros, estereoisómeros y sus sales.

3. Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 ó 2 con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

ES 2 296 812 T3

4. Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 ó 2 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 3, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

5 5. Uso de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento que es adecuado para el tratamiento de tumores benignos o malignos, para la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmones, para el tratamiento de pólipos, de enfermedades del tracto gastrointestinal, de los conductos biliares y la vesícula biliar, así como de los riñones y la piel.

10 6. Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque, por vía no química, un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3 se incorpora en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65