



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 289 791**

(51) Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **98939756 .7**
(86) Fecha de presentación : **19.08.1998**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1005470**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2000**

(54) Título: **Derivados de oxindolilquinazolina como inhibidores de la angiogénesis.**

(30) Prioridad: **22.08.1997 EP 97401974**
22.08.1997 EP 97401973
22.08.1997 EP 97401972

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

(73) Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

(72) Inventor/es: **Hennequin, Laurent, François, André;**
Ple, Patrick;
Lohmann, Jean-Jacques, Marcel y
Thomas, Andrew, Peter

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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 oxindolilquinazolina como inhibidores de la angiogénesis.

La presente invención se refiere a derivados de oxindoles heteroaromáticos, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen como ingrediente activo, a métodos para el tratamiento de estados mórbidos asociados con angiogénesis y/o con aumento de la permeabilidad vascular, a su uso como medicamentos y a su uso en la fabricación de medicamentos para uso en la producción de efectos antiangiogénicos y/o que reduzcan la permeabilidad vascular en animales de sangre caliente, tales como los seres humanos.

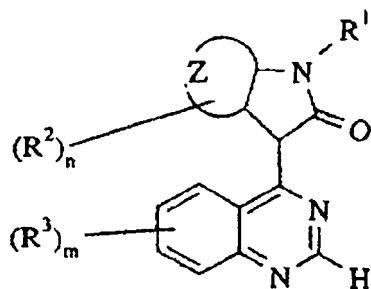
La angiogénesis normal desempeña un papel importante en una variedad de procesos que incluyen el desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas y varios componentes de la función reproductora femenina. La angiogénesis indeseable o patológica se ha asociado con enfermedades que incluyen retinopatía diabética, psoriasis, cáncer, artritis reumatoide, ateroma, sarcoma de Kaposi y hemangioma (Fan *et al.*, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16:57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1:27-31). Se piensa que la alteración de la permeabilidad vascular desempeña un papel en procesos fisiológicos tanto normales como patológicos (Cullinan-Bove *et al.*, 1993, Endocrinology 133:829-837; Senger *et al.*, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12:303-324). Se han identificado varios polipéptidos con actividad promotora *in vitro* del crecimiento de células endoteliales, incluyendo factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos (aFGF y bFGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). En virtud de la expresión restringida de sus receptores, la actividad de factor de crecimiento de VEGF, en contraste con la de los FGF, es relativamente específica para células endoteliales. Pruebas recientes indican que el VEGF es un estimulador importante de la angiogénesis tanto normal como patológica (Jakeman *et al.*, 1993, Endocrinology, 133:848-859, Kolch *et al.*, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36:139-155) y de la permeabilidad vascular (Connolly *et al.*, 1989, J. Biol. Chem. 264:20017-20024). El antagonismo de la acción del VEGF, mediante secuestro del VEGF con un anticuerpo, puede dar como resultado la inhibición del crecimiento de tumores (Kim *et al.*, 1993, Nature 362:841-844). El FGF básico (bFGF) es un potente estimulador de la angiogénesis (por ejemplo, Hayek *et al.*, 1987, Biochem. Biophys. Res. Commun. 147:876-880), y se han encontrado niveles elevados de FGF en el suero (Fujimoto *et al.*, 1991, Biochem. Biophys. Res. Commun. 180:386-392) y en la orina (Nguyen *et al.*, 1993, J. Natl. Cancer Inst. 85:241-242) de pacientes con cáncer.

Las tirosina quinasas receptoras (RTK) son importantes en la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de las células. Estas moléculas transmembránicas consisten característicamente en un dominio extracelular de unión a ligando conectado, a través de un segmento en la membrana plasmática, a un dominio de tirosina quinasa intracelular. La unión del ligando al receptor da como resultado la estimulación de la actividad de tirosina quinasa asociada al receptor, lo que conduce a la fosforilación de restos de tirosina tanto en las moléculas del receptor como en otras moléculas intracelulares. Estos cambios en la fosforilación de la tirosina inician una cascada de señalización que conduce a una variedad de respuestas celulares. Hasta la fecha, se han identificado al menos diecinueve subfamilias de RTK distintas, definidas mediante homología de secuencias de aminoácidos. Una de estas subfamilias está comprendida actualmente por el receptor de tirosina quinasa de tipo fms, Flt o Ftl1, el receptor que contiene un dominio de inserto de quinasa, KDR (también denominado como Flk-1), y otro receptor de tirosina quinasa de tipo fms, Flt4. Dos de estas RTK relacionadas, Flt y KDR, han mostrado que se unen a VEGF con afinidad elevada (De Vries *et al.*, 1992, Science 255:989-991; Terman *et al.*, 1992, Biochem. Biophys. Res. Commun. 192, 187:1579-1586). La unión de VEGF a estos receptores expresados en células heterólogas se ha asociado con cambios en el estado de la fosforilación de la tirosina de proteínas celulares y flujos de calcio.

Se han descrito algunos compuestos de quinazolina como inhibidores de tirosina quinasas. La Solicitud de Patente Internacional número WO 95/23141 describe un grupo de derivados quinazolinicos 4-heterocicilil-sustituidos, útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, particularmente cáncer, y la Solicitud de Patente Internacional número WO 95/15758 describe un grupo de compuestos de aril- y heteroaril-quinazolinas que inhiben la tirosina quinasa receptora del factor 1 estimulador de colonias.

La presente invención está basada en el descubrimiento de compuestos que inhiben sorprendentemente los efectos de VEGF y FGF, propiedades valiosas en el tratamiento de enfermedades asociadas con angiogénesis y/o a aumento de permeabilidad vascular, tales como cáncer, diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda, y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos. Los compuestos de la presente invención poseen una potencia frente a tirosina quinasa receptora de VEGF y frente a tirosina quinasa receptora de FGF R1 mayor que frente a la tirosina quinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico (EGF). Además, los compuestos de la presente invención poseen una potencia frente a tirosina quinasa receptora de VEGF y frente a tirosina quinasa receptora de FGF R1 sustancialmente mayor que frente a la tirosina quinasa receptora de EGF. Los compuestos de la invención que se han ensayado poseen actividad frente a tirosina quinasa receptora de VEGF y frente a tirosina quinasa receptora de FGF R1, de forma que se pueden usar en una cantidad suficiente para inhibir la tirosina quinasa receptora de VEGF y la tirosina quinasa receptora de FGF R1, mientras que no demuestran actividad significativa alguna frente a la tirosina quinasa receptora de EGF. Los compuestos de la presente invención poseen generalmente una potencia frente a la tirosina quinasa receptora de VEGF mayor que frente a la tirosina quinasa receptora de FGF R1. Se cree que los compuestos tanto con actividad frente a tirosina quinasa receptora de VEGF como con actividad frente a tirosina quinasa receptora de FGF R1 son particularmente valiosos en el tratamiento de enfermedades asociadas con angiogénesis y/o a aumento de la permeabilidad vascular.

Según un aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de la fórmula I:



(I)

[en la que:

el anillo Z es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, con la condición de que el grupo en la posición 4 del anillo de quinazolina no sea un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de 4,5,7-triazaoxindol-3-ilo y 4,6,7-triazaoxindol-3-ilo;

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-metilo, di(alcoxi C₁₋₄)metilo o alcanoilo C₁₋₄;

R² representa hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alcanoil C₁₋₃-oxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciano, amino, nitro, alcanoilo C₂₋₄, alcanoil C₁₋₄-amino, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-tio, alquil C₁₋₄-sulfinilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, carbamoilo, N-alquil C₁₋₄-carbamoilo, N,N-di(alquil C₁₋₄)carbamoilo, aminosulfonilo, N-alquil C₁₋₄-aminosulfonilo, N,N-di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo o alquil C₁₋₄-sulfonilamino; o R² se selecciona de uno de los cuatro grupos siguientes:

- 1) R⁴X¹, en el que X¹ representa un enlace directo, -O-, -NR⁵-, alquilo C₁₋₃, alcanoilo C₂₋₄, -CONR⁶R⁷-, -SO₂NR⁸R⁹- o -SO₂R¹⁰- (en los que R⁵, R⁶ y R⁸ representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₂, y R⁷, R⁹ y R¹⁰ representan, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₄, y en el que R⁴ está enlazado a R⁷, R⁹ o R¹⁰), y R⁴ representa fenilo o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo heterocíclico el cual puede estar saturado o insaturado, y grupo fenilo o heterocíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alcanoil C₁₋₃-oxi, trifluorometilo, ciano, amino, nitro y alcoxi C₁₋₄-carbonilo;
- 2) X²-alquil C₂₋₄-X³-alquilo C₁₋₃ (en el que X² es -O- o -NR¹¹- (en el que R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃), y X³ es -O-, -NR¹²-, -S-, -SO- o -SO₂- (en el que R¹² es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃);
- 3) alquil C₁₋₂-X⁴-alquil C₂₋₃-X⁵-alquilo C₁₋₃ (en el que X⁴ y X⁵, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -NR¹³- (en el que R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃); y
- 4) alquil C₁₋₃-X⁶-alquilo C₁₋₃ (en el que X⁶ es -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -NR¹⁴- (en el que R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃);

n es un número entero de 0 a 3 cuando Z es un anillo heterocíclico de 6 miembros, y n es un número entero de 0 a 2 cuando Z es un anillo heterocíclico de 5 miembros;

m es un número entero de 0 a 4; y

R³ representa hidroxilo, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo C₁₋₃, ciano, amino o R¹⁵X⁷ (en el que X⁷ representa un enlace directo, -O-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁶CO-, -CONR¹⁷-, -SO₂NR¹⁸-, -NR¹⁹SO₂- o -NR²⁰- (en los que R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃), y R¹⁵ se selecciona de uno de los diecisiete grupos siguientes:

- 1) hidrógeno o alquilo C₁₋₅, que puede estar no sustituido o que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro y amino;
- 2) alquil C₁₋₅-X⁸COR²¹ (en el que X⁸ representa -O- o -NR²²- (en el que R²² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃), y R²¹ representa alquilo C₁₋₃, -NR²³R²⁴- o -OR²⁵- (en los que R²³, R²⁴ y

ES 2 289 791 T3

R^{25} , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-3}));

- 3) alquil C_{1-5} - X^9R^{26} (en el que X^9 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OCO-, -NR²⁷CO-, -CONR²⁸-, -SO₂NR²⁹-, -NR³⁰SO₂- o -NR³¹- (en los que R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} y R^{31} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3}), y R^{26} representa hidrógeno, alquilo C_{1-3} , ciclopentilo, ciclohexilo o un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo alquilo C_{1-3} el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y alcoxi C_{1-4} , y grupo cíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4});
- 4) alquil C_{1-5} - X^{10} -alquil C_{1-5} - $X^{11}R^{32}$ (en el que X^{10} y X^{11} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³³CO-, -CONR³⁴-, -SO₂NR³⁵-, -NR³⁶SO₂- o -NR³⁷- (en los que R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} y R^{37} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-3}), y R^{32} representa hidrógeno o alquilo C_{1-3});
- 5) R^{38} (en el que R^{38} es un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo heterocíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4});
- 6) alquil C_{1-5} - R^{38} (en el que R^{38} es como se define aquí anteriormente);
- 7) alquenil C_{2-5} - R^{38} (en el que R^{38} es como se define aquí anteriormente);
- 8) alquínil C_{2-5} - R^{38} (en el que R^{38} es como se define aquí anteriormente);
- 9) R^{39} (en el que R^{39} representa un grupo piridona, un grupo fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, grupo piridona, fenilo o heterocíclico el cual puede llevar hasta 5 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amino, hidroxialcoxi C_{1-4} , carboxi, trifluorometilo, ciano, -CONR⁴⁰R⁴¹ y -NR⁴²COR⁴³- (en los que R^{40} , R^{41} , R^{42} y R^{43} , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-3}));
- 10) alquil C_{1-5} - R^{39} (en el que R^{39} es como se define aquí anteriormente);
- 11) alquenil C_{2-5} - R^{39} (en el que R^{39} es como se define aquí anteriormente);
- 12) alquínil C_{2-5} - R^{39} (en el que R^{39} es como se define aquí anteriormente);
- 13) alquil C_{1-5} - $X^{12}R^{39}$ (en el que X^{12} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁴CO-, -CONR⁴⁵-, -SO₂NR⁴⁶-, -NR⁴⁷SO₂- o -NR⁴⁸- (en los que R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} y R^{48} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-3}), y R^{39} es como se define aquí anteriormente);
- 14) alquenil C_{2-5} - $X^{13}R^{39}$ (en el que X^{13} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁹CO-, -CONR⁵⁰-, -SO₂NR⁵¹-, -NR⁵²SO₂- o -NR⁵³- (en los que R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} y R^{53} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-3}), y R^{39} es como se define aquí anteriormente);
- 15) alquínil C_{2-5} - $X^{14}R^{39}$ (en el que X^{14} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵⁴CO-, -CONR⁵⁵-, -SO₂NR⁵⁶-, -NR⁵⁷SO₂- o -NR⁵⁸- (en los que R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} y R^{58} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-3}), y R^{39} es como se define aquí anteriormente);
- 16) alquil C_{1-3} - X^{15} -alquil C_{1-3} - R^{39} (en el que X^{15} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵⁹CO-, -CONR⁶⁰-, -SO₂NR⁶¹-, -NR⁶²SO₂- o -NR⁶³- (en los que R^{59} , R^{60} , R^{61} , R^{62} y R^{63} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-3}), y R^{39} es como se define aquí anteriormente);
- 17) alquil C_{1-3} - X^{15} -alquil C_{1-3} - R^{38} (en el que X^{15} y R^{38} son como se definen aquí anteriormente)); y sales de los mismos.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de la fórmula I en la que:

R^1 , R^2 , R^3 , m y n son como se definen aquí anteriormente; y

el anillo Z es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno, con la condición de que el grupo en la posición 4 del anillo de quinazolina no sea un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de 4,5,7-triazaoxindol-3-ilo y 4,6,7-triazaoxindol-3-ilo;

y sales de los mismos.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de la fórmula I en la que:

R^1 , R^2 , R^3 , m y n son como se definen aquí anteriormente; y

5 el anillo Z es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno;

con la condición de que cuando R^2 es un grupo R^4X^1 , X^1 no sea alcanoilo C_{2-4} o $-SO_2R^{10}$, y R^4 no sea fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

10 y sales de los mismos.

Ventajosamente, el anillo Z es un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno, con la condición de que el grupo en la posición 4 del anillo de quinazolina no sea un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de 4,5,7-triazaoxindol-3-ilo y 4,6,7-triazaoxindol-3-ilo, o Z es un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.

Preferiblemente, Z es un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno, con la condición de que el grupo en la posición 4 del anillo de quinazolina no sea un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de 4,5,7-triazaoxindol-3-ilo y 4,6,7-triazaoxindol-3-ilo.

20 Más preferiblemente, Z es un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno.

En un aspecto particular de la presente invención, Z es un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, de forma que el sustituyente en la posición 4 del anillo de quinazolina se seleccione de los grupos 7-azaoxindol-3-ilo y 5,7-diazaoxindol-3-ilo, grupo el cual tiene $(R^2)_n$ como se define aquí anteriormente.

Convenientemente, R^2 representa hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciano, nitro, alcanoilo C_{2-3} , alcanoil C_{1-3} -amino, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, alquil C_{1-3} -tio, alquil C_{1-3} -sulfinilo, alquil C_{1-3} -sulfonilo, carbamoilo, N-alquil C_{1-3} -carbamoilo, N,N-di(alquil C_{1-3})carbamoilo, aminosulfonilo, N-alquil C_{1-3} -aminosulfonilo, N,N-di(alquil C_{1-3})-aminosulfonilo o alquil C_{1-3} -sulfonilamino, o R^2 se selecciona de uno de los cuatro grupos siguientes:

1) R^4X^1 , en el que X^1 representa -O-, $-NR^5$ -, alquilo C_{1-3} , $-CONR^6R^7$ - o $-SO_2NR^8R^9$ - (en los que R^5 , R^6 y R^8 representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-2} , y R^7 y R^9 representan, cada uno independientemente, alquilo C_{1-3} , y en el que R^4 está enlazado a R^7 o R^9), y R^4 representa un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S, y N, grupo heterocíclico el cual puede estar saturado o insaturado, y grupo heterocíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alcanoil C_{1-3} -oxi, trifluorometilo, ciano, amino, nitro y alcoxi C_{1-4} -carbonilo, y grupo heterocíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes oxo en un heteroátomo de nitrógeno anular o de azufre anular;

2) X^2 -alquil C_{2-4} - X^3 -alquilo C_{1-3} (en el que X^2 es -O- o $-NR^{11}$ - (en el que R^{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} -etilo), y X^3 es -O-, $-NR^{12}$ - o $-SO_2$ - (en el que R^{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} -etilo));

3) alquil C_{1-2} - X^4 -alquil C_{2-3} - X^5 -alquilo C_{1-3} (en el que X^4 y X^5 , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno -O-, $-NR^{13}$ - o $-SO_2$ - (en el que R^{13} es hidrógeno, alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} -etilo); y

4) alquil C_{1-3} - X^6 -alquilo C_{1-3} (en el que X^6 es -O-, $-NR^{14}$ - o $-SO_2$ - (en el que R^{14} es hidrógeno, alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} -etilo).

50 Ventajosamente, R^2 representa hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciano, nitro, alcanoilo C_{2-3} , alcanoil C_{1-3} -amino, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, alquil C_{1-3} -tio, alquil C_{1-3} -sulfinilo, alquil C_{1-3} -sulfonilo, carbamoilo, N-alquil C_{1-3} -carbamoilo, N,N-di(alquil C_{1-3})carbamoilo, aminosulfonilo, N-alquil C_{1-3} -aminosulfonilo, N,N-di(alquil C_{1-3})-aminosulfonilo o alquil C_{1-3} -sulfonilamino; o R^2 se selecciona de uno de los cuatro grupos siguientes:

1) R^4X^1 , en el que X^1 representa -O-, $-NR^5$ -, alquilo C_{1-3} , $-CONR^6R^7$ - o $-SO_2NR^8R^9$ - (en los que R^5 , R^6 y R^8 representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-2} , y R^7 y R^9 representan, cada uno independientemente, alquilo C_{1-3} , y en el que R^4 está enlazado a R^7 o R^9), y R^4 representa un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S, y N, grupo heterocíclico el cual puede estar saturado o insaturado y grupo heterocíclico el cual puede tener dos sustituyentes oxo en un heteroátomo de nitrógeno anular o de azufre anular;

2) X^2 -alquil C_{2-4} - X^3 -alquilo C_{1-3} (en el que X^2 es -O- o $-NR^{11}$ - (en el que R^{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-2}), y X^3 es -O-, $-NR^{12}$ - o $-SO_2$ - (en el que R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-2});

3) alquil C_{1-2} - X^4 -alquil C_{2-3} - X^5 -alquilo C_{1-3} (en el que X^4 y X^5 , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno $-NR^{13}$ - o $-SO_2$ - (en el que R^{13} es hidrógeno o alquilo C_{1-2}); y

ES 2 289 791 T3

4) alquil C₁₋₃-X⁶-alquilo C₁₋₃ (en el que X⁶ es -O-, -NR¹⁴- o -SO₂- (en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₂).

Preferiblemente, R² representa halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciano, nitro, alcanoil C₁₋₃-amino, alquil C₁₋₃-sulfonilo, carbamoilo, N-alquil C₁₋₃-carbamoilo, N,N-di(alquil C₁₋₃)carbamoilo, aminosulfonilo, N-alquil C₁₋₃-aminosulfonilo, N,N-di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilo o alquil C₁₋₃-sulfonilamino; o R² se selecciona de uno de los cuatro grupos siguientes:

1) R⁴X¹, en el que X¹ representa -O-, -NR⁵-, alquilo C₁₋₃, -CONR⁶R⁷- o -SO₂NR⁸R⁹- (en los que R⁵, R⁶ y R⁸ representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₂, y R⁷ y R⁹ representan, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₃, y en el que R⁴ está enlazado a R⁷ o R⁹), y R⁴ representa un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo heterocíclico el cual puede tener dos sustituyentes oxo en un heteroátomo de azufre anular;

2) X²-alquil C₂₋₄-X³-alquilo C₁₋₃ (en el que X² es -O- o -NR¹¹- (en el que R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₂), y X³ es -O-, -NR¹²- o -SO₂- (en el que R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₂);

3) alquil C₁₋₂-X⁴-alquil C₂₋₃-X⁵-alquilo C₁₋₃ (en el que X⁴ y X⁵, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno -NR¹³- o -SO₂- (en el que R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₂); y

4) alquil C₁₋₃-X⁶-alquilo C₁₋₃ (en el que X⁶ es -O-, -NR¹⁴- o -SO₂- (en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₂).

Más preferiblemente, R² representa halógeno, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciano, nitro, alcanoil C₁₋₃-amino, alquil C₁₋₃-sulfonilo, carbamoilo, N-alquil C₁₋₃-carbamoilo, N,N-di(alquil C₁₋₃)carbamoilo, aminosulfonilo, N-alquil C₁₋₃-aminosulfonilo, N,N-di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilo o alquil C₁₋₃-sulfonilamino; o R² se selecciona de uno de los cuatro grupos siguientes:

1) R⁴X¹, en el que X¹ representa -O-, -NR⁵-, alquilo C₁₋₃, -CONR⁶R⁷- o -SO₂NR⁸R⁹- (en los que R⁵, R⁶ y R⁸ representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₂, y R⁷ y R⁹ representan, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₃, y en el que R⁴ está enlazado a R⁷ o R⁹), y R⁴ representa un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo heterocíclico el cual puede tener dos sustituyentes oxo en un heteroátomo de azufre anular;

2) X²-alquil C₂₋₃-X³-etilo (en el que X² es -O- o -NR¹¹- (en el que R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₂), y X³ es -O-, -NR¹²- o -SO₂- (en el que R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₂);

3) alquil C₁₋₂-X⁴-alquil C₂₋₃-X⁵-metilo (en el que X⁴ y X⁵, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno -NR¹³- o -SO₂- (en el que R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₂); y

4) alquil C₁₋₂-X⁶-alquilo C₁₋₂ (en el que X⁶ es -O-, -NR¹⁴- o -SO₂- (en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₂).

Especialmente, R² representa halógeno, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciano, nitro, alcanoil C₁₋₃-amino, alquil C₁₋₃-sulfonilo, carbamoilo, N-alquil C₁₋₃-carbamoilo, N,N-di(alquil C₁₋₃)carbamoilo, aminosulfonilo, N-alquil C₁₋₃-aminosulfonilo, N,N-di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilo o alquil C₁₋₃-sulfonilamino.

Más especialmente, R² representa halógeno, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciano, nitro, alquil C₁₋₃-sulfonilo, carbamoilo, N-alquil C₁₋₃-carbamoilo, N,N-di(alquil C₁₋₃)carbamoilo, aminosulfonilo, N-alquil C₁₋₃-aminosulfonilo o N,N-di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilo.

En un aspecto particular de la presente invención, cuando Z es un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno, con la condición de que el grupo en la posición 4 del anillo de quinazolina no sea un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de 4,5,7-triazaoxindol-3-ilo y 4,6,7-triazaoxindol-3-ilo, R² no está unido a la posición 4 del anillo oxindólico heteroaromático, salvo si R² es fluoro.

En un aspecto particular adicional de la presente invención, cuando Z es un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno, con la condición de el grupo en la posición 4 del anillo de quinazolina no sea un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de 4,5,7-triazaoxindol-3-ilo y 4,6,7-triazaoxindol-3-ilo, R² está unido a las posiciones 5 y/o 6 del anillo oxindólico heteroaromático, pero si R² es fluoro puede estar unido a la posición o posiciones 4, 5, 6 ó 7 del anillo oxindólico heteroaromático.

En otro aspecto particular de la presente invención, cuando Z es un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, R² está unido a las posiciones 5 y/o 6 del anillo oxindólico heteroaromático, pero si R² es fluoro puede estar unido a la posición o posiciones 4, 5, 6 ó 7 del anillo oxindólico heteroaromático.

Preferiblemente, n es un número entero de 0 a 2.

Preferiblemente, R¹ representa hidrógeno, alcoxi C₁₋₄-metilo, di(alcoxi C₁₋₄)metilo o alcanoil C₁₋₄, especialmente hidrógeno.

ES 2 289 791 T3

Preferiblemente, m es un número entero de 0 a 2, más preferiblemente 1 a 2.

Ventajosamente, X^7 representa -O-, -S-, -NR¹⁶CO-, -NR¹⁹SO₂- o -NR²⁰- (en los que R¹⁶, R¹⁹ y R²⁰ representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₂ o alcoxi C₁₋₂-etilo).

Preferiblemente, X^7 representa -O-, -S-, -NR¹⁶CO-, -NR¹⁹SO₂- (en los que R¹⁶ y R¹⁹ representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₂), o NH.

Más preferiblemente, X^7 representa -O-, -S-, -NR¹⁶CO- (en el que R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₂), o NH.

Particularmente, X^7 representa -O- o -NR¹⁶CO- (en el que R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₂), más particularmente -O- o -NHCO-, especialmente -O-.

Ventajosamente, X^8 representa -O- o -NR²²- (en el que R²² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₂-etilo).

Ventajosamente, X^9 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²⁷CO-, -NR³⁰SO₂- o -NR³¹- (en los que R²⁷, R³⁰ y R³¹ representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₂ o alcoxi C₁₋₂-etilo).

Preferiblemente, X^9 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -NR³¹- (en el que R³¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₂ o alcoxi C₁₋₂-etilo).

Más preferiblemente, X^9 representa -O-, -SO₂- o -NR³¹- (en el que R³¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₂).

Ventajosamente, X^{10} y X^{11} , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -NR³⁷- (en el que R³⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₂-etilo).

Preferiblemente, X^{10} y X^{11} , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno -O-, -S-, -SO₂- o -NR³⁷- (en el que R³⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₂ o alcoxi C₁₋₂-etilo).

Más preferiblemente, X^{10} y X^{11} , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno -O-, -SO₂- o -NH-.

Ventajosamente, X^{12} representa -O-, -S-, -SO₂- o -NR⁴⁸- (en el que R⁴⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₂ o alcoxi C₁₋₂-etilo).

Preferiblemente, X^{12} representa -O-, -SO₂- o -NR⁴⁸- (en el que R⁴⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₂).

Ventajosamente, X^{13} representa -O-, -S-, -SO₂- o -NR⁵³- (en el que R⁵³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₂ o alcoxi C₁₋₂-etilo).

Preferiblemente X^{13} representa -O-, -SO₂- o -NR⁵³- (en el que R⁵³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₂).

Ventajosamente, X^{14} representa -O-, -S-, -SO₂- o -NR⁵⁸- (en el que R⁵⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₂ o alcoxi C₁₋₂-etilo).

Preferiblemente, X^{14} representa -O-, -SO₂- o -NR⁵⁸- (en el que R⁵⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₂). Ventajosamente, X^{15} representa -O-, -S-, -SO₂- o -NR⁶³- (en el que R⁶³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₂ o alcoxi C₁₋₂-etilo).

Preferiblemente, X^{15} representa -O-, -SO₂- o -NR⁶³- (en el que R⁶³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₂).

R³⁸ es preferiblemente pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino o tiomorfolino, grupo el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₂, hidroxialquilo C₁₋₂ y alcoxi C₁₋₂.

Más preferiblemente, R³⁸ es pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, tiomorfolino, 1-metilpiperazinilo o 1-etilpiperazinilo, grupo el cual puede tener uno o dos sustituyentes oxo. R³⁹ representa preferiblemente un grupo piridona o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, grupo piridona o grupo heterocíclico el cual puede estar sustituido como se define aquí anteriormente.

Cuando R³⁹ es un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, tiene preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos, seleccionados de O, N y S, de los cuales más preferiblemente uno es N, y puede estar sustituido como se define aquí anteriormente.

R³⁹ es particularmente un grupo piridona, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, piridazinilo, pirazinilo o pirimidinilo, grupo el cual puede estar sustituido como se define aquí anteriormente, más particularmente un grupo piridona, piridilo, imidazolilo, tiazolilo o triazolilo, especialmente un grupo piridona, piridilo, imidazolilo o triazolilo, grupo el cual puede estar sustituido como se define aquí anteriormente. En una realización de la invención, R³⁹ representa un grupo piridona, un grupo fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, grupo el cual puede tener hasta 2 sustituyentes, más preferiblemente hasta un sustituyente, seleccionado del grupo de sustituyentes como se define aquí anteriormente.

ES 2 289 791 T3

En la definición de R^{39} , convenientemente los sustituyentes se seleccionan de halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo y ciano, más convenientemente los sustituyentes se seleccionan de cloro, fluoro, metilo, etilo y trifluorometilo.

Convenientemente, R^3 representa hidroxilo, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo C_{1-3} , ciano, amino o $R^{15}X^7$ [en el que X^7 es como se define aquí anteriormente, y R^{15} se selecciona de uno de los diecisiete grupos siguientes:

- 1) alquilo C_{1-5} , que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más átomos de flúor, o alquilo C_{2-5} que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo y amino;
- 2) alquil $C_{2-3}-X^8COR^{21}$ (en el que X^8 es como se define aquí anteriormente, y R^{21} representa alquilo C_{1-3} , $-NR^{23}R^{24}-$ o $-OR^{25}-$ (en los que R^{23} , R^{24} y R^{25} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} -etilo));
- 3) alquil $C_{2-4}-X^9R^{26}$ (en el que X^9 es como se define aquí anteriormente, y R^{26} representa hidrógeno, alquilo C_{1-3} , ciclopentilo, ciclohexilo o un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo alquilo C_{1-3} el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y alcoxi C_{1-3} , y grupo cíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4});
- 4) alquil $C_{2-3}-X^{10}$ -alquil $C_{2-3}-X^{11}R^{32}$ (en el que X^{10} y X^{11} son como se definen aquí anteriormente, y R^{32} representa hidrógeno o alquilo C_{1-3});
- 5) R^{38} (en el que R^{38} es como se define aquí anteriormente);
- 6) alquil $C_{1-4}-R^{64}$ (en el que R^{64} es un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo heterocíclico el cual está enlazado a alquilo C_{1-4} a través de un átomo de carbono, y grupo heterocíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}), o alquil $C_{2-5}-R^{65}$ (en el que R^{65} es un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, de los cuales uno es N y el otro se selecciona independientemente de O, S y N, grupo heterocíclico el cual está enlazado a alquilo C_{2-5} a través de un átomo de nitrógeno, y grupo heterocíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4});
- 7) alquenil $C_{3-4}-R^{66}$ (en el que R^{66} representa R^{64} o R^{65} como se define aquí anteriormente);
- 8) alquinil $C_{3-4}-R^{66}$ (en el que R^{66} representa R^{64} o R^{65} como se define aquí anteriormente);
- 9) R^{39} (en el que R^{39} es como se define aquí anteriormente);
- 10) alquil $C_{1-4}-R^{39}$ (en el que R^{39} es como se define aquí anteriormente);
- 11) alquenil $C_{3-4}-R^{39}$ (en el que R^{39} es como se define aquí anteriormente);
- 12) alquinil $C_{3-4}-R^{39}$ (en el que R^{39} es como se define aquí anteriormente);
- 13) alquil $C_{2-4}-X^{12}R^{39}$ (en el que X^{12} y R^{39} son como se definen aquí anteriormente);
- 14) alquenil $C_{4-5}-X^{13}R^{39}$ (en el que X^{13} y R^{39} son como se definen aquí anteriormente);
- 15) alquinil $C_{4-5}-X^{14}R^{39}$ (en el que X^{14} y R^{39} son como se definen aquí anteriormente); y
- 16) alquil $C_{2-3}-X^{15}$ -alquil $C_{1-2}-R^{39}$ (en el que X^{15} y R^{39} son como se definen aquí anteriormente); y
- 17) alquil $C_{2-3}-X^{15}$ -alquil $C_{1-2}-R^{38}$ (en el que X^{15} y R^{38} son como se definen aquí anteriormente)].

Ventajosamente, R^3 representa hidroxilo, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo C_{1-3} , ciano, amino o $R^{15}X^7$ [en el que X^7 es como se define aquí anteriormente, y R^{15} se selecciona de uno de los diecisiete grupos siguientes:

- 1) alquilo C_{1-4} , que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más átomos de flúor, o alquilo C_{2-4} que puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de hidroxilo y amino;
- 2) alquil $C_{2-3}-X^8COR^{21}$ (en el que X^8 es como se define aquí anteriormente, y R^{21} representa $-NR^{23}R^{24}-$ o $-OR^{25}-$ (en los que R^{23} , R^{24} y R^{25} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} -etilo));

ES 2 289 791 T3

- 3) alquil $C_{2-4}-X^9R^{26}$ (en el que X^9 es como se define aquí anteriormente, y R^{26} es un grupo seleccionado de alquilo C_{1-3} , ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo y piperidinilo, grupo el cual está enlazado a X^9 a través de un átomo de carbono, y grupo alquilo C_{1-3} el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y alcoxi C_{1-2} , y grupo ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo o piperidinilo el cual puede tener un sustituyente seleccionado de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2});
- 4) alquil $C_{2-3}-X^{10}$ -alquil $C_{2-3}-X^{11}R^{32}$ (en el que X^{10} y X^{11} son como se definen aquí anteriormente, y R^{32} representa hidrógeno o alquilo C_{1-3});
- 5) R^{38} (en el que R^{38} es como se define aquí anteriormente);
- 6) alquil $C_{1-4}-R^{67}$ (en el que R^{67} es un grupo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-ditiofan-2-ilo y 1,3-ditiazol-2-ilo, grupo el cual está enlazado a alquilo C_{1-4} a través de un átomo de carbono, y grupo el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2}), o alquil $C_{2-4}-R^{68}$ (en el que R^{68} es un grupo seleccionado de morfolino, tiomorfolino, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo y piperidino, grupo el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2});
- 7) alquénil $C_{3-4}-R^{69}$ (en el que R^{69} representa R^{67} o R^{68} como se definen aquí anteriormente);
- 8) alquínil $C_{3-4}-R^{69}$ (en el que R^{69} representa R^{67} o R^{68} como se definen aquí anteriormente);
- 9) R^{39} (en el que R^{39} es como se define aquí anteriormente);
- 10) alquil $C_{1-4}-R^{39}$ (en el que R^{39} es como se define aquí anteriormente);
- 11) 1- R^{39} prop-1-en-3-ilo o 1- R^{39} but-2-en-4-ilo (en los que R^{39} es como se define aquí anteriormente, con la condición de que cuando R^{15} sea 1- R^{39} prop-1-en-3-ilo, R^{39} esté enlazado al grupo alquénico vía un átomo de carbón);
- 12) 1- R^{39} prop-1-in-3-ilo o 1- R^{39} but-2-in-4-ilo (en los que R^{39} es como se define aquí anteriormente, con la condición de que cuando R^{15} sea 1- R^{39} prop-1-in-3-ilo, R^{39} esté enlazado al grupo alquínico vía un átomo de carbono);
- 13) alquil $C_{2-4}-X^{12}R^{39}$ (en el que X^{12} y R^{39} son como se definen aquí anteriormente);
- 14) 1-($R^{39}X^{13}$)but-2-en-4-ilo (en el que X^{13} y R^{39} son como se definen aquí anteriormente);
- 15) 1-($R^{39}X^{14}$)but-2-in-4-ilo (en el que X^{14} y R^{39} son como se definen aquí anteriormente);
- 16) alquil $C_{2-3}-X^{15}$ -alquil $C_{1-2}-R^{39}$ (en el que X^{15} y R^{39} son como se definen aquí anteriormente); y
- 17) alquil $C_{2-3}-X^{15}$ -alquil $C_{1-2}-R^{38}$ (en el que X^{15} y R^{38} son como se definen aquí anteriormente)].

Preferiblemente, R^3 representa hidroxilo, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo C_{1-3} , ciano, amino o $R^{15}X^7$ [en el que X^7 es como se define aquí anteriormente, y R^{15} se selecciona de uno de los quince grupos siguientes:

- 1) alquilo C_{1-3} , que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más átomos de flúor, o alquilo C_{2-3} que puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de hidroxilo y amino;
- 2) 2-(3,3-dimetilureido)etilo, 3-(3,3-dimetilureido)-propilo, 2-(3-metilureido)etilo, 3-(3-metilureido)-propilo, 2-ureidoetilo, 3-ureidopropilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoilo)etilo, 3-(N,N-dimetilcarbamoilo)-propilo, 2-(N-metilcarbamoilo)etilo, 3-(N-metilcarbamoilo)propilo, 2-(carbamoilo)etilo, 3-(carbamoilo)propilo;
- 3) alquil $C_{2-3}-X^9R^{26}$ (en el que X^9 es como se define aquí anteriormente, y R^{26} es un grupo seleccionado de alquilo C_{1-2} , ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo y piperidinilo, grupo el cual está enlazado a X^9 a través de un átomo de carbono, y grupo alquilo C_{1-2} el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y alcoxi C_{1-2} , y grupo ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo o piperidinilo el cual puede tener un sustituyente seleccionado de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2});
- 4) alquil $C_{2-3}-X^{10}$ -alquil $C_{2-3}-X^{11}R^{32}$ (en el que X^{10} y X^{11} son como se definen aquí anteriormente, y R^{32} representa hidrógeno o alquilo C_{1-2});
- 5) R^{38} (en el que R^{38} es como se define aquí anteriormente);

- 6) alquil C_{1-2} -R⁶⁷ (en el que R⁶⁷ es un grupo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-ditiolan-2-ilo y 1,3-ditian-2-ilo, grupo el cual está enlazado a alquilo C_{1-2} a través de un átomo de carbono, y grupo el cual puede tener un sustituyente seleccionado de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2}), o alquil C_{2-3} -R⁶⁸ (en el que R⁶⁸ es un grupo seleccionado de morfolino, tiomorfolino, piperidino, piperazin-1-ilo y pirrolidin-1-ilo, grupo el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2});
- 7) R³⁹ (en el que R³⁹ es como se define aquí anteriormente);
- 8) alquil C_{1-4} -R³⁹ (en el que R³⁹ es como se define aquí anteriormente);
- 9) 1-R³⁹but-2-en-4-ilo (en el que R³⁹ es como se define aquí anteriormente);
- 10) 1-R³⁹but-2-in-4-ilo (en el que R³⁹ es como se define aquí anteriormente);
- 11) alquil C_{2-4} -X¹²R³⁹ (en el que X¹² y R³⁹ son como se definen aquí anteriormente);
- 12) 1-(R³⁹X¹³)but-2-en-4-ilo (en el que X¹³ y R³⁹ son como se definen aquí anteriormente);
- 13) 1-(R³⁹X¹⁴)but-2-in-4-ilo (en el que X¹⁴ y R³⁹ son como se definen aquí anteriormente);
- 14) etilX¹⁵metilR³⁹ (en el que X¹⁵ y R³⁹ son como se definen aquí anteriormente); y
- 15) etilX¹⁵metilR³⁸ (en el que X¹⁵ y R³⁸ son como se definen aquí anteriormente)].

Más preferiblemente, R³ representa hidroxilo, alquilo C_{1-3} , amino o R¹⁵X⁷ [en el que X⁷ es como se define aquí anteriormente, y R¹⁵ representa 2-metiltiazol-4-ilmetilo, 2-acetamidotiazol-4-ilmetilo, 1-metilimidazol-2-ilmetilo, 4-piridilmetilo, 2-(4-piridil)etilo, 3-(4-piridil)propilo, 2-((N-(1-metilimidazol-4-ilsulfonil)-N-metil)amino)etilo, 2-((N-(3-morfolinopropilsulfonil)-N-metil)amino)etilo, 2-((N-metil-N-4-piridil)amino)etilo, 2-(4-oxidomorfolino)etilo, 3-(4-oxidomorfolino)propilo, 2-(4-oxo-1,4-dihidro-1-piridil)etilo, 3-(4-oxo-1,4-dihidro-1-piridil)propilo, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-(N,N-dimetilsulfamoil)etilo, 2-(N-metilsulfamoil)etilo, (1,3-dioxolan-2-il)metilo, 2-(1,3-dioxola-2-il)etilo, 2-(2-metoxietilamino)etilo, 2-(2-hidroxietilamino)etilo, 3-(2-metoxietilamino)propilo, 3-(2-hidroxietilamino)propilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,4-triazol-4-il)etilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propilo, 3-(1,2,4-triazol-4-il)propilo, 2-(4-piridiloxi)etilo, 3-(4-piridiloxi)propilo, 2-(4-piridilamino)etilo, 3-(4-piridilamino)propilo, 2-(2-metilimidazol-1-il)etilo, 3-(2-metilimidazol-1-il)propilo, 2-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)etilo, 3-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)propilo, morfolino, N-metilpiperazinilo, piperazinilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 3-(N,N-dimetilamino)-propilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-(piperazin-1-il)etilo, 3-(piperazin-1-il)propilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 3-(pirrolidin-1-il)propilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-(imidazol-1-il)etilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,3-triazol-2-il)etilo, 3-(imidazol-1-il)propilo, 3-(1,2,3-triazol-1-il)propilo, 3-(1,2,3-triazol-2-il)propilo, 2-tiomorfolinoetilo, 3-tiomorfolino-propilo, 2-(1,1-dioxotiomorfolino)etilo, 3-(1,1-dioxotiomorfolino)propilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)-propilo, 3-(metilsulfonil)propilo, 3-(metilsulfonil)-propilo, 2-(metilsulfonil)etilo o 2-(metilsulfonil)etilo].

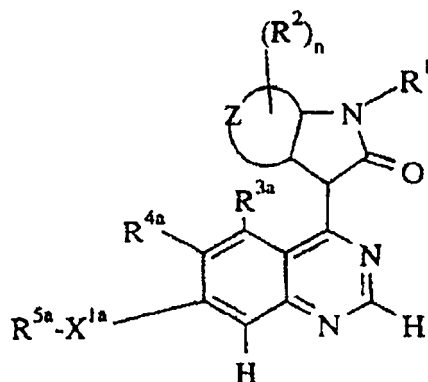
Especialmente, R³ representa hidroxilo, alquilo C_{1-3} , amino o R¹⁵X⁷ [en el que X⁷ es como se define aquí anteriormente, y R¹⁵ representa metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-hidroxipropilo, 2-(N,N-dimetilsulfamoil)etilo, 2-(N-metilsulfamoil)etilo, (1,3-dioxolan-2-il)metilo, 2-(1,3-dioxola-2-il)etilo, 2-(2-metoxietilamino)etilo, 2-(2-hidroxietilamino)etilo, 3-(2-metoxietilamino)propilo, 3-(2-hidroxietilamino)propilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,4-triazol-4-il)etilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propilo, 3-(1,2,4-triazol-4-il)-propilo, 2-(4-piridiloxi)etilo, 3-(4-piridiloxi)propilo, 2-(4-piridilamino)etilo, 3-(4-piridilamino)propilo, 2-(2-metilimidazol-1-il)etilo, 3-(2-metilimidazol-1-il)propilo, 2-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)etilo, 3-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)propilo, morfolino, N-metilpiperazinilo, piperazinilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 3-(N,N-dimetilamino)-propilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, 3-(piperazin-1-il)propilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 3-(pirrolidin-1-il)propilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-(imidazol-1-il)etilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,3-triazol-2-il)etilo, 3-(imidazol-1-il)propilo, 3-(1,2,3-triazol-1-il)propilo, 3-(1,2,3-triazol-2-il)propilo, 2-tiomorfolinoetilo, 3-tiomorfolino-propilo, 2-(1,1-dioxotiomorfolino)etilo, 3-(1,1-dioxotiomorfolino)propilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 3-(metilsulfonil)propilo, 3-(metilsulfonil)-propilo, 2-(metilsulfonil)etilo o 2-(metilsulfonil)etilo.

Más especialmente, R³ representa hidroxilo, alquilo C_{1-3} , amino o R¹⁵X⁷ [en el que X⁷ es como se define aquí anteriormente, y R¹⁵ representa 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-(piperazin-1-il)etilo, 3-(piperazin-1-il)propilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 3-(pirrolidin-1-il)propilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-(imidazol-1-il)etilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,3-triazol-2-il)etilo, 3-(imidazol-1-il)propilo, 3-(1,2,3-triazol-1-il)propilo, 3-(1,2,3-triazol-2-il)propilo, 2-tiomorfolinoetilo, 3-tiomorfolino-propilo, 2-(1,1-dioxotiomorfolino)etilo, 3-(1,1-dioxotiomorfolino)propilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 3-(metilsulfonil)propilo, 3-(metilsulfonil)-propilo, 2-(metilsulfonil)etilo o 2-(metilsulfonil)etilo.

ES 2 289 791 T3

Cuando uno de los sustituyentes de R^3 es $R^{15}X^7$, el sustituyente $R^{15}X^7$ está preferiblemente en la posición 6 ó 7 del anillo de quinazolina, más preferiblemente en la posición 7 del anillo de quinazolina.

En un aspecto particular de la actual invención, se proporcionan compuestos de la fórmula Ia:



(Ia)

en la que:

R^1 , R^2 , el anillo Z y n son como se definen aquí anteriormente;

R^{3a} representa hidrógeno, hidroxilo, metoxi, amino, nitro o halógeno;

R^{4a} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-3} -tio, $-NR^{6a}R^{7a}$ (en el que R^{6a} y R^{7a} , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo C_{1-3}), o un grupo $R^{8a}(CH_2)_nX^{2a}$ (en el que R^{8a} es un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo heterocíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} , ta es un número entero de 0 a 4, y X^{2a} representa un enlace directo, $-O-$, $-CH_2-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{9a}CO-$, $-CONR^{10a}-$, $-SO_2NR^{11a}-$, $-NR^{12a}SO_2-$ o $-NR^{13a}-$ (en los que R^{9a} , R^{10a} , R^{11a} , R^{12a} y R^{13a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-3}));

X^{1a} representa un enlace directo, $-O-$, $-CH_2-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{14a}CO-$, $-CONR^{15a}-$, $-SO_2NR^{16a}-$, $-NR^{17a}SO_2-$ o $-NR^{18a}-$ (en los que R^{14a} , R^{15a} , R^{16a} , R^{17a} y R^{18a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-3});

R^{5a} se selecciona de uno de los diecisiete grupos siguientes:

- 1) hidrógeno o alquilo C_{1-5} , que puede estar no sustituido o que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro y amino;
- 2) alquil $C_{1-5}-X^{3a}COR^{19a}$ (en el que X^{3a} representa $-O-$ o $-NR^{20a}-$ (en el que R^{20a} representa hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-3}), y R^{19a} representa alquilo C_{1-3} , $-NR^{21a}R^{22a}-$ o $-OR^{23a}-$ (en los que R^{21a} , R^{22a} y R^{23a} , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-3}));
- 3) alquil $C_{1-5}-X^{4a}R^{24a}$ (en el que X^{4a} representa $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OCO-$, $-NR^{25a}CO-$, $-CONR^{26a}-$, $-SO_2NR^{27a}-$, $-NR^{28a}SO_2-$ o $-NR^{29a}-$ (en los que R^{25a} , R^{26a} , R^{27a} , R^{28a} y R^{29a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-3}), y R^{24a} representa hidrógeno, alquilo C_{1-3} , ciclopentilo, ciclohexilo o un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo alquilo C_{1-3} el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y alcoxi C_{1-4} , y grupo cíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4});
- 4) alquil $C_{1-5}-X^{5a}$ -alquil $C_{1-5}-X^{6a}R^{30a}$ (en el que X^{5a} y X^{6a} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{31a}CO-$, $-CONR^{32a}-$, $-SO_2NR^{33a}-$, $-NR^{34a}SO_2-$ o $-NR^{35a}-$ (en los que R^{31a} , R^{32a} , R^{33a} , R^{34a} y R^{35a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-3}), y R^{30a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-3});

ES 2 289 791 T3

5) R^{36a} (en el que R^{36a} es un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo heterocíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4});

6) alquilo C_{1-5} - R^{36a} (en el que R^{36a} es como se define aquí anteriormente);

7) alquenoil C_{2-5} - R^{36a} (en el que R^{36a} es como se define aquí anteriormente);

8) alquinoil C_{2-5} - R^{36a} (en el que R^{36a} es como se define aquí anteriormente);

9) R^{37a} (en el que R^{37a} representa un grupo piridona, un grupo fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, grupo piridona, fenilo o heterocíclico el cual puede llevar hasta 5 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -amino, hidroxialcoxi C_{1-4} , carboxi, trifluorometilo, ciano, -CONR^{38a}, R^{39a} y -NR^{40a}COR^{41a} (en los que R^{38a} , R^{39a} , R^{40a} y R^{41a} , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-3}));

10) alquilo C_{1-5} - R^{37a} (en el que R^{37a} es como se define aquí anteriormente);

11) alquenoil C_{2-5} - R^{37a} (en el que R^{37a} es como se define aquí anteriormente);

12) alquinoil C_{2-5} - R^{37a} (en el que R^{37a} es como se define aquí anteriormente);

13) alquilo C_{1-5} -X^{7a} R^{37a} (en el que X^{7a} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^{42a}CO-, -CONR^{43a}-, -SO₂NR^{44a}-, -NR^{45a}SO₂- o -NR^{46a}- (en los que R^{42a} , R^{43a} , R^{44a} , R^{45a} y R^{46a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-3}), y R^{37a} es como se define aquí anteriormente);

14) alquenoil C_{2-5} -X^{8a} R^{37a} (en el que X^{8a} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^{47a}CO-, -CONR^{48a}-, -SO₂NR^{49a}-, -NR^{50a}SO₂- o -NR^{51a}- (en los que R^{47a} , R^{48a} , R^{49a} , R^{50a} y R^{51a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-3}), y R^{37a} es como se define aquí anteriormente);

15) alquinoil C_{2-5} -X^{9a} R^{37a} (en el que X^{9a} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^{52a}CO-, -CONR^{53a}-, -SO₂NR^{54a}-, -NR^{55a}SO₂- o -NR^{56a}- (en los que R^{52a} , R^{53a} , R^{54a} , R^{55a} y R^{56a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-3}), y R^{37a} es como se define aquí anteriormente);

16) alquilo C_{1-3} -X^{10a}-alquilo C_{1-3} - R^{37a} (en el que X^{10a} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^{57a}CO-, -CONR^{58a}-, -SO₂NR^{59a}-, -NR^{60a}SO₂- o -NR^{61a}- (en los que R^{57a} , R^{58a} , R^{59a} , R^{60a} y R^{61a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-3}), y R^{37a} es como se define aquí anteriormente);

17) alquilo C_{1-3} -X^{10a}-alquilo C_{1-3} - R^{36a} (en el que X^{10a} y R^{36a} son como se definen aquí anteriormente)];

y sales de los mismos.

Preferiblemente, R^{3a} representa hidrógeno, amino, nitro o halógeno, pero especialmente hidrógeno. Ventajosamente, X^{2a} representa -O-, -S-, -NR^{9a}CO-, -NR^{12a}SO₂- o -NR^{13a}- (en los que R^{9a} , R^{12a} y R^{13a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} -etilo).

Preferiblemente, X^{2a} representa -O-, -S-, -NR^{9a}CO-, -NR^{12a}SO₂- (en los que R^{9a} y R^{12a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-2}), o NH.

Más preferiblemente, X^{2a} representa -O-, -S-, -NR^{9a}CO- (en el que R^{9a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-2}), o NH.

Particularmente, X^{2a} representa -O- o -NR^{9a}CO- (en el que R^{9a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-2}), más particularmente -O- o -NHCO-, especialmente -O-.

Preferiblemente, ta es un número entero de 1 a 3.

Preferiblemente, R^{8a} es un grupo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino y tiomorfolino, grupo el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2} .

Ventajosamente, R^{4a} representa hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , amino o un grupo $R^{8a}(CH_2)_taX^{2a}$ (en el que R^{8a} , X^{2a} y ta son como se definen aquí anteriormente).

Preferiblemente, R^{4a} es hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, o un grupo $R^{8a}(CH_2)_taX^{2a}$ (en el que R^{8a} , X^{2a} y ta son como se definen aquí anteriormente).

ES 2 289 791 T3

Más preferiblemente, R^{4a} es hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi o $R^{8a}(CH_2)_{1a}X^{2a}$ (en el que R^{8a} es un grupo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino y tiomorfolino, grupo el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2} , X^{2a} es -O-, -S-, -NR^{9a}CO-, -NR^{12a}SO₂- (en los que R^{9a} y R^{12a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-2}), o NH, y $1a$ es un número entero de 1 a 3).

Particularmente, R^{4a} representa hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, metilo, metoxi o $R^{8a}(CH_2)_{1a}X^{2a}$ (en el que R^{8a} , X^{2a} y $1a$ son como se definen aquí anteriormente).

Más particularmente, R^{4a} representa hidrógeno o metoxi.

R^{4a} representa especialmente metoxi.

Ventajosamente, X^{1a} representa -O-, -S-, -NR^{14a}CO-, -NR^{17a}SO₂- o -NR^{18a}- (en los que R^{14a} , R^{17a} y R^{18a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} -etilo). Preferiblemente, X^{1a} representa -O-, -S-, -NR^{14a}CO-, -NR^{17a}SO₂- (en los que R^{14a} y R^{17a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-2}), o NH.

Más preferiblemente, X^{1a} representa -O-, -S-, -NR^{14a}CO- (en el que R^{14a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-2}), o NH.

Particularmente, X^{1a} representa -O- o -NR^{14a}CO- (en el que R^{14a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-2}), más particularmente -O- o -NHCO-, especialmente -O-.

Ventajosamente, X^{3a} representa -O- o NR^{20a} (en el que R^{20a} representa hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-2} -etilo).

Ventajosamente, X^{4a} representa -O-, -S-, -SO₂-, -SO₂-, -NR^{25a}CO-, -NR^{28a}SO₂- o -NR^{29a}- (en los que R^{25a} , R^{28a} y R^{29a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} -etilo).

Preferiblemente, X^{4a} representa -O-, -S-, -SO₂-, -SO₂- o -NR^{29a}- (en el que R^{29a} representa hidrógeno, alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} -etilo).

Más preferiblemente, X^{4a} representa -O-, -SO₂- o -NR^{29a}- (en el que R^{29a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-2}).

Ventajosamente, X^{5a} y X^{6a} , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno -O-, -S-, -SO₂-, -SO₂- o -NR^{35a}- (en el que R^{35a} representa hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-2} -etilo). Preferiblemente, X^{5a} y X^{6a} , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno -O-, -S-, -SO₂- o -NR^{35a}- (en el que R^{35a} representa hidrógeno, alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} -etilo).

Más preferiblemente, X^{5a} y X^{6a} , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno -O-, -SO₂- o -NH-.

Ventajosamente, X^{7a} representa -O-, -S-, -SO₂- o -NR^{46a}- (en el que R^{46a} representa hidrógeno, alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} -etilo).

Preferiblemente, X^{7a} representa -O-, -SO₂- o -NR^{46a}- (en el que R^{46a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-2}).

Ventajosamente, X^{8a} representa -O-, -S-, -SO₂- o -NR^{51a}- (en el que R^{51a} representa hidrógeno, alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} -etilo).

Preferiblemente, X^{8a} representa -O-, -SO₂- o -NR^{51a}- (en el que R^{51a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-2}).

Ventajosamente, X^{9a} representa -O-, -S-, -SO₂- o -NR^{56a}- (en el que R^{56a} representa hidrógeno, alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} -etilo).

Preferiblemente, X^{9a} representa -O-, -SO₂- o -NR^{56a}- (en el que R^{56a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-2}).

Ventajosamente, X^{10a} representa -O-, -S-, -SO₂- o NR^{61a} (en el que R^{61a} representa hidrógeno, alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} -etilo).

Preferiblemente, X^{10a} representa -O-, -SO₂- o -NR^{61a}- (en el que R^{61a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-2}).

R^{36a} es preferiblemente pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino o tiomorfolino, grupo el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2} .

Más preferiblemente, R^{36a} es pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, tiomorfolino, 1-metilpiperazinilo o 1-etilpiperazinilo, grupo el cual puede tener uno o dos sustituyentes oxo. R^{37a} representa preferiblemente un grupo piridona o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, grupo piridona o grupo heterocíclico el cual puede estar sustituido como se define aquí anteriormente.

ES 2 289 791 T3

Cuando R^{37a} es un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, preferiblemente tiene 1 ó 2 heteroátomos, seleccionados de O, N y S, de los cuales más preferiblemente uno es N, y puede estar sustituido como se define aquí anteriormente.

- 5 R^{37a} es particularmente un grupo piridona, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, piridazinilo o pirazinilo, grupo el cual puede estar sustituido grupo el cual puede estar sustituido como se define aquí anteriormente, más particularmente un grupo piridona, piridilo, imidazolilo, tiazolilo o triazolilo, especialmente un grupo piridona, piridilo, imidazolilo o triazolilo, grupo el cual puede estar sustituido como se define aquí anteriormente.
- 10 En una realización de la invención, R^{37a} representa un grupo piridona, un grupo fenilo o grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, grupo el cual puede tener preferiblemente hasta 2 sustituyentes, más preferiblemente hasta un sustituyente, seleccionado del grupo de sustituyentes como se define aquí anteriormente.
- 15 En la definición de R^{37a} , convenientemente los sustituyentes se seleccionan de halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo y ciano, más convenientemente los sustituyentes se seleccionan de cloro, fluoro, metilo, etilo y trifluorometilo.

Convenientemente, R^{5a} se selecciona de uno de los diecisiete grupos siguientes:

- 20 1) alquilo C_{1-5} , que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más átomos de flúor, o alquilo C_{2-5} que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo y amino;
- 25 2) alquil C_{2-3} - X^{3a} COR^{19a} (en el que X^{3a} es como se define aquí anteriormente, y R^{19a} representa alquilo C_{1-3} , -NR^{21a}R^{22a}- o -OR^{23a}- (en los que R^{21a} , R^{22a} y R^{23a} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} -etilo));
- 30 3) alquil C_{2-4} - X^{4a} R^{24a} (en el que X^{4a} es como se define aquí anteriormente, y R^{24a} representa hidrógeno, alquilo C_{1-3} , ciclopentilo, ciclohexilo o un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo alquilo C_{1-3} el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y alcoxi C_{1-3} , y grupo cíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4});
- 35 4) alquil C_{2-3} - X^{5a} -alquil C_{2-3} - X^{6a} R^{30a} (en el que X^{5a} y X^{6a} son como se definen aquí anteriormente, y R^{30a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-3});
- 5) R^{36a} (en el que R^{36a} es como se define aquí anteriormente);
- 40 6) alquil C_{1-4} -R^{62a} (en el que R^{62a} es un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo heterocíclico el cual está enlazado a alquilo C_{1-4} a través de un átomo de carbono, y grupo heterocíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}), o alquil C_{2-5} -R^{63a} (en el que R^{63a} es un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, de los cuales uno es N y el otro se selecciona independientemente de O, S y N, grupo heterocíclico el cual está enlazado a alquilo C_{2-5} a través de un átomo de nitrógeno, y grupo heterocíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4});
- 45 7) alquenil C_{3-4} -R^{64a} (en el que R^{64a} representa R^{62a} o R^{63a} como se definen aquí anteriormente);
- 8) alquínil C_{3-4} -R^{64a} (en el que R^{64a} representa R^{62a} o R^{63a} como se definen aquí anteriormente);
- 9) R^{37a} (en el que R^{37a} es como se define aquí anteriormente);
- 50 10) alquil C_{1-4} -R^{37a} (en el que R^{37a} es como se define aquí anteriormente);
- 11) alquenil C_{3-4} -R^{37a} (en el que R^{37a} es como se define aquí anteriormente);
- 60 12) alquínil C_{3-4} -R^{37a} (en el que R^{37a} es como se define aquí anteriormente);
- 13) alquil C_{2-4} - X^{7a} X^{37a} (en el que X^{7a} y R^{37a} son como se definen aquí anteriormente);
- 14) alquenil C_{4-5} - X^{8a} R^{37a} (en el que X^{8a} y R^{37a} son como se definen aquí anteriormente);
- 65 15) alquínil C_{4-5} - X^{9a} R^{37a} (en el que X^{9a} y R^{37a} son como se definen aquí anteriormente);

ES 2 289 791 T3

16) alquil $C_{2-3}-X^{10a}$ -alquil $C_{1-2}-R^{37a}$ (en el que X^{10a} y R^{37a} son como se definen aquí anteriormente); y

17) alquil $C_{2-3}-X^{10a}$ -alquil $C_{1-2}-R^{36a}$ (en el que X^{10a} y R^{36a} son como se definen aquí anteriormente).

5 Ventajosamente, R^{5a} se selecciona de uno de los diecisiete grupos siguientes:

1) alquilo C_{1-4} , que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más átomos de flúor, o alquilo C_{2-4} que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo y amino;

10 2) alquil $C_{2-3}-X^{3a}COR^{19a}$ (en el que X^{3a} es como se define aquí anteriormente, y R^{19a} representa $-NR^{21a}R^{22a}-$ o $-OR^{23a}-$ (en los que R^{21a} , R^{22a} y R^{23a} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} -etilo));

15 3) alquil $C_{2-4}-X^{4a}R^{24a}$ (en el que X^{4a} es como se define aquí anteriormente, y R^{24a} es un grupo seleccionado de alquilo C_{1-3} , ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo o piperidinilo, grupo el cual está enlazado a X^{4a} a través de un átomo de carbono, y grupo alquilo C_{1-3} el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y alcoxi C_{1-2} , y grupo ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo o piperidinilo el cual puede tener un sustituyente seleccionado de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2});

20 4) alquil $C_{2-3}-X^{5a}$ -alquil $C_{2-3}-X^{6a}R^{30a}$ (en el que X^{5a} y X^{6a} son como se definen aquí anteriormente, y R^{30a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-3});

25 5) R^{36a} (en el que R^{36a} es como se define aquí anteriormente);

30 6) alquil $C_{1-4}-R^{65a}$, en el que R^{65a} es un grupo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-ditiolan-2-ilo y 1,3-ditian-2-ilo, grupo el cual está enlazado a alquilo C_{1-4} a través de un átomo de carbono, y grupo el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2}), o alquil $C_{2-4}-R^{66a}$ (en el que R^{66a} es un grupo seleccionado de morfolino, tiomorfolino, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo y piperidino, grupo el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2});

35 7) alquénil $C_{3-4}-R^{67a}$ (en el que R^{67a} representa R^{65a} o R^{66a} como se definen aquí anteriormente);

8) alquínil $C_{3-4}-R^{67a}$ (en el que R^{67a} representa R^{65a} o R^{66a} como se definen aquí anteriormente);

9) R^{37a} (en el que R^{37a} es como se define aquí anteriormente);

40 10) alquil $C_{1-4}-R^{37a}$ (en el que R^{37a} es como se define aquí anteriormente);

11) 1- R^{37a} prop-1-en-3-ilo o 1- R^{37a} but-2-en-4-ilo (en los que R^{37a} es como se define aquí anteriormente, con la condición de que cuando R^{5a} sea 1- R^{37a} prop-1-en-3-ilo, R^{37a} esté enlazado al grupo alquénico vía un átomo de carbono);

45 12) 1- R^{37a} prop-1-in-3-ilo o 1- R^{37a} but-2-in-4-ilo (en los que R^{37a} es como se define aquí anteriormente, con la condición de que cuando R^{5a} sea 1- R^{37a} prop-1-in-3-ilo, R^{37a} esté enlazado al grupo alquínico vía un átomo de carbono);

50 13) alquil $C_{2-4}-X^{7a}R^{37a}$ (en el que X^{7a} y R^{37a} son como se definen aquí anteriormente);

14) 1-($R^{37a}X^{8a}$)but-2-en-4-ilo (en el que X^{8a} y R^{37a} son como se definen aquí anteriormente);

55 15) 1-($R^{37a}X^{9a}$)but-2-in-4-ilo (en el que X^{9a} y R^{37a} son como se definen aquí anteriormente);

16) alquil $C_{2-3}-X^{10a}$ -alquil $C_{1-2}-R^{37a}$ (en el que X^{10a} y R^{37a} son como se definen aquí anteriormente); y

17) alquil $C_{2-3}-X^{10a}$ -alquil $C_{1-2}-R^{36a}$ (en el que X^{10a} y R^{36a} son como se definen aquí anteriormente).

60 Preferiblemente, R^{5a} se selecciona de uno de los quince grupos siguientes:

1) alquilo C_{1-3} , que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más átomos de flúor, o alquilo C_{2-3} que puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de hidroxilo y amino;

65 2) 2-(3,3-dimetilureido)etilo, 3-(3,3-dimetilureido)-propilo, 2-(3-metilureido)etilo, 3-(3-metilureido)-propilo, 2-ureidoetilo, 3-ureidopropilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoiloxi)etilo, 3-(N,N-dimetilcarbamoiloxi)-propilo, 2-(N-metilcarbamoiloxi)etilo, 3-(N-metilcarbamoiloxi)propilo, 2-(carbamoiloxi)etilo, 3-(carbamoiloxi)propilo;

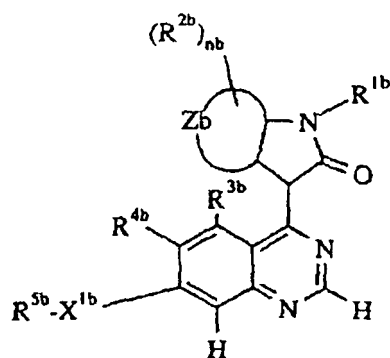
- 3) alquil C_{2-3} - X^{4a} R^{24a} (en el que X^{4a} es como se define aquí anteriormente, y R^{24a} es un grupo seleccionado de alquilo C_{1-2} , ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo y piperidinilo, grupo el cual está enlazado a X^{4a} a través de un átomo de carbono, y grupo alquilo C_{1-2} el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y alcoxi C_{1-2} , y grupo ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo o piperidinilo el cual puede tener un sustituyente seleccionado de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2});
- 4) alquil C_{2-3} - X^{5a} -alquil C_{2-3} - X^{6a} R^{30a} (en el que X^{5a} y X^{6a} son como se definen aquí anteriormente, y R^{30a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-2});
- 5) R^{36a} (en el que R^{36a} es como se define aquí anteriormente);
- 6) alquil C_{1-2} - R^{65a} (en el que R^{65a} es un grupo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-ditolan-2-ilo y 1,3-ditian-2-ilo, grupo el cual está enlazado a alquilo C_{1-2} a través de un átomo de carbono, y grupo el cual puede tener un sustituyente seleccionado de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2}), o alquil C_{2-3} - R^{66a} (en el que R^{66a} es un grupo seleccionado de morfolino, tiomorfolino, piperidino, piperazin-1-ilo y pirrolidin-1-ilo, grupo el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2});
- 7) R^{37a} (en el que R^{37a} es como se define aquí anteriormente);
- 8) alquil C_{1-4} - R^{37a} (en el que R^{37a} es como se define aquí anteriormente);
- 9) 1- R^{37a} but-2-en-4-ilo (en el que R^{37a} es como se define aquí anteriormente);
- 10) 1- R^{37a} but-2-in-4-ilo (en el que R^{37a} es como se define aquí anteriormente);
- 11) alquil C_{2-4} - X^{7a} R^{37a} (en el que X^{7a} y R^{37a} son como se definen aquí anteriormente);
- 12) 1-(R^{37a} X^{8a})but-2-en-4-ilo (en el que X^{8a} y R^{37a} son como se definen aquí anteriormente);
- 13) 1-(R^{37a} X^{9a})but-2-in-4-ilo (en el que X^{9a} y R^{37a} son como se definen aquí anteriormente);
- 14) etil X^{10a} metil R^{37a} (en el que X^{10a} y R^{37a} son como se definen aquí anteriormente); y
- 15) etil X^{10a} metil R^{36a} (en el que X^{10a} y R^{36a} son como se definen aquí anteriormente).

Más preferiblemente, R^{5a} representa 2-metiliazol-4-ilmetilo, 2-acetamidotiazol-4-ilmetilo, 1-metilimidazol-2-ilmetilo, 4-piridilmetilo, 2-(4-piridil)etilo, 3-(4-piridil)propilo, 2-((N-(1-metilimidazol-4-ilsulfonil)-N-metilamino)etilo, 2-((N-(3-morfolinopropilsulfonil)-N-metilamino)etilo, 2-((N-metil-N-4-piridil)amino)etilo, 2-(4-oxidomorfolino)etilo, 3-(4-oxidomorfolino)propilo, 2-(4-oxo-1,4-dihidro-1-piridil)etilo, 3-(4-oxo-1,4-dihidro-1-piridil)propilo, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-(N,N-dimetilsulfamoil)etilo, 2-(N-metilsulfamoil)etilo, (1,3-dioxolan-2-il)metilo, 2-(1,3-dioxolan-2-il)etilo, 2-(2-metoxietilamino)etilo, 2-(2-hidroxietilamino)etilo, 3-(2-metoxietilamino)propilo, 3-(2-hidroxietilamino)propilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,4-triazol-4-il)etilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propilo, 3-(1,2,4-triazol-4-il)propilo, 2-(4-piridiloxi)etilo, 3-(4-piridiloxi)propilo, 2-(4-piridilamino)etilo, 3-(4-piridilamino)propilo, 2-(2-metilimidazol-1-il)etilo, 3-(2-metilimidazol-1-il)propilo, 2-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)etilo, 3-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)propilo, morfolino, N-metilpiperazinilo, piperazinilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 3-(N,N-dimetilamino)-propilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-(piperazin-1-il)etilo, 3-(piperazin-1-il)propilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 3-(pirrolidin-1-il)propilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-(imidazol-1-il)etilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,3-triazol-2-il)etilo, 3-(imidazol-1-il)propilo, 3-(1,2,3-triazol-1-il)propilo, 3-(1,2,3-triazol-2-il)propilo, 2-tiomorfolinoetilo, 3-tiomorfolino-propilo, 2-(1,1-dioxotiomorfolino)etilo, 3-(1,1-dioxotiomorfolino)-propilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 3-(metilsulfonil)propilo, 2-(metilsulfonil)etilo o 2-(metilsulfonil)etilo.

Especialmente, R^{5a} representa metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-(N,N-dimetilsulfamoil)etilo, 2-(N-metilsulfamoil)etilo, (1,3-dioxolan-2-il)metilo, 2-(1,3-dioxolan-2-il)etilo, 2-(2-metoxietilamino)etilo, 2-(2-hidroxietilamino)etilo, 3-(2-metoxietilamino)propilo, 3-(2-hidroxietilamino)propilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,4-triazol-4-il)etilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propilo, 3-(1,2,4-triazol-4-il)propilo, 2-(4-piridiloxi)etilo, 3-(4-piridiloxi)propilo, 2-(4-piridilamino)etilo, 3-(4-piridilamino)propilo, 2-(2-metilimidazol-1-il)etilo, 3-(2-metilimidazol-1-il)propilo, 2-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)etilo, 3-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)propilo, morfolino, N-metilpiperazinilo, piperazinilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-(piperazin-1-il)etilo, 3-(piperazin-1-il)propilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 3-(pirrolidin-1-il)propilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-(imidazol-1-il)etilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etilo, 3-(imidazol-1-il)propilo, 3-(1,2,3-triazol-1-il)-propilo, 3-(1,2,3-triazol-2-il)propilo, 2-tiomorfolino-etilo, 3-tiomorfolinopropilo, 2-(1,1-dioxotiomorfolino)-etilo, 3-(1,1-dioxotiomorfolino)propilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 3-(metilsulfonil)propilo, 3-(metilsulfonil)propilo, 2-(metilsulfonil)etilo o 2-(metilsulfonil)etilo.

Más especialmente, R^{5a} 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-(piperazin-1-il)etilo, 3-(piperazin-1-il)propilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 3-(pirrolidin-1-il)propilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-(imidazol-1-il)etilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,3-triazol-2-il)etilo, 3-(imidazol-1-il)propilo, 3-(1,2,3-triazol-1-il)propilo, 3-(1,2,3-triazol-2-il)propilo, 2-tiomorfolinoetilo, 3-tiomorfolinopropilo, 2-(1,1-dioxotiomorfolino)etilo, 3-(1,1-dioxotiomorfolino)propilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 3-(metilsulfinil)propilo, 3-(metilsulfonyl)propilo, 2-(metilsulfinil)etilo o 2-(metilsulfonyl)etilo.

En un aspecto adicional de la actual invención, se proporcionan compuestos de la fórmula Ib:



(Ib)

en la que:

R^{1b} representa hidrógeno;

R^{2b} representa halógeno, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciano, nitro, alcanilo C_{1-3} -amino, alquil C_{1-3} -sulfonyl, carbamoilo, N-alquil C_{1-3} -carbamoilo, N,N-di(alquil C_{1-3})carbamoilo, aminosulfonyl, N-alquil C_{1-3} -aminosulfonyl, N,N-di(alquil C_{1-3})aminosulfonyl o alquil C_{1-3} -sulfonyl-amino; o R^{2b} se selecciona de uno de los cuatro grupos siguientes:

- 1) $R^{6b}X^{2b}$, en el que X^{2b} representa -O-, -NR^{7b}-, alquilo C_{1-3} -, -CONR^{8b}R^{9b}- o -SO₂NR^{10b}R^{11b}- (en los que R^{7b} , R^{8b} y R^{10b} representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-2} , y R^{9b} y R^{11b} representan, cada uno independientemente, alquilo C_{1-3} , y en el que R^{6b} está enlazado a R^{9b} o R^{11b}), y R^{6b} representa un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo heterocíclico el cual puede tener dos sustituyentes oxo en un heteroátomo de azufre anular;
- 2) X^{3b} -alquil C_{2-3} - X^{4b} metilo (en el que X^{3b} es -O- o -NR^{12b}- (en el que R^{12b} es hidrógeno o alquilo C_{1-2}), y X^{4b} es -O-, -NR^{13b}- o -SO₂- (en el que R^{13b} es hidrógeno o alquilo C_{1-2});
- 3) alquil C_{1-2} - X^{5b} -alquil C_{2-3} - X^{6b} metilo (en el que X^{5b} y X^{6b} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno -NR^{14b} o -SO₂- (en el que R^{14b} es hidrógeno o alquilo C_{1-2}); y
- 4) alquil C_{1-2} - X^{7b} -alquilo C_{1-2} (en el que X^{7b} es -O-, -NR^{15b}- o -SO₂- (en el que R^{15b} es hidrógeno o alquilo C_{1-2});

nb es un número entero de 0 a 2;

el anillo Zb es un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, de tal manera que el sustituyente en la posición 4 del anillo de quinazolina se selecciona de los grupos 7-azaoxindol-3-ilo y 5,7-diazaoxindol-3-ilo, grupo el cual tiene $(R^{2b})_{nb}$ como se define aquí anteriormente; R^{2b} está unido a las posiciones 5 y/o 6 del anillo oxindólico heteroaromático, pero si R^{2b} es fluoro puede estar unido a la posición o posiciones 4, 5, 6 ó 7 del anillo oxindólico heteroaromático; R^{3b} representa hidrógeno;

R^{4b} representa hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, metilo, metoxi o un grupo $R^{16b}(CH_2)_{tb}X^{8b}$ (en el que R^{16b} representa un grupo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino y tiomorfolino, grupo el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2} , tb es un número entero de 1 a 3, y X^{8b} representa -O-, -S-, -NR^{17b}CO-, -NR^{18b}SO₂- (en los que R^{17b} y R^{18b} representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-2}), o NH); X^{1b} representa -O- o -NR^{19b}CO- (en el que R^{19b} representa hidrógeno o alquilo C_{1-2}); y

ES 2 289 791 T3

R^{5b} representa metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-(N,N-dimetil-sulfamoil)etilo, 2-(N-metilsulfamoil)etilo, (1,3-dioxolan-2-il)metilo, 2-(1,3-dioxolan-2-il)etilo, 2-(2-metoxietilamino)etilo, 2-(2-hidroxietilamino)-etilo, 3-(2-metoxietilamino)propilo, 3-(2-hidroxietilamino)propilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,4-triazol-4-il)etilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)-propilo, 3-(1,2,4-triazol-4-il)propilo, 2-(4-piridiloxi)etilo, 3-(4-piridiloxi)propilo, 2-(4-piridilamino)etilo, 3-(4-piridilamino)propilo, 2-(2-metilimidazol-1-il)etilo, 3-(2-metilimidazol-1-il)propilo, 2-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)etilo, 3-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)propilo, morfolino, N-metilpiperazino, piperazino, 2-(N,N-dimetilamino)-etilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-(piperazin-1-il)etilo, 3-(piperazin-1-il)propilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 3-(pirrolidin-1-il)propilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-(imidazol-1-il)etilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,3-triazol-2-il)etilo, 3-(imidazol-1-il)propilo, 3-(1,2,3-triazol-1-il)propilo, 3-(1,2,3-triazol-2-il)propilo, 2-tiomorfolinoetilo, 3-tiomorfolinopropilo, 2-(1,1-dioxotiomorfolino)etilo, 3-(1,1-dioxotiomorfolino)propilo, 2-(2-metoxietoxi)-etilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 3-(metilsulfinil)propilo, 3-(metilsulfonil)propilo, 2-(metilsulfinil)etilo o 2-(metilsulfonil)etilo];

15 y sales de los mismos.

Los compuestos preferidos son

20 4-(7-azaioxindol-3-il)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina,

4-(7-azaioxindol-3-il)-6-metoxi-7-(2-metoxiethoxi)quinazolina, y

4-(7-azaioxindol-3-il)-6-metoxi-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolina

25 y sales de los mismos, particularmente las sales de hidrocloreto de los mismos.

Los compuestos más preferidos son

30 4-(7-azaioxindol-3-il)-6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina,

4-(7-azaioxindol-3-il)-7-(2-(imidazol-1-il)ethoxi)-6-metoxiquinazolina,

35 4-(5,7-diaza-6-metiloxindol-3-il)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina, y

4-(4-aza-6-trifluorometiloxindol-3-il)-6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina

y sales de los mismos, particularmente las sales de hidrocloreto de los mismos.

40 Los compuestos más preferidos adicionales son

4-(5,7-diaza-6-metiloxindol-3-il)-7-(3-(1,1-dioxotio-morfolino)propoxi)quinazolina,

45 4-(7-aza-6-clorooxindol-3-il)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina,

4-(7-azaioxindol-3-il)-7-(4-morfolinobut-2-en-1-iloxi)-quinazolina, y

50 4-(5,7-diaza-6-metiloxindol-3-il)-7-(3-metilsulfonilpropoxi)-quinazolina

y sales de los mismos, particularmente las sales de hidrocloreto de los mismos.

55 En un aspecto particular de la invención, un compuesto preferido es 4-(5,7-diaza-6-metiloxindol-3-il)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina, y sales del mismo, particularmente las sales de hidrocloreto del mismo.

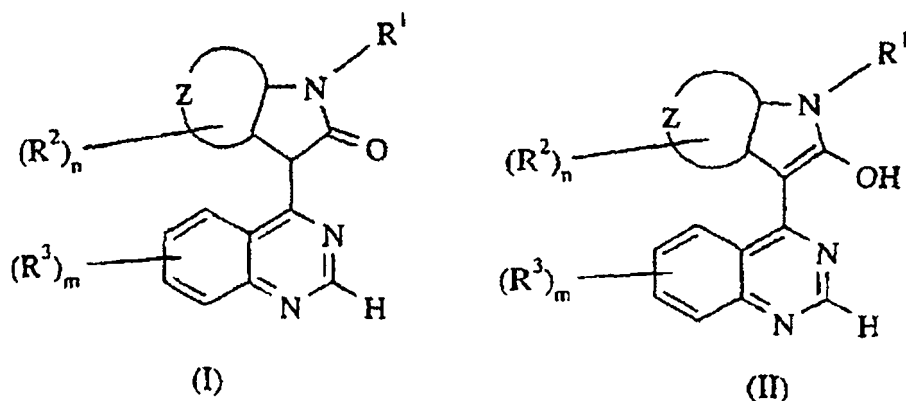
60 En un aspecto particular adicional de la invención, los compuestos preferidos son 4-(7-azaioxindol-3-il)-7-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)quinazolina, y 4-(7-azaioxindol-3-il)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina, y sales de los mismos, particularmente las sales de hidrocloreto de los mismos.

65 Para evitar cualquier duda, se entiende que cuando en la presente memoria descriptiva un grupo se califica como “anteriormente definido aquí” o “definido aquí anteriormente”, dicho grupo incluye la definición que tiene lugar en primer lugar y la más amplia, así como cada una y todas las definiciones preferidas para ese grupo.

En la presente memoria descriptiva, excepto que se establezca de otro modo, el término “alquilo” incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada, pero las referencias a grupos alquilo individuales, tales como “propilo”, son específicas para la versión de cadena lineal únicamente. Un convenio análogo se aplica a otros términos genéricos. Excepto que se establezca de otro modo, el término “alquilo” se refiere ventajosamente a cadenas con 1 a 6 átomos de

carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. El término “alcoxi”, como se usa aquí, excepto que se establezca de otro modo, incluye grupos “alquilo”-O-, en los que “alquilo” es como se define aquí anteriormente. El término “arilo”, como se usa aquí, excepto que se establezca de otro modo, incluye la referencia a un grupo arílico C₆₋₁₀ que puede llevar, si se desea, uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, trifluorometilo y ciano (en los que alquilo y alcoxi son como se han definido anteriormente). El término “ariloxi”, como se usa aquí, excepto que se establezca de otro modo, incluye grupos “arilo”-O-, en los que “arilo” es como se ha definido aquí anteriormente. El término “sulfonilo”, como se usa aquí, se refiere a grupos alquilsulfonilo y arilsulfonilo, en los que “alquilo” y “arilo” son como se han definido anteriormente. El término “alcanoilo”, como se usa aquí, excepto que se establezca de otro modo, incluye formilo y grupos alquil-C=O, en los que “alquilo” es como se define aquí anteriormente, por ejemplo alcanoilo C₂ es etanoilo y se refiere a CH₃C=O, alcanoilo C₁ es formilo y se refiere a CHO. En la presente memoria descriptiva, excepto que se establezca de otro modo, el término “alquenilo” incluye grupos alquenilo tanto de cadena lineal como ramificada, pero las referencias a grupos alquenilo individuales, tales como 2-butenilo, son específicas para la versión de cadena lineal únicamente. Excepto que se establezca de otro modo, el término “alquenilo” se refiere ventajosamente a cadenas de 2 a 5 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 4 átomos de carbono. En la presente memoria descriptiva, excepto que se establezca de otro modo, el término “alquinilo” incluye grupos alquinilo tanto de cadena lineal como ramificada, pero las referencias a grupos alquinilo individuales, tales como 2-butinilo, son específicas para la versión de cadena lineal únicamente. Excepto que se establezca de otro modo, el término “alquinilo” se refiere ventajosamente a cadenas de 2 a 5 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 4 átomos de carbono.

En el contexto de la presente invención, debe entenderse que un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo puede mostrar el fenómeno de tautomería, y que los dibujos de las fórmulas comprendidos en esta memoria descriptiva pueden representar solamente una de las formas tautómeras posibles. Debe entenderse que la invención abarca cualquier forma tautómera que inhiba la actividad de las tirosina quinasas receptoras de VEGF y que inhiba la actividad de las tirosina quinasas receptoras de FGF R1, y no debe limitarse meramente a una forma tautómera cualquiera utilizada en los dibujos de las fórmulas. En particular, el grupo oxindólico heteroaromático puede existir en al menos dos formas, dando compuestos de las fórmulas I y II:



(en las que R¹, R², R³, el anillo Z, m y n son como se definen aquí anteriormente). Los dibujos de las fórmulas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar sólo una de las posibles formas tautómeras, y se entenderá que la memoria descriptiva abarca todas las formas tautómeras posibles de los compuestos dibujados, y no sólo aquellas formas que ha sido posible dibujar gráficamente aquí.

Asimismo, debe entenderse que ciertos compuestos de la fórmula I, y sus sales, pueden existir en formas solvatadas así como en formas no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca la totalidad de tales formas solvatadas que inhiban la actividad de tirosina quinasas receptoras de VEGF e inhiban la actividad de tirosina quinasas receptoras de FGF R1.

Para evitar cualquier duda, debe entenderse que cuando X⁷ es, por ejemplo, un grupo de fórmula -NR¹⁶CO-, el átomo de nitrógeno que lleva el grupo R¹⁶ es el que está unido al anillo de quinazolina, y el grupo carbonilo (CO) está unido a R¹⁵, mientras que cuando X⁷ es, por ejemplo, un grupo de fórmula -CONR¹⁷-, el grupo carbonilo es el que está unido al anillo de quinazolina, y el átomo de nitrógeno que lleva el grupo R¹⁷ está unido a R¹⁵. Se aplica un convenio similar a los otros dos grupos atómicos enlazantes X⁷, tales como -NR¹⁹SO₂- y -SO₂NR¹⁸-. Cuando X⁷ es -NR²⁰-, el átomo de nitrógeno que lleva el grupo R²⁰ es el que está enlazado al anillo de quinazolina y a R¹⁵. Se aplica un convenio similar a otros grupos. Adicionalmente, debe entenderse que cuando X⁷ representa -NR²⁰-, y R²⁰ es alcoxi (C₁₋₃)-alquilo C₂₋₃, el resto alquilo C₂₋₃ es el que está enlazado al átomo de nitrógeno de X⁷, y se aplica un convenio similar a otros grupos.

Para evitar cualquier duda, debe entenderse que, en un compuesto de la fórmula I, cuando R^{15} es, por ejemplo, un grupo de fórmula alquil(C_{1-5}) X^{15} alquil(C_{1-5}) R^{39} , el resto terminal alquilo C_{1-5} es el que está enlazado a X^{15} , y, análogamente, cuando R^{15} es, por ejemplo, un grupo de fórmula alqueni(C_{2-5}) R^{39} , el resto alqueni C_{2-5} es el que está enlazado a X^7 , y se aplica un convenio similar a otros grupos. Cuando R^{15} es un grupo 1- R^{39} prop-1-en-3-ilo, es al primer carbono al que está unido el grupo R^{39} , y el tercer carbono es el que está enlazado a X^7 , aplicándose un convenio análogo a otros grupos.

Para evitar cualquier duda, se entenderá que, cuando R^{39} lleva un sustituyente aminoalquilo C_{1-4} , el resto alquilo C_{1-4} es el que está unido a R^{39} , mientras que, cuando R^{39} lleva un sustituyente alquil(C_{1-4})amino, el resto amino es el que está unido a R^{39} , y se aplica un convenio análogo a otros grupos.

Para evitar cualquier duda, cuando X^1 es alcanilo C_{2-4} , el resto carbonilo es el que está enlazado al grupo oxindólico heteroaromático, y el resto alquilo es el que está enlazado a R^4 , y se aplica un convenio análogo a otros grupos.

Para evitar cualquier duda, se debe de entender que cuando R^2 es un grupo X^2 alquil(C_{2-4}) X^3 alquil(C_{1-3}), X^2 es el que está enlazado al grupo oxindólico heteroaromático, y se aplica un convenio análogo a otros grupos. Cuando R^2 es un grupo alquil(C_{1-2}) X^4 alquil(C_{2-3}) X^5 alquil(C_{1-3}), el resto alquilo (C_{1-2}) es el que está enlazado al grupo oxindólico heteroaromático, y se aplica un convenio análogo a otros grupos.

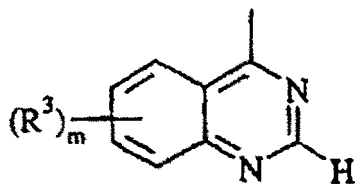
La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen aquí anteriormente, así como a sus sales. Las sales para uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden incluir, por ejemplo, sales de adición de ácidos de los compuestos de fórmula I como se definen aquí anteriormente, que son suficientemente básicos para formar sales de este tipo. Tales sales de adición de ácidos incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos u orgánicos que proporcionan aniones farmacéuticamente aceptables, como sucede con los haluros de hidrógeno (especialmente los ácidos clorhídrico o bromhídrico, de los cuales se prefiere particularmente el ácido clorhídrico) o con los ácidos sulfúrico o fosfórico, o con los ácidos trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, cuando los compuestos de fórmula I son suficientemente ácidos, se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con una base inorgánica u orgánica que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable. Tales sales con bases inorgánicas u orgánicas incluyen, por ejemplo, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalino-térreo, tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Un compuesto de la fórmula I, o una sal del mismo, y otros compuestos de la invención (como se definen más adelante en esta memoria) se pueden preparar por cualquier procedimiento que se sabe que es aplicable para la preparación de compuestos químicamente afines. Tales procedimientos incluyen, por ejemplo, los ilustrados en las Publicaciones de Solicitudes de Patentes Europeas n^{os} 0520722, 0566226, 0602851, 0635498 y 0636608. Tales procedimientos también incluyen, por ejemplo, síntesis en fase sólida. Tales procedimientos se proporcionan como una característica adicional de la invención, y son como se describen aquí más adelante. Los materiales de partida necesarios se pueden obtener por procedimientos estándares de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe dentro de los Ejemplos no limitantes que se acompañan. Como alternativa, los materiales de partida necesarios se pueden obtener por procedimientos análogos a los ilustrados, que están dentro de la pericia normal de un químico orgánico.

Así pues, los procedimientos (a) a (h) y (i) a (viii) siguientes constituyen características adicionales de la presente invención.

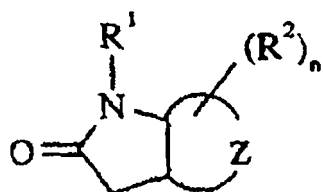
Síntesis de compuestos de fórmula I

(a) Los compuestos de la fórmula I y sus sales se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula III:



(III)

(en la que R^3 y m son como se definen aquí anteriormente, y L^1 es un resto desplazable), con un compuesto de la fórmula IV:



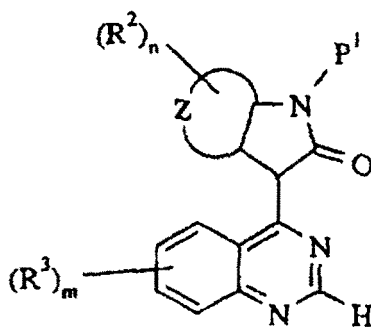
(IV)

(en la que R^1 , R^2 , el anillo Z, y n son como se definen aquí anteriormente) para obtener de ese modo compuestos de la fórmula I y sus sales. Un resto desplazable conveniente L^1 es, por ejemplo, un halógeno, un grupo alcoxi (preferiblemente alcoxi C_{1-4}), ariloxi, alquiltio, ariltio, alcoxialquiltio o sulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metoxi, fenoxi, metiltio, 2-metoxietiltio, metanosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi.

La reacción se efectúa ventajosamente en presencia de una base. Tal base es, por ejemplo, una amina básica orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, *N*-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, tetrametilguanidina, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato cálcico, hidróxido sódico o hidróxido potásico. Como alternativa, tal base es, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio, o un amiduro de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, por ejemplo amiduro de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de sodio, amiduro de potasio, bis(trimetilsilil)amiduro de potasio. La reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente de hidrocarburo aromático, tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar, tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 10 a 150°C, preferiblemente en el intervalo de 20 a 90°C.

Cuando se desee obtener la sal del ácido, la base libre se puede tratar con un ácido, tal como un haluro de hidrógeno, por ejemplo cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, un ácido sulfónico, por ejemplo ácido metanosulfónico, o un ácido carboxílico, por ejemplo ácido acético o ácido cítrico, usando un procedimiento convencional.

(b) Un compuesto de la fórmula I y sus sales se puede preparar desprotegiendo un compuesto de la fórmula V:

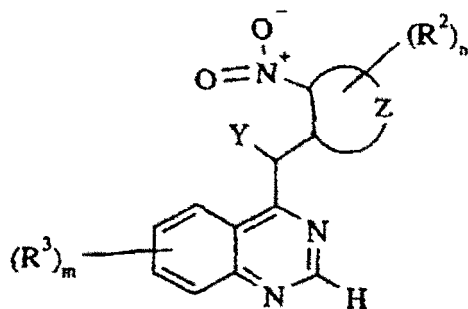


(V)

(en la que R^2 , R^3 , n , el anillo Z, y m son como se definen aquí anteriormente, y P^1 representa un grupo protector). La elección del grupo protector P^1 del indol está dentro del conocimiento normal de un químico orgánico, por ejemplo la incluida en los textos normales tales como "Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene y R.G.M. Wuts, 2ª Ed. Wiley 1991, incluyendo derivados *N*-sulfonílicos (por ejemplo, *p*-toluensulfonilo), carbamatos (por ejemplo, *t*-butilcarbonilo), derivados *N*-alquílicos (por ejemplo, 2-cloroetilo, bencilo) y particularmente derivados aminoacetálicos (por ejemplo, dietoximetilo y benciloximetilo). La eliminación de tal grupo protector se puede efectuar mediante cualquiera de los procedimientos conocidos para tal transformación, incluyendo aquellas condiciones de reacción indicadas en textos estándar, tales como los indicados aquí anteriormente, o mediante un procedimiento afín. Por ejemplo, cuando el grupo protector P^1 es dietoximetilo, la transformación se puede efectuar convenientemente mediante trata-

miento del derivado oxindólico heteroaromático con un ácido (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)), preferiblemente en presencia de un disolvente o codisolvente prótico, tal como agua o un alcohol, por ejemplo metanol o etanol. Tal reacción se puede efectuar en presencia de un disolvente o diluyente inerte adicional (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)), ventajosamente a una temperatura en el intervalo de 0 hasta 100°C, convenientemente en el intervalo de 20 hasta 90°C.

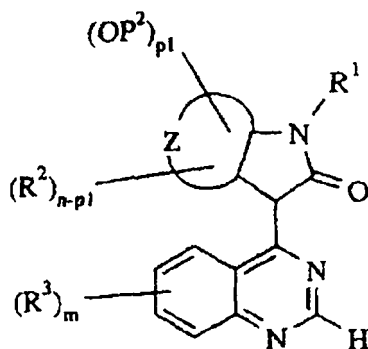
(c) Los compuestos de la fórmula I y sus sales, en los que R^1 es hidrógeno, también se pueden preparar reduciendo y ciclizando un compuesto de la fórmula VI:



(VI)

(en la que R^2 , R^3 , m, el anillo Z y n son como se definen aquí anteriormente, e Y representa ciano, carboxi o alcoxi (C_{1-4})carbonilo). La reducción del grupo nitro se puede efectuar convenientemente como se describe en el proceso (i) más adelante. Cuando Y representa carboxi o alcoxi(C_{1-4})carbonilo, la ciclización hasta un compuesto de la fórmula I se produce espontáneamente después de la reducción del grupo nitro, o se puede promover, si es necesario, calentando en un disolvente o diluyente inerte, tal como xileno, tolueno o N,N-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de un ácido (como se describe aquí anteriormente en el proceso (a)), ventajosamente a una temperatura en el intervalo de 20 hasta 150°C, preferiblemente en el intervalo de 20 hasta 100°C. Cuando Y representa ciano, la ciclización hasta un compuesto de la fórmula I se puede efectuar en presencia de un ácido (como se describe aquí anteriormente en el proceso (a)) o de un ácido de Lewis, tal como un derivado haloboránico, por ejemplo trifluoruro de boro, y un alcohol o tiol, tal como metanol, etanol o 2-metil-2-propanotiol, en un disolvente o diluyente inerte (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)) y a una temperatura en el intervalo de -20 hasta 50°C, preferiblemente -5 hasta 10°C, seguido del tratamiento con un ácido acuoso (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)), a una temperatura en el intervalo de 20 hasta 150°C, preferiblemente en el intervalo de 20 hasta 100°C.

(d) Los compuestos de fórmula I y sus sales, en los que al menos uno de los grupos R^2 es hidroxil, también se pueden preparar desprotegiendo un compuesto de la fórmula VII:

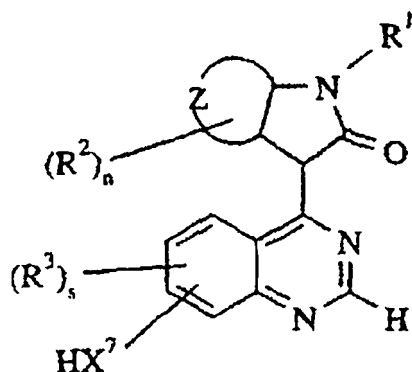


(VII)

(en la que R^1 , R^2 , R^3 , n, el anillo Z y m son como se definen aquí anteriormente, P^2 representa un grupo protector hidroxil fenólico, y p1 es un número entero de 1 a 3 igual al número de grupos hidroxil protegidos, y de forma que n-p1 es igual al número de sustituyentes R^2 que no están hidroxil protegidos). La elección del grupo protector hidroxil fenólico P^2 está dentro del conocimiento normal de un químico orgánico, por ejemplo la incluida en los textos normales tales como "Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene y R.G.M. Wuts, 2ª Ed. Wiley 1991, incluyendo éteres (por ejemplo, metilo, metoximetilo, alilo, bencilo y bencilo sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de alcoxi C_{1-4} y nitro), éteres silícicos (por ejemplo, t-butildifenilsililo y t-butildimetilsililo), ésteres (por ejemplo, acetato y benzoato) y carbonatos (por ejemplo, metilo, bencilo y bencilo sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de

alcoxi C_{1-4} y nitro). La eliminación de tal grupo protector hidroxí fenólico se puede efectuar mediante cualquiera de los procedimientos conocidos para tal transformación, incluyendo aquellas condiciones de reacción indicadas en los textos estándares, tales como las indicadas aquí anteriormente, o mediante un procedimiento afín. Por ejemplo, cuando el grupo protector P^2 es bencilo, la transformación se puede efectuar convenientemente mediante tratamiento del derivado oxindólico heteroaromático con un ácido (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)), particularmente ácido trifluoroacético, preferiblemente en presencia de un éter o tioéter, tal como tioanisol. Tal reacción se puede efectuar en presencia de un disolvente o diluyente inerte adicional (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)), ventajosamente a una temperatura en el intervalo de 0 a 80°C, convenientemente a alrededor de 40°C.

(e) La producción de aquellos compuestos de fórmula I y sus sales, en los que al menos un R^3 es $R^{15}X^7$, en el que R^{15} es como se define aquí anteriormente, y X^7 es -O-, -S-, -SO₂-, -CONR¹⁷-, -SO₂NR¹⁸- o -NR²⁰- (en los que R^{17} , R^{18} y R^{20} representan cada uno independientemente hidrogeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi (C_{1-3})-alquilo C_{2-3}), se puede lograr haciendo reaccionar, convenientemente en presencia de una base (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)), un compuesto de la fórmula VIII:



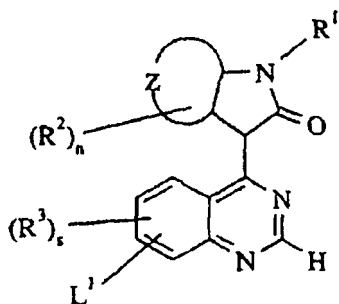
(VIII)

(en la que R^1 , R^2 , R^3 , n , el anillo Z y X^7 son como se definen aquí anteriormente, y s es un número entero de 0 a 3) con un compuesto de la fórmula IX:



(en la que R^{15} y L^1 son como se definen aquí anteriormente), L^1 es un resto desplazable, por ejemplo un grupo halógeno o sulfonilo, tal como un grupo bromo, metanosulfonilo o tolueno-4-sulfonilo, o L^1 se puede generar *in situ* a partir de un alcohol en condiciones estándar de Mitsunobu ("Organic Reactions", John Wiley & Sons Inc, 1992, vol 42, capítulo 2, David L Hughes). La reacción se efectúa preferiblemente en presencia de una base (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)) y ventajosamente en presencia de un disolvente o diluyente inerte (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)), ventajosamente a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 10 hasta 150°C, convenientemente a alrededor de 50°C.

(f) Los compuestos de la fórmula I y sus sales, en los que al menos un R^3 es $R^{15}X^7$, en el que R^{15} es como se define aquí anteriormente, y X^7 es -O-, -S-, o -NR²⁰- (en el que R^{20} representa hidrogeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi (C_{1-3})-alquilo C_{2-3}), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula X:



(X)

ES 2 289 791 T3

con un compuesto de la fórmula XI:

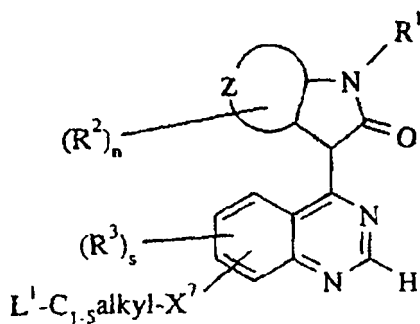


(en los que L^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^{15} , n , el anillo Z , s y X^7 son todos como se definen aquí anteriormente). La reacción se puede efectuar convenientemente en presencia de una base (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)), y ventajosamente en presencia de un disolvente o diluyente inerte (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)), ventajosamente a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 10 hasta 150°C, convenientemente a alrededor de 100°C.

(g) Los compuestos de la fórmula I y sus sales, en los que al menos un R^3 es $R^{15}X^7$, en el que X^7 es como se define aquí anteriormente, y R^{15} es alquil (C_{1-5}) R^{70} , [en el que R^{70} se selecciona de uno de los siguientes seis grupos:

- 1) X^{16} alquilo (C_{1-3}) (en el que X^{16} representa -O-, -S-, -SO₂-, -NR⁷¹CO- o -NR⁷²SO₂- (en los que R^{71} y R^{72} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi(C_{1-3})-alquilo C_{2-3});
- 2) NR⁷³R⁷⁴ (en el que R^{73} y R^{74} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi(C_{1-3})-alquilo C_{2-3});
- 3) X^{17} alquil (C_{1-5})- $X^{11}R^{32}$ (en el que X^{17} representa -O-, -S-, -SO₂-, -NR⁷⁵CO-, -NR⁷⁶SO₂- o -NR⁷⁷- (en los que R^{75} , R^{76} , y R^{77} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi(C_{1-3})-alquilo C_{2-3} , y X^{11} y R^{32} son como se definen aquí anteriormente);
- 4) R^{65} (en el que R^{65} es como se define aquí anteriormente);
- 5) $X^{18}R^{39}$ (en el que X^{18} representa -O-, -S-, -SO₂-, -NR⁷⁸CO-, -NR⁷⁹SO₂-, o -NR⁸⁰- (en los que R^{78} , R^{79} , y R^{80} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno, alquilo C_{1-3} o o alcoxi(C_{1-3})-alquilo C_{2-3}), y R^{39} es como se define aquí anteriormente); y
- 6) X^{19} alquil(C_{1-5}) R^{39} (en el que X^{19} representa -O-, -S-, -SO₂-, -NR⁸¹CO-, -NR⁸²SO₂- o -NR⁸³- (en los que R^{81} , R^{82} y R^{83} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3} o o alcoxi(C_{1-3})-alquilo C_{2-3}), y R^{39} es como se define aquí anteriormente)];

se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XII:



(XII)

(en la que L^1 , X^7 , R^1 , R^2 , R^3 , n , el anillo Z y s son como se definen aquí anteriormente), con un compuesto de la fórmula XIII:



(en la que R^{70} es como se define aquí anteriormente) para dar un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo. La reacción se puede efectuar convenientemente en presencia de una base (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)), y ventajosamente en presencia de un disolvente o diluyente inerte (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)), y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 0 hasta 150°C, convenientemente a alrededor de 50°C.

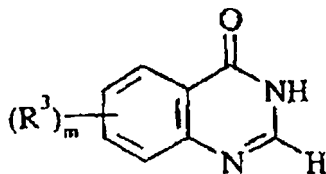
Los procesos (a)-(d) se prefieren con respecto a los procesos (e)-(g).

(h) La producción de aquellos compuestos de la fórmula I y sus sales, en los que uno o más de los sustituyentes (R^3)_n está representado por -NR⁸⁴R⁸⁵-, en los que uno o ambos de R^{84} y R^{85} son alquilo C_{1-3} , se puede efectuar

haciendo reaccionar compuestos de fórmula I, en la que el sustituyente $(R^3)_m$ es un grupo amino, con un agente alquilante, preferiblemente en presencia de una base como se define aquí anteriormente. Tales agentes alquilantes son restos alquílicos C_{1-3} que tienen un resto desplazable como se define aquí anteriormente, tales como haluros de alquilo C_{1-3} , por ejemplo cloruro, bromuro o yoduro de alquilo C_{1-3} . La reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)) y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 10 hasta 100°C, convenientemente a alrededor de la temperatura ambiente. La producción de compuestos de fórmula I y sus sales, en los que uno o más de los sustituyentes R^2 o R^3 es un grupo amino, se puede efectuar reduciendo un compuesto correspondiente de la fórmula I, en la que el o los sustituyentes en la posición o posiciones correspondientes del grupo quinazolinico y/u oxindólico heteroaromático es/son un grupo o grupos nitro. La reducción se puede efectuar convenientemente como se describe en el proceso (i) en lo sucesivo. La producción de un compuesto de la fórmula I y sus sales, en los que el o los sustituyentes en la posición o posiciones correspondientes del grupo quinazolinico y/u oxindólico heteroaromático es/son un grupo o grupos nitro, se puede efectuar mediante los procesos descritos aquí anteriormente y en lo sucesivo en los procesos (a-g, (preferiblemente a, b o d-g, más preferiblemente a, b o d)) y (i-viii), usando un compuesto seleccionado de los compuestos de las fórmulas (I-XXXIV), en las que el o los sustituyentes en la posición o posiciones correspondientes del anillo quinazolinico y/o bencénico del grupo oxindólico heteroaromático es/son un grupo o grupos nitro.

Síntesis de Intermedios

(i) Los compuestos de fórmula III y sus sales constituyen una característica adicional de la presente invención. Tales compuestos en los que L^1 es halógeno se pueden preparar, por ejemplo, halogenando un compuesto de fórmula XIV:

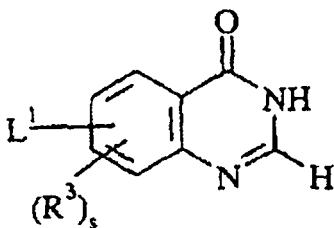


(XIV)

(en la que R^3 y m son como se definen aquí anteriormente).

Los agentes halogenantes convenientes incluyen haluros de ácidos inorgánicos, por ejemplo cloruro de tionilo, cloruro de fósforo (III), oxiclорuro de fósforo (V) y cloruro de fósforo (V). La reacción de halogenación se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte, tal como, por ejemplo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, triclorometano o tetracloruro de carbono, o en un disolvente de hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno; o la reacción se puede efectuar sin la presencia del disolvente. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 10 a 150°C, preferiblemente en el intervalo de 40 a 100°C.

Los compuestos de fórmula XIV y sus sales, que constituyen una característica adicional de la presente invención, se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XV:

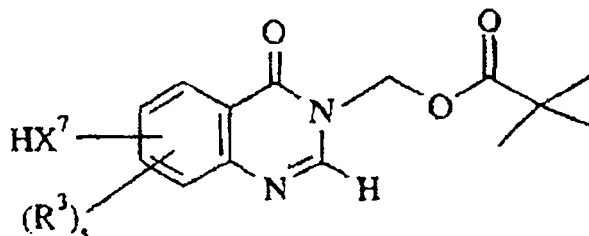


(XV)

(en la que R^3 , s y L^1 son como se definen aquí anteriormente) con un compuesto de la fórmula XI como se define aquí anteriormente. La reacción se puede efectuar convenientemente en presencia de una base (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)), y ventajosamente en presencia de un disolvente o diluyente inerte (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)), ventajosamente a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 10 a 150°C, convenientemente a alrededor de 100°C.

ES 2 289 791 T3

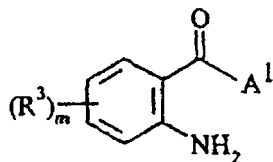
Los compuestos de fórmula XIV y sus sales, en los que al menos un R^3 es $R^{15}X^7$, y en el que X^7 es -O-, -S-, -SO₂-, -CONR¹⁷-, -SO₂NR¹⁸- o -NR²⁰- (en los que R¹⁷, R¹⁸ y R²⁰ representan cada uno independientemente hidrogeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi (C₁₋₃)-alquilo C₂₋₃), también se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XVI:



(XVI)

(en la que R³, s y X⁷ son como se definen aquí anteriormente) con un compuesto de la fórmula IX como se define aquí anteriormente. La reacción se puede efectuar, por ejemplo, como se describe para el proceso (e) aquí anteriormente. El grupo pivaloiloximetilo se puede escindir después haciendo reaccionar el producto con una base tal como, por ejemplo, amoníaco acuoso, trietilamina en agua, un hidróxido o alcóxido de metal alcalino o alcalino-térreo, preferiblemente amoníaco acuoso, hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de potasio acuoso, en un disolvente prótico polar tal como un alcohol, por ejemplo metanol o etanol. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura en el intervalo de 20 hasta 100°C, preferiblemente en el intervalo de 20 hasta 50°C.

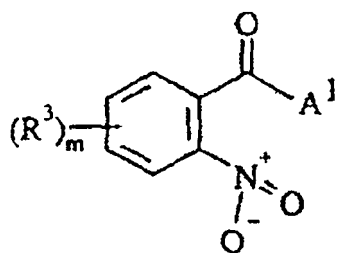
Los compuestos de fórmula XIV y sus sales también se pueden preparar ciclando un compuesto de la fórmula XVII:



(XVII)

(en la que R³ y m son como se definen aquí anteriormente, y A¹ es un grupo hidroxilo, alcoxi (preferiblemente alcoxi C₁₋₄) o amino), para formar de ese modo un compuesto de fórmula XIV o una sal del mismo. La ciclación se puede efectuar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XVII, en la que A¹ es un grupo hidroxilo o alcoxi, con formamida o un equivalente de la misma eficaz para provocar la ciclación, con lo que se obtiene un compuesto de fórmula XIV o una sal del mismo, tal como cloruro de [3-(dimetilamino)-2-azaprop-2-eniliden]dimetilamonio. La ciclación se efectúa convenientemente en presencia de formamida como disolvente, o en presencia de un disolvente o diluyente inerte tal como un éter, por ejemplo 1,4-dioxano. La ciclación se efectúa convenientemente a una temperatura elevada, preferiblemente en el intervalo de 80 hasta 200°C. Los compuestos de fórmula XIV también se pueden preparar ciclando un compuesto de la fórmula XVII, en la que A¹ es un grupo amino, con ácido fórmico o un equivalente del mismo eficaz para provocar la ciclación, con lo que se obtiene un compuesto de fórmula XIV o una sal del mismo. Los equivalentes de ácido fórmico eficaces para provocar la ciclación incluyen, por ejemplo, un trialcóxi(C₁₋₄)metano, por ejemplo trietoximetano y trimetoximetano. La ciclación se efectúa convenientemente en presencia de una cantidad catalítica de un ácido anhidro, tal como ácido sulfónico, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, y en presencia de un disolvente o diluyente inerte, tal como, por ejemplo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, triclorometano o tetracloruro de carbono, un éter tal como éter dietílico o tetrahidrofurano, o un disolvente de tipo hidrocarburo aromático, tal como tolueno. La ciclación se efectúa convenientemente a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 10 a 100°C, preferiblemente en el intervalo de 20 a 50°C.

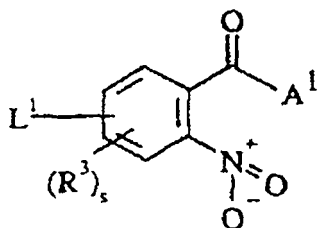
Los compuestos de fórmula XVII y sus sales, que constituyen una característica adicional de la presente invención, se pueden preparar, por ejemplo, reduciendo el grupo nitro en un compuesto de la fórmula XVIII:



(XVIII)

(en la que R^3 , m y A^1 son como se definen aquí anteriormente), para producir un compuesto de fórmula XVII como se define aquí anteriormente. La reducción del grupo nitro se puede efectuar convenientemente mediante cualquiera de los procedimientos conocidos para tal transformación. La reducción se puede llevar a cabo, por ejemplo, agitando una disolución del nitrocompuesto en hidrógeno a 1 a 4 atmósferas de presión, en presencia de un disolvente o diluyente inerte como se define aquí anteriormente, en presencia de un metal eficaz para catalizar las reacciones de hidrogenación, tal como paladio o platino. Un agente reductor adicional es, por ejemplo, un metal activado, tal como hierro activado (producido, por ejemplo, lavando polvo de hierro con una disolución diluida de un ácido, tal como ácido clorhídrico). De este modo, por ejemplo, la reducción se puede efectuar calentando el nitrocompuesto en hidrógeno a 2 atmósferas de presión, en presencia del metal activado y un disolvente o diluyente, tal como una mezcla de agua y alcohol, por ejemplo metanol o etanol, a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 50 a 150°C, convenientemente a alrededor de 70°C.

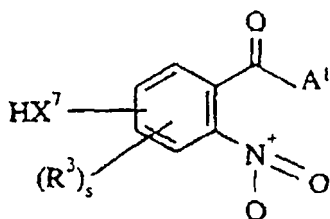
Los compuestos de la fórmula XVIII y sus sales, que constituyen una característica adicional de la presente invención, se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XIX:



(XIX)

(en la que R^3 , s , L^1 y A^1 son como se definen aquí anteriormente) con un compuesto de la fórmula XI como se define aquí anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula XVIII. La reacción de los compuestos de fórmulas XIX y XI se efectúa convenientemente en condiciones como se describen para el procedimiento (f) aquí anteriormente.

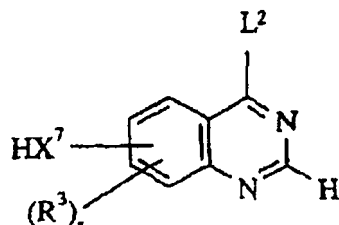
Los compuestos de fórmula XVIII y sus sales, en los que al menos un R^3 es $R^{15}X^7$, y en el que X^7 es -O-, -S-, -SO₂-, -CONR¹⁷-, -SO₂NR¹⁸- o -NR²⁰- (en los que R^{17} , R^{18} y R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi (C₁₋₃)-alquilo C₂₋₃), también se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XX:



(XX)

(en la que R^3 , s, A^1 y X^7 son como se definen aquí anteriormente) con un compuesto de la fórmula IX como se define aquí anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula XVIII. La reacción de los compuestos de fórmulas XX y IX se efectúa convenientemente en condiciones como se describen para el procedimiento (e) aquí anteriormente.

- 5 Los compuestos de fórmula III y sus sales, en los que al menos un R^3 es $R^{15}X^7$, y en el que X^7 es -O-, -S-, -SO₂-, -CONR¹⁷-, -SO₂NR¹⁸- o -NR²⁰- (en los que R^{17} , R^{18} y R^{20} representan cada uno independientemente hidrogeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi (C₁₋₃)-alquilo C₂₋₃), también se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XXI:

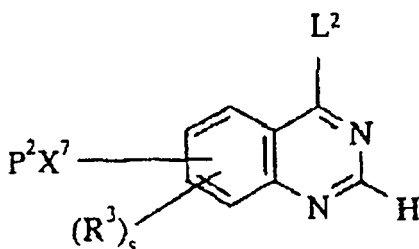


(XXI)

- 25 (en la que R^3 , X^7 y s son como se definen aquí anteriormente, y L^2 representa un resto protector desplazable) con un compuesto de la fórmula IX como se define aquí anteriormente, para obtener de ese modo un compuesto de fórmula III en la que L^1 está representado por L^2 .

30 Se usa convenientemente un compuesto de fórmula XXI en la que L^2 representa un grupo fenoxi que puede, si se desea, tener hasta 5 sustituyentes, preferiblemente hasta 2 sustituyentes, seleccionados de halógeno, nitro y ciano. La reacción se puede efectuar convenientemente en condiciones como se describen para el proceso (e) aquí anteriormente.

Los compuestos de fórmula XXI y sus sales, que constituyen una característica adicional de la presente invención, se pueden preparar, por ejemplo, desprotegiendo un compuesto de fórmula XXII:



(XXII)

- 50 (en la que R^3 , P^2 , X^7 , s y L^2 son como se definen aquí anteriormente, con la condición de que X^7 no sea -CH₂-). La desprotección se puede efectuar mediante técnicas bien conocidas en la bibliografía; por ejemplo, cuando P^2 representa un grupo bencilo, la desprotección se puede efectuar mediante hidrogenólisis o mediante tratamiento con ácido trifluoroacético.

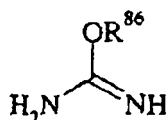
55 Si se desea, un compuesto de fórmula III se puede convertir en otro compuesto de fórmula III en la que el resto L^1 es diferente. De este modo, por ejemplo, un compuesto de fórmula III, en la que L^1 es distinto de halógeno, por ejemplo fenoxi opcionalmente sustituido, se puede convertir en un compuesto de fórmula III en la que L^1 es halógeno, mediante hidrólisis de un compuesto de fórmula III (en la que L^1 es distinto de halógeno), para producir un compuesto de fórmula XIV como se define aquí anteriormente, seguido de la introducción del haluro en el compuesto de fórmula XIV, así obtenido como se define aquí anteriormente, para producir un compuesto de fórmula III en la que L^1 representa halógeno.

- 65 (ii) Los compuestos de fórmula IV y sus sales, que constituyen una característica adicional de la presente invención, se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos conocidos, incluyendo las referencias: "The Chemistry of Indoles" R. J. Sundberg página 341, 1970 Academic, New York; Gassman y Bergen, 1974, Jnl. Am. Chem. Soc., 96, 5508 y 5512; Quallich y Morrissey, 1993, Synthesis, 51; Cherest *et al.*,

1989, Tetrahedron Letters, 30, 715; Marfat *et al.*, 1987, Tetrahedron Letters, 28, 4027-4030; Robinson *et al.*, 1991, J Org Chem 56, 4805; Publicación de Solicitud de Patente Europea número 0436333 A2; Daisley *et al.*, Synth. Commun. 1981, 11(9), 743-749; Robinson *et al.*, J Heterocyclic Chem. 1996, 33, 287.

En particular, los 5,7-diazaoxindoles se pueden obtener mediante una serie de etapas, comenzando con la reacción de un diéster de succinato con formiato de etilo en presencia de una base. Tal base es, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo un hidruro de sodio, o un amiduro de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, por ejemplo amiduro de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de sodio, amiduro de potasio o bis(trimetilsilil)amiduro de potasio, preferiblemente hidruro de sodio. La reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)), tal como benceno, xileno, tolueno, preferiblemente en tolueno, y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 25 hasta 100°C, preferiblemente en el intervalo de 25 hasta 80°C. La mezcla se hace reaccionar entonces con una amidina, tal como una alquilamidina, en un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, 2-propanol, 2-pentanol, 2-metil-1-propanol, preferiblemente en 2-propanol. La reacción se efectúa convenientemente a la temperatura de reflujo del disolvente. (Referencia: Biggs, J. Amer. Chem. Soc. 1959, 1849). La halogenación del producto se efectúa entonces convenientemente en condiciones como se describen en (i) aquí anteriormente. El desplazamiento del átomo de cloro se puede efectuar haciendo reaccionar el producto con un derivado de azida, tal como azida sódica, azida trimetilsilílica, preferiblemente azida sódica, en un disolvente aprótico dipolar (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)), convenientemente en *N,N*-dimetilformamida. La reacción se puede efectuar ventajosamente a una temperatura en el intervalo de 50 hasta 80°C. La azida resultante se reduce entonces mediante cualquiera de los procedimientos conocidos para tal transformación. La reducción se puede efectuar de manera similar a la descrita en (i) aquí anteriormente. De este modo, por ejemplo, la reducción se puede efectuar agitando la azida en presencia de un catalizador de paladio al 10% sobre carbón, en hidrógeno a presión atmosférica, en presencia de un disolvente o diluyente tal como un alcohol, por ejemplo metanol, etanol o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo de 15 hasta 50°C, preferiblemente a la temperatura ambiente. La ciclación se puede lograr entonces calentando el producto en un disolvente inerte tal como tolueno, xileno, éter difenílico, mezcla de Dowtherm (marca de Fluka Chemie AG), preferiblemente éter difenílico o mezcla de Dowtherm. La ciclación se puede efectuar convenientemente a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 100 hasta 250°C, preferiblemente en el intervalo de 150 hasta 200°C.

Como alternativa (después de Seela *et. al.*, Liebg's Ann. Chem. 1984, 275-282 y Seela *et. al.*, Helvetica Chimica Acta 1994, 77, 194), los 5,7-diazaoxindoles también se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Z1:

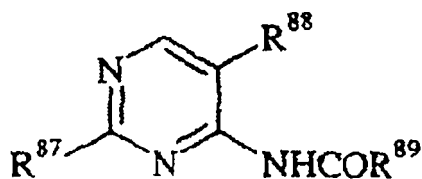


(Z1)

(en la que R^{86} representa alquilo C_{1-3} , o cualquiera de los valores de R^4 (en el que R^4 es como se define aquí anteriormente)), con 2-ciano-4,4-dietoxibutylcarboxilato de etilo. La reacción se realiza convenientemente en presencia de una base, tal como un alcóxido de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, por ejemplo metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio o etóxido de potasio. La reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un disolvente tal como un alcohol, convenientemente metanol, etanol, correspondiendo ventajosamente el alcohol al sustituyente R^{86} , por ejemplo si R^{86} es metoxi, el disolvente es ventajosamente metanol. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 50 hasta 200°C, preferiblemente en el intervalo de 50 hasta 150°C. La azida resultante se puede tratar entonces con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, para dar un azaindol. La halogenación del azaindol se puede efectuar entonces con un agente halogenante (como se describe en (i) aquí anteriormente), en un disolvente o diluyente inerte, en un disolvente de tipo hidrocarburo aromático, o en una amina aromática, por ejemplo la reacción se puede efectuar ventajosamente en cloruro de metileno, diclorometano, benceno, tolueno, *N,N*-dimetilanilina, *N,N*-dietilanilina, más preferiblemente en *N,N*-dimetilanilina. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 50 hasta 200°C, preferiblemente en el intervalo de 80 hasta 150°C. El azaindol se puede reducir entonces en condiciones similares a las descritas en (i) aquí anteriormente para la reducción de un grupo nitro. Por ejemplo, la reducción se puede lograr agitando una disolución del azaindol en hidrógeno a presión atmosférica, en presencia de catalizador de paladio al 10% sobre carbón, en presencia de un disolvente tal como un alcohol, metanol o etanol, que contiene una amina tal como trietilamina, etilamina o amoníaco, preferiblemente que contiene amoníaco, convenientemente a una temperatura en el intervalo de 15 hasta 80°C, preferiblemente a la temperatura ambiente. La bromación del azaindol resultante se puede efectuar entonces convenientemente tratando el azaindol con perbromuro de bromuro de piridinio, en un disolvente prótico tal como un alcohol, por ejemplo 2-metil-2-propanol, a una temperatura en el intervalo de 25 a 75°C, preferiblemente en el intervalo de 25 a 45°C. La reducción del producto se efectúa entonces de manera similar a la descrita en (i) aquí anteriormente. Por ejemplo, la reducción se puede efectuar convenientemente agitando una disolución del producto en hidrógeno a presión atmosférica, en presencia de un disolvente o diluyente inerte, tal como metanol, etanol o *N,N*-dimetilformamida, en presencia de un catalizador de paladio al 10% sobre carbón.

ES 2 289 791 T3

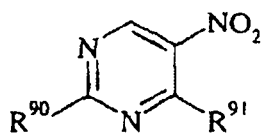
Como alternativa (después de Yamanaka *et. al.*, Chem. Pharm. Bull. 1993, 41, 81-86), los 5,7-diazaoxindoles también se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Z2:



(Z2)

(en la que R⁸⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅, o cualquiera de los valores de R² como se definen aquí anteriormente, con la excepción de hidroxilo, amino, alcanilo C₂₋₄ y alquil C₁₋₄-sulfinilo, R⁸⁸ representa bromo o yodo, y R⁸⁹ representa alquilo C₁₋₅ o fenilo), con un trialquilestannano, preferiblemente un tributilestannano, tal como (2-etoxivinil)tributilestannano, en presencia de una sal de paladio, preferiblemente diclorobis(trifenilfosfina)paladio, en presencia de una sal de amonio tal como cloruro de tetraetilamonio. La reacción se puede efectuar en un disolvente aprótico dipolar (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)), tal como N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o tetrahidrofurano, preferiblemente en N,N-dimetilformamida o acetonitrilo. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el intervalo de 50 hasta 200°C, más preferiblemente en el intervalo de 80 hasta 150°C. La ciclación del producto se puede efectuar calentándolo en un disolvente prótico polar, tal como un alcohol, preferiblemente metanol o etanol, en presencia de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico. La reacción se puede efectuar convenientemente a una temperatura en el intervalo de 50 hasta 200°C, preferiblemente en el intervalo de 50 hasta 150°C. La bromación del azaindol resultante se puede efectuar entonces convenientemente como se describe aquí anteriormente. La reducción del producto se efectúa entonces de manera similar a la descrita en (i) aquí anteriormente. Por ejemplo, la reducción se puede efectuar convenientemente agitando una disolución del producto en hidrógeno a presión atmosférica, en presencia de un disolvente o diluyente inerte tal como metanol, etanol o N,N-dimetilformamida, en presencia de catalizador de paladio al 10% sobre carbón.

Los 4,6-diazaoxindoles (después de Yamanaka, Chem. Pharm. Bull. 1993, 41, 81-86) se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Z3:

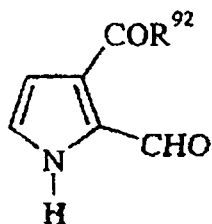


(Z3)

(en la que R⁹⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅, o cualquiera de los valores de R² como se definen aquí anteriormente, con la excepción de hidroxilo, amino, alcanilo C₂₋₄, y alquil C₁₋₄-sulfinilo, y R⁹¹ representa bromo o yodo), con un trialquilestannano, preferiblemente un tributilestannano, tal como (2-etoxivinil)tributilestannano, en presencia de una sal de paladio, preferiblemente diclorobis(trifenilfosfina)paladio, en presencia de una sal de amonio tal como cloruro de tetraetilamonio. La reacción se puede efectuar convenientemente en un disolvente aprótico dipolar (como se define aquí anteriormente en el proceso (a)), tal como N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o tetrahidrofurano, preferiblemente en N,N-dimetilformamida o acetonitrilo. La reacción se realiza ventajosamente a una temperatura en el intervalo de 50 hasta 200°C, más preferiblemente en el intervalo de 80 hasta 150°C. La reducción del grupo nitro en el producto resultante se puede lograr en condiciones similares a las descritas en (i) aquí anteriormente. Por ejemplo, la reacción se efectúa convenientemente agitando el producto en hidrógeno a presión atmosférica, en presencia de un disolvente polar tal como metanol, etanol o una mezcla de un alcohol y un disolvente clorado, tal como cloruro de metileno, en presencia de un catalizador de metal activado, tal como níquel Raney. La reacción se puede efectuar convenientemente a una temperatura en el intervalo de 15 a 80°C, más preferiblemente a la temperatura ambiente. La ciclación del producto se puede efectuar calentando una disolución del producto en un alcohol, tal como metanol o etanol, que contiene un ácido inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico acuoso, a una temperatura en el intervalo de 50 hasta 150°C, más preferiblemente a la temperatura de reflujo del disolvente. La reacción se puede efectuar convenientemente al mismo tiempo que la reducción del grupo nitro, y sin aislar el producto intermedio. La bromación del azaindol resultante se puede efectuar entonces convenientemente como se describe aquí anteriormente. La reducción del producto se efectúa entonces de manera similar a la descrita en (i) aquí anteriormente. Por ejemplo, la reducción se puede efectuar convenientemente agitando una disolución del producto en hidrógeno a presión atmosférica, en presencia de un disolvente o diluyente inerte tal como metanol, etanol o N,N-dimetilformamida, en presencia de catalizador de paladio al 10% sobre carbón.

ES 2 289 791 T3

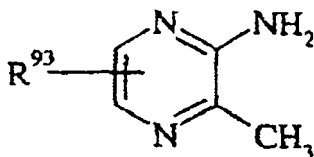
Los 5,6-diazaoxindoles (después de Marquet *et al.*, Chimie Therapeutique 1968, 3, 348) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula Z4:



(Z4)

(en la que R⁹² representa alcoxi C₁₋₅, halo, amino, alquil C₁₋₅-amino, di(alquil C₁₋₅)amino o arilamino, preferiblemente alcoxi C₁₋₅, especialmente etoxi) con hidrazina. La reacción se puede efectuar convenientemente en un disolvente prótico polar, tal como metanol, etanol, 2-propanol, 3-metil-1-butanol, preferiblemente en etanol, a una temperatura en el intervalo de 50 hasta 120°C, preferiblemente a la temperatura de reflujo del disolvente. La halogenación del producto se puede efectuar entonces haciendo reaccionar el producto con un agente halogenante (como se describe en (i) aquí anteriormente). La reacción se efectúa convenientemente sin un disolvente, o en presencia de un disolvente o diluyente inerte tal como, por ejemplo, un disolvente halogenado, tal como cloruro de metileno, triclorometano o tetracloruro de carbono, o un disolvente de tipo hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno. La reacción se puede efectuar convenientemente a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 10 a 150°C, preferiblemente en el intervalo de 40 a 100°C. El azaindol resultante se puede reducir entonces de manera similar a la descrita en (i) aquí anteriormente. La reacción se puede efectuar convenientemente en presencia de una base, tal como un alcóxido de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, por ejemplo etóxido de sodio o metóxido de sodio. Por ejemplo, la reducción se puede lograr calentando una disolución del azaindol en hidrógeno a 2 atmósferas de presión, en presencia de catalizador de paladio al 10% sobre carbón en etanol que contiene hidróxido sódico, convenientemente a una temperatura en el intervalo de 15 hasta 80°C, preferiblemente a la temperatura ambiente. La bromación del azaindol resultante se puede efectuar entonces convenientemente como se describe aquí anteriormente. La reducción del producto se efectúa entonces de manera similar a la descrita en (i) aquí anteriormente. Por ejemplo, la reducción se puede efectuar convenientemente agitando una disolución del producto en nitrógeno a presión atmosférica, en presencia de un disolvente o diluyente inerte tal como metanol, etanol o N,N-dimetilformamida, en presencia de catalizador de paladio al 10% sobre carbón.

Los 4,7-diazaoxindoles se pueden preparar (después de Parrick *et al*, J. Chem. Soc. Perk I 1976, 1361) haciendo reaccionar a compuesto de la fórmula Z5:

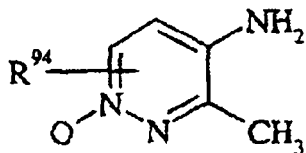


(Z5)

(en la que R⁹³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅ o cualquiera de los valores para R² como se definen aquí anteriormente, con la excepción de hidroxilo, amino y alcanilo C₂₋₄) con un ortoformiato tal como ortoformiato de metilo u ortoformiato de etilo, en presencia de un disolvente aprótico tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, 1-propanol, 2-propanol, preferiblemente metanol. La reacción se puede efectuar convenientemente en presencia de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico. La reacción se puede efectuar convenientemente a una temperatura en el intervalo de 50 hasta 180°C, preferiblemente en el intervalo de 50 hasta 150°C. El producto se calienta entonces en presencia de una amina o alquilanilina, tal como dimetilamina, dietilamina, metilanilina, etilanilina, preferiblemente metilanilina. La reacción se puede efectuar convenientemente a una temperatura en el intervalo de 100 hasta 200°C, preferiblemente en el intervalo de 150 hasta 180°C. El producto se hace reaccionar entonces con un amiduro de metal alcalino o un amiduro de metal alcalino-térreo, tal como amiduro de sodio o amiduro de litio, preferiblemente amiduro de sodio, en presencia de una alquilanilina tal como metilanilina, etilanilina, preferiblemente metilanilina. La reacción se puede efectuar convenientemente a una temperatura en el intervalo de 50 hasta 200°C, preferiblemente en el intervalo de 50 hasta 150°C. La bromación del azaindol resultante se puede efectuar entonces convenientemente como se describe aquí anteriormente. La reducción del producto se efectúa entonces de manera

similar a lo descrito en (i) aquí anteriormente. Por ejemplo, la reducción se puede efectuar convenientemente agitando una disolución del producto en hidrógeno a presión atmosférica, en presencia de un disolvente o diluyente inerte, tal como metanol, etanol o *N,N*-dimetilformamida, en presencia de catalizador de paladio al 10% sobre carbón.

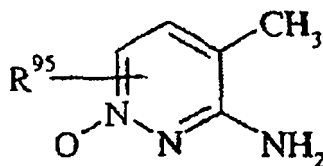
- 5 Los 4,5-diazaoxindoles se pueden preparar (después de Parrick *et al*, J. Chem. Soc. Perk I, 1976, 1363 y P Cook *et al*, J. Het. Chem. 1973, 10, 807) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula Z6:



(Z6)

(en la que R^{94} representa hidrógeno, alquilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-5} o cualquiera de los valores para R^2 como se definen aquí anteriormente, con la excepción de hidroxilo, amino y alcanilo C_{2-4}) con un derivado de ortoformiato tal como ortoformiato de metilo u ortoformiato de etilo, en presencia de un disolvente inerte tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidinona, en presencia de un disolvente aprótico tal como un alcohol, por ejemplo metanol, 1-propanol, 2-propanol, ventajosamente metanol; preferiblemente una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y metanol. La reacción se puede efectuar convenientemente en presencia de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico. La reacción se puede efectuar convenientemente a una temperatura en el intervalo de 50 hasta 180°C, preferiblemente en el intervalo de 50 hasta 150°C. El producto se puede hacer reaccionar entonces con una sal de potasio de oxalato de dietilo o dimetilo. La reacción se puede efectuar convenientemente en un disolvente o diluyente tal como etanol, metanol, éter o tetrahidrofurano, preferiblemente una mezcla de etanol y éter. La reacción se puede efectuar convenientemente a una temperatura en el intervalo de 10 hasta 40°C, preferiblemente en el intervalo de 20 hasta 30°C. La ciclación del producto se puede lograr entonces agitando el producto en una disolución acuosa de ácido inorgánico concentrado, tal como ácido clorhídrico o bromhídrico, a temperatura ambiente. La reducción del grupo de óxido de nitrógeno se puede efectuar entonces mediante cualquier procedimiento conocido en la bibliografía para reducir óxido de nitrógeno (Chemistry of Heterocyclic N-oxides, Katritzky y Lagowski, Academic Press 1971), tal como haciendo reaccionar el producto con cloruro de fósforo (III) o cloruro de fósforo (V), en un disolvente clorado tal como cloruro de metileno o trichlorometano, o haciendo reaccionar el producto con anhídrido trifluoroacético en acetonitrilo que contiene yoduro de sodio. El azaindol se prepara entonces haciendo reaccionar el producto con una disolución acuosa de una base inorgánica, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, en presencia de un disolvente o diluyente inerte tal como metanol, etanol, preferiblemente hidróxido de sodio en una mezcla de agua y *N,N*-dimetilformamida o metanol. La reacción se puede efectuar convenientemente a una temperatura en el intervalo de 25 hasta 100°C, preferiblemente en el intervalo de 25 hasta 50°C. El producto se trata entonces con una disolución de un ácido inorgánico concentrado o diluido, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico, en presencia de un disolvente inerte tal como metanol, etanol, cloruro de metileno, preferiblemente una mezcla de agua y etanol. La bromación del azaindol resultante se puede efectuar entonces convenientemente como se describe aquí anteriormente. La reducción del producto se efectúa entonces de manera similar a lo descrito en (i) aquí anteriormente. Por ejemplo, la reducción se puede efectuar convenientemente agitando una disolución del producto en hidrógeno a presión atmosférica, en presencia de un disolvente o diluyente inerte, tal como metanol, etanol o *N,N*-dimetilformamida, en presencia de catalizador de paladio al 10% sobre carbón.

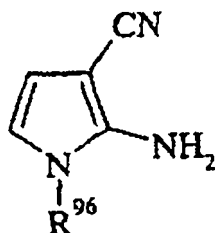
En otro aspecto de la presente invención, los 6,7-diazaoxindoles se pueden preparar usando un compuesto de la fórmula Z7:



(Z7)

(en la que R^{95} representa hidrógeno, alquilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-5} o cualquiera de los valores para R^2 como se definen aquí anteriormente, con la excepción de hidroxilo, amino y alcanilo C_{2-4}), en lugar de un compuesto de la fórmula Z6 en las reacciones descritas aquí anteriormente para la preparación de 4,5-diazaoxindoles.

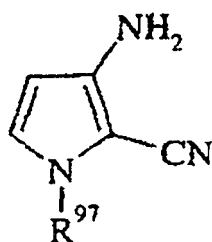
En otro aspecto de la presente invención, los 5,6,7-triazaoxindoles se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula Z8:



(Z8)

(en la que R^{96} representa hidrógeno, alquilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-5} -metilo, di(alcoxi C_{1-5})metilo, arilo, bencilo, alcoxi C_{1-5} -carbonilo, di(alcoxi C_{1-5})bencilo, preferiblemente hidrógeno, bencilo o alcoxi C_{1-5} -carbonilo) con un ácido inorgánico tal como ácido polifosfórico en ácido fosfórico. La reacción se puede efectuar convenientemente a una temperatura en el intervalo de 50 hasta 150°C, preferiblemente en el intervalo de 100 hasta 150°C. El producto se puede aislar o no antes de la ciclación. La ciclación del producto se puede efectuar mezclando una disolución del producto en ácido polifosfórico con una disolución de nitrito de sodio. La reacción se puede efectuar convenientemente en un disolvente tal como agua, y a una temperatura en el intervalo de -5 hasta 10°C, preferiblemente 0°C. La halogenación del producto ciclado se puede efectuar entonces con un agente halogenante (como se describe en (i) aquí anteriormente), preferiblemente con cloruro de fósforo (V). La reacción se puede efectuar convenientemente en un disolvente o diluyente inerte, tal como, por ejemplo, cloruro de metileno, triclorometano, en un disolvente de tipo hidrocarburo aromático, tal como, por ejemplo, benceno o tolueno, o en una amina aromática, tal como N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, más preferiblemente N,N-dimetilanilina. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura en el intervalo de 50 hasta 200°C, más preferiblemente en el intervalo de 80 hasta 150°C. El azaindol halogenado resultante se puede reducir entonces de manera similar a lo descrito en (i) aquí anteriormente. Por ejemplo, la reducción se puede efectuar convenientemente agitando una disolución del azaindol en hidrógeno a presión atmosférica, en presencia de un disolvente tal como un alcohol, por ejemplo, metanol o etanol, que contiene una amina, tal como trietilamina, etilamina o amoníaco, preferiblemente que contiene amoníaco, en presencia de catalizador de paladio al 10% sobre carbón, a una temperatura en el intervalo de 15 hasta 80°C, preferiblemente a temperatura ambiente. La bromación del azaindol resultante se puede efectuar entonces convenientemente como se describe aquí anteriormente. La reducción del producto se efectúa entonces de manera similar a lo descrito en (i) aquí anteriormente. Por ejemplo, la reducción se puede efectuar convenientemente agitando una disolución del producto en hidrógeno a presión atmosférica, en presencia de un disolvente o diluyente inerte tal como metanol, etanol o N,N-dimetilformamida, en presencia de catalizador de paladio al 10% sobre carbón.

En otro aspecto de la presente invención, los 4,5,6-triazaoxindoles se pueden preparar usando un compuesto de la fórmula Z9:

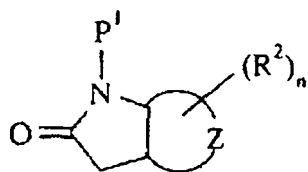


(Z9)

(en la que R^{97} representa hidrógeno, alquilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-5} -metilo, di(alcoxi C_{1-5})metilo, arilo, bencilo, alcoxi C_{1-5} -carbonilo, di(alcoxi C_{1-5})bencilo, preferiblemente hidrógeno, bencilo o alcoxi C_{1-5} -carbonilo), en lugar de un compuesto de la fórmula Z8 en las reacciones descritas aquí anteriormente para la preparación de 5,6,7-triazaoxindoles.

En la preparación de azaoxindoles, diazaoxindoles y triazaoxindoles, los sustituyentes en el grupo oxindólico heteroaromático se pueden añadir en cualquier etapa de la preparación, mediante cualquier procedimiento conocido como apropiado para ese fin.

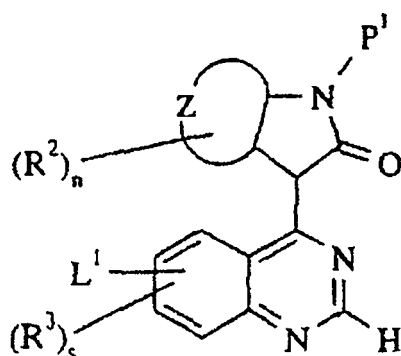
(iii) Los compuestos de fórmula V y sus sales constituyen una característica adicional de la presente invención, y se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula III, como se define aquí anteriormente, con un compuesto de la fórmula XXIII:



(XXIII)

(en la que R^2 , n , el anillo Z y P^1 son como se definen aquí anteriormente). La reacción se puede efectuar, por ejemplo, como se describe para el proceso (a) aquí anteriormente.

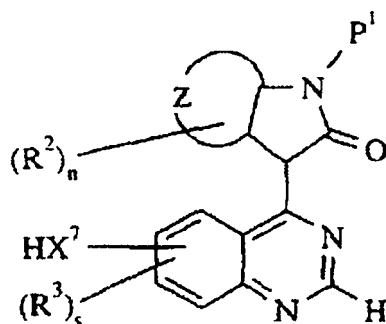
Los compuestos de fórmula V y sus sales también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XXIV:



(XXIV)

(en la que R^2 , R^3 , L^1 , n , el anillo Z , s y P^1 son como se definen aquí anteriormente) con un compuesto de la fórmula XI como se define aquí anteriormente. La reacción se puede efectuar, por ejemplo, como se describe para el proceso (f) anterior.

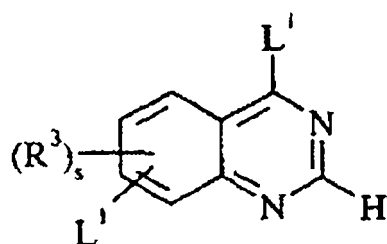
Los compuestos de fórmula V y sus sales, en los que al menos un R^3 es $R^{15}X^7$, y en el que X^7 es $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $CONR^{17}-$, $-SO_2NR^{18}-$ o $-NR^{20}-$ (en los que R^{17} , R^{18} y R^{20} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi (C_{1-3})-alquilo C_{2-3}), también se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XXV:



(XXV)

(en la que R^2 , R^3 , X^7 , n , el anillo Z , s y P^1 son como se definen aquí anteriormente) con un compuesto de la fórmula IX como se define aquí anteriormente. La reacción se puede efectuar, por ejemplo, como se describe para el proceso (e) aquí anteriormente.

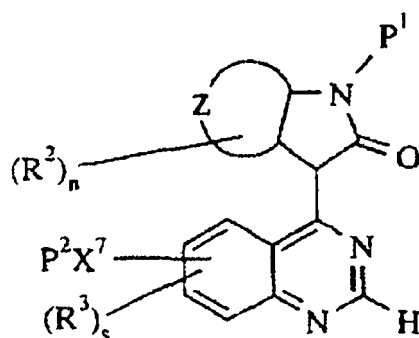
Los compuestos de fórmula XXIV y sus sales constituyen una característica adicional de la presente invención, y se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XXVI:



(XXVI)

(en la que R^3 , s y cada uno de L^1 son como se definen aquí anteriormente, y el L^1 en la posición 4 y el otro L^1 en otra posición en el anillo de quinazolina pueden ser iguales o diferentes) con un compuesto de la fórmula XXIII como se define aquí anteriormente. La reacción se puede efectuar por ejemplo mediante un proceso como se describe en (a) antes.

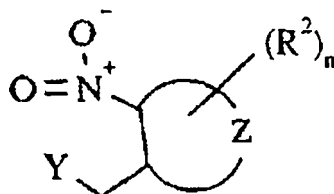
Los compuestos de la fórmula XXV y sus sales, que constituyen una característica adicional de la presente invención, se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos de las fórmulas XXII y XXIII, como se definen aquí anteriormente, en condiciones descritas en (a) aquí anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula XXVII:



(XXVII)

(en la que R^2 , R^3 , P^1 , P^2 , X^7 , s , el anillo Z y n son como se definen aquí anteriormente, con la condición de que X^7 no sea $-CH_2-$), y desprotegiendo después el compuesto de la fórmula XXVII, por ejemplo como se describe en (i) antes.

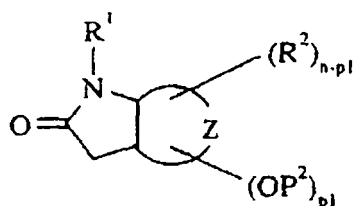
(iv) Los compuestos de la fórmula VI y sus sales constituyen una característica adicional de la presente invención, y se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III, como se define aquí anteriormente, con un compuesto de la fórmula XXVIII:



(XXVIII)

(en la que R^2 , n , el anillo Z e Y son como se definen aquí anteriormente). La reacción se puede efectuar, por ejemplo, como se describe para el proceso (a) aquí anteriormente.

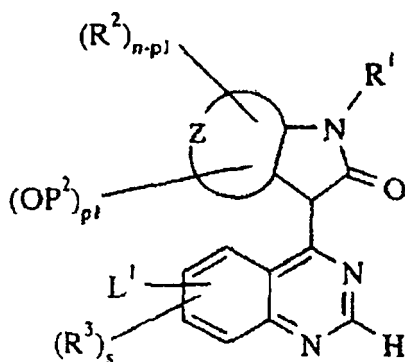
(v) Los compuestos de fórmula VII y sus sales constituyen una característica adicional de la presente invención, y se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III, como se define aquí anteriormente, con un compuesto de la fórmula XXIX:



(XXIX)

(en la que R¹, R², n, pl, el anillo Z y P² son como se definen aquí anteriormente). La reacción se puede efectuar, por ejemplo, como se describe para el proceso (a) aquí anteriormente.

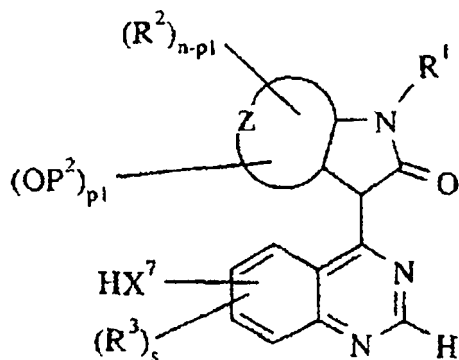
Los compuestos de fórmula VII y sus sales también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXX:



(XXX)

(en la que R¹, R², R³, L¹, n, pl, s, el anillo Z y P² son como se definen aquí anteriormente) con un compuesto de la fórmula XI como se define aquí anteriormente. La reacción se puede efectuar, por ejemplo, como se describe para el proceso (f) anterior.

Los compuestos de fórmula VII y sus sales, en los que al menos un R³ es R¹⁵X⁷, y en el que X⁷ es -O-, -S-, -SO₂-, -CONR¹⁷-, -SO₂NR¹⁸- o -NR²⁰- (en los que R¹⁷, R¹⁸ y R²⁰ representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi (C₁₋₃)-alquilo C₂₋₃), también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XXXI:

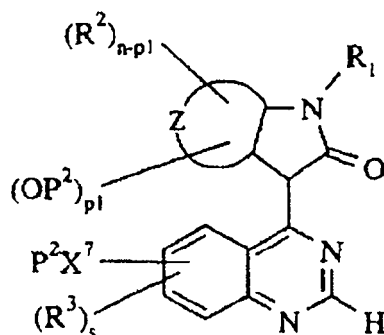


(XXXI)

(en la que R^1 , R^2 , R^3 , X^7 , n , s , pl , el anillo Z y P^2 son como se definen aquí anteriormente) con un compuesto de la fórmula IX como se define aquí anteriormente. La reacción se puede efectuar, por ejemplo, como se describe para el proceso (e) aquí anteriormente.

Los compuestos de fórmula XXX y sus sales se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XXVI, como se define aquí anteriormente, con un compuesto de la fórmula XXIX como se define aquí anteriormente. La reacción se puede efectuar, por ejemplo, mediante un proceso como se describe en (a) antes.

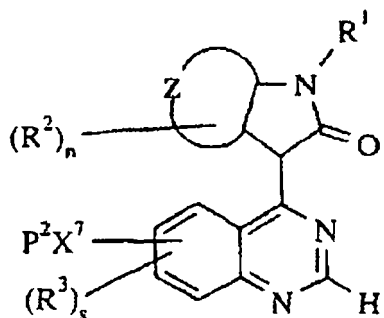
Los compuestos de fórmula XXXI y sus sales se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos de las fórmulas XXII y XXIX, como se definen aquí anteriormente, en condiciones descritas en (a) aquí anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula XXXII:



(XXXII)

(en la que R^1 , R^2 , R^3 , P^2 , X^7 , pl , el anillo Z , n y s son como se definen aquí anteriormente, con la condición de que X^7 no sea $-CH_2-$), y desprotegiendo después el compuesto de la fórmula XXXII, por ejemplo como se describe en (i) antes.

(vi) Los compuestos de fórmula VIII, como se definen aquí anteriormente, y sus sales, constituyen una característica adicional de la presente invención, y se pueden obtener desprotegiendo el compuesto de fórmula XXXIII:



(XXXIII)

(en la que R^1 , R^2 , R^3 , P^2 , X^7 , s , el anillo Z , y n son como se definen aquí anteriormente, con la condición de que X^7 no sea $-CH_2-$), mediante un proceso, por ejemplo, como se describe en (i) antes.

Los compuestos de la fórmula XXXIII y sus sales, que constituyen una característica adicional de la presente invención, se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos de las fórmulas XXII y IV como se definen aquí anteriormente, en las condiciones descritas en (a) aquí anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula XXXIII o una sal del mismo.

(vii) Los compuestos de la fórmula X y sus sales constituyen una característica adicional de la presente invención, y se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos de las fórmulas XXVI y IV como se definen aquí anteriormente, efectuándose la reacción, por ejemplo, mediante un proceso como se describe en (a) antes.

(viii) Los compuestos de la fórmula XII, como se definen aquí anteriormente, y sus sales, constituyen una característica adicional de la presente invención, y se pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar compuestos de fórmula VIII, como se definen aquí anteriormente, con compuestos de la fórmula XXXIV:



(en la que L^1 es como se define aquí anteriormente), para dar compuestos de fórmula XII o sus sales.

La reacción se puede efectuar, por ejemplo, mediante un proceso como se describe en (e) antes.

Cuando se requiera una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I, se puede obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar dicho compuesto con, por ejemplo, un ácido, usando un procedimiento convencional, teniendo el ácido un anión farmacéuticamente aceptable.

Muchos de los intermedios definidos aquí son nuevos, por ejemplo, los de las fórmulas III, IV, V, VI, VII, VIII, X, XII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII Y XXXIII, y estos se proporcionan como una característica más de la invención. La preparación de estos compuestos es como se describe aquí, y/o se realiza mediante métodos bien conocidos por la persona experta en la técnica de la Química Orgánica.

La identificación de compuestos que inhiben potentemente la actividad de tirosina quinasa asociada con los receptores de VEGF, tales como Flt y/o KDR, y con receptores de FGF R1, y que inhiben la angiogénesis y/o el aumento de permeabilidad vascular, es deseable y es el objeto de la presente invención.

Estas propiedades se pueden evaluar, por ejemplo, usando uno o más de los procedimientos expuestos a continuación:

(a) *Ensayo In Vitro de Inhibición de Tirosina Quinasas Receptoras*

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la actividad de tirosina quinasas. Se puede obtener ADN, que codifica dominios citoplásmicos de los receptores de VEGF, FGF o EGF, mediante síntesis génica total (Edwards M, International Biotechnology Lab 5(3), 19-25, 1987), o mediante clonación. Éstos se pueden expresar luego en un sistema de expresión adecuado, para obtener polipéptidos con actividad de tirosina quinasa. Por ejemplo, se ha encontrado que los dominios citoplásmicos de receptores de VEGF, FGF y EGF, que se obtuvieron por expresión de proteína recombinante en células de insecto, exhiben actividad intrínseca de tirosina quinasa. En el caso del receptor Flt de VEGF (número de acceso a Genbank X51602), se aisló un fragmento de ADN, de 1,7 kb, que codifica la mayor parte del dominio citoplásmico, comenzando con metionina 783 e incluyendo el codón de terminación, descrito por Shibuya *et al* (Oncogene, 1990, 5: 519-524), a partir de ADNc, y se clonó en un vector de transposición de baculovirus (por ejemplo, pAcYM1 (véase The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L.A. King y R.D. Possee, Chapman and Hall, 1992), o pAc360, o pBlueBacHis (disponible de Invitrogen Corporation)). Este constructo recombinante se co-transfectó en células de insecto (por ejemplo, *Spodoptera frugiperda* 21 (Sf21)) con ADN vírico (por ejemplo, Pharmingen BaculoGold), para preparar baculovirus recombinante. (Los detalles de los métodos para el ensamblaje de moléculas de ADN recombinante, y la preparación y uso de baculovirus recombinante, se pueden encontrar en textos estándares, por ejemplo Sambrook *et al*, 1989, Molecular cloning - A Laboratory Manual, 2ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, y en O'Reilly *et al*, 1992, Baculovirus Expression Vectors - A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Co, Nueva York). Para otras tirosina quinasas para uso en ensayos, se pueden clonar y expresar de manera similar fragmentos citoplásmicos partiendo de metionina 806 (KDR, número de acceso a Genbank L04947), metionina 668 (receptor de EGF, número de acceso a Genbank X00588), y metionina 399 (receptor de FGF R1, número de acceso a Genbank X51803).

Para la expresión de la actividad de la tirosina quinasa cFlt, se infectaron células de Sf21 con virus recombinante de cFlt puro de placa, a una multiplicidad de infección de 3, y se recogieron 48 horas más tarde. Las células recogidas se lavaron con disolución salina tamponada con fosfato (PBS), enfriada en hielo (fosfato de sodio 10 mM, pH 7,4, cloruro de sodio 138 mM, cloruro de potasio 2,7 mM), y se resuspendieron luego en HNTG/PMSF enfriado en hielo (Hepes 20 mM, pH 7,5, cloruro de sodio 150 mM, glicerina al 10% v/v, Triton X100 al 1% v/v, cloruro de magnesio 1,5 mM, ácido etilenglicol-bis(β-aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) 1 mM, PMSF (fluoruro de fenilmetilsulfonilo) 1 mM; el PMSF se añade inmediatamente antes de su utilización, a partir de una disolución 100 mM en metanol recientemente preparada), utilizando 1 ml de HNTG/PMSF por 10 millones de células. La suspensión se centrifugó durante 10 minutos a 13.000 rpm a 4°C, se retiró el sobrenadante (lote de enzima), y se guardó en partes alícuotas a -70°C. Cada nuevo lote de lote de enzima se tituló en el ensayo por dilución con diluyente de enzima (Hepes 100 mM, pH 7,4, ortovanadato de sodio 0,2 mM, Triton X100 al 0,1% v/v, ditiotreitól 0,2 mM). Para un lote típico, el lote de enzima se diluye en relación 1 a 2000 con diluyente de enzima, y se utilizan 50 µl de enzima diluida para cada pocillo de ensayo.

Se preparó una disolución madre de sustrato a partir de un copolímero aleatorio que contenía tirosina, por ejemplo Poly(Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 (Sigma P3899), se guardó como lote de 1 mg/ml en PBS a -20°C, y se diluyó en relación 1 a 500 con PBS para recubrimiento de las placas.

En el día anterior al ensayo, se dispensaron 100 μ l de disolución de sustrato diluida en todos los pocillos de las placas de ensayo (inmunoplasacas Nunc maxisorp de 96 pocillos), las cuales se cerraron herméticamente y se dejaron durante una noche a 4°C.

- 5 En el día del ensayo, se desechó la disolución de sustrato, y los pocillos de las placas de ensayo se lavaron una sola vez con PBST (PBS que contenía 0,05% v/v de Tween 20), y una sola vez con Hepes 50 mM, pH 7,4.

Los compuestos de ensayo se diluyeron con dimetilsulfóxido (DMSO) al 10%, y se transfirieron 25 μ l de compuesto diluido a los pocillos en las placas de ensayo lavadas. Los pocillos de control "total" contenían DMSO al 10%, en lugar de compuesto. Se añadieron 25 microlitros de cloruro de manganeso (II) 40 mM, que contenía 8 μ M de adenosin-5'-trifosfato (ATP), a todos los pocillos de ensayo, excepto a los pocillos de control "blanco", que contenían cloruro de manganeso (II) sin ATP. Para iniciar las reacciones, se añadieron a cada pocillo 50 μ l de enzima recientemente diluida, y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se desechó luego el líquido, y los pocillos se lavaron dos veces con PBST. Se añadieron a cada pocillo cien microlitros de anticuerpo IgG anti-fosfotirosina de ratón (Upstate Biotechnology Inc., producto 05-321), diluido en relación 1 a 6000 con PBST que contenía 0,5% p/v de seroalbúmina bovina (BSA), y las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente antes de desechar el líquido y lavar dos veces los pocillos con PBST. Se añadieron cien microlitros de anticuerpo anti-Ig de ratón de oveja, enlazado a peroxidasa de rábano picante (HRP) (Amersham, producto NXA 931), diluido en relación 1 a 500 con PBST que contenía 0,5% p/v de BSA, y las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente antes de desechar el líquido y lavar dos veces los pocillos con PBST. Se añadieron a cada pocillo cien microlitros de disolución de 2,2'-azino-bis(ácido 3-etilbenzo-tiazolin-6-sulfónico) (ABTS), recién preparada utilizando un comprimido de ABTS de 50 mg (Boehringer 1204 521) en 50 ml de tampón de citrato-fosfato 50 mM pH 5,0 recientemente preparado + 0,03% de perborato de sodio (producido con 1 cápsula de tampón de citrato-fosfato con perborato de sodio (PCSB) (Sigma P4922) por 100 ml de agua destilada). Las placas se incubaron después durante 20-60 minutos a temperatura ambiente hasta que el valor de la densidad óptica de los pocillos de control "total", medido a 405 nm usando un espectrofotómetro de lectura de placas, fue aproximadamente 1,0. Los valores de control "blanco" (sin ATP) y "total" (sin compuesto) se usaron para determinar el intervalo de dilución del compuesto de ensayo que daba un 50% de inhibición de la actividad de enzima.

30 (b) *Ensayo In Vitro de Proliferación de HUVEC*

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la proliferación de las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC), estimulada por factores de crecimiento.

35 Se aislaron células HUVEC en MCDB 131 (Gibco BRL) + suero de ternero fetal (FCS) al 7,5% v/v, y se extendieron en placas (en la pasada 2 a 8), en MCDB 131 + FCS al 2% v/v + 3 μ g/ml de heparina + 1 μ g/ml de hidrocortisona, a una concentración de 1000 células/pocillo, en placas de 96 pocillos. Después de un mínimo de 4 horas, aquellas se dosificaron con el factor de crecimiento apropiado (a saber, VEGF 3 ng/ml, EGF 3 ng/ml o b-FGF 0,3 ng/ml) y compuesto. Se incubaron luego los cultivos durante 4 días a 37°C con CO₂ al 7,5%. En el día 4, los cultivos se pul-
 40 saron con 1 μ Ci/pocillo de timidina tritiada (producto de Amersham TRA 61), y se incubaron durante 4 horas. Las células se recogieron usando un cosechador de placas de 96 pocillos (Tomtek), y se ensayaron luego para determinar la incorporación de tritio con un contador de placas Beta. Se usó la incorporación de radioactividad en las células, expresada como cpm, para medir la inhibición de la proliferación celular estimulada por el factor de crecimiento por los compuestos.

45 (c) *Ensayo In Vivo del Edema Uterino en la Rata*

Este ensayo mide la capacidad de los compuestos para reducir el aumento acusado del peso uterino en las ratas, que se produce a las primeras 4-6 horas después de la estimulación con estrógenos. Se sabe desde hace mucho tiempo
 50 que este aumento temprano del peso uterino es debido al edema provocado por el aumento de permeabilidad de la vasculatura uterina, y en fecha reciente Cullinan-Bove y Koos (Endocrinology, 1993, 133: 829-837) han demostrado una relación temporal estrecha con la expresión incrementada de ARNm de VEGF en el útero. Se ha encontrado que el tratamiento previo de las ratas con un anticuerpo monoclonal neutralizante para VEGF reduce significativamente el aumento acusado del peso uterino, lo que confirma que dicho aumento de peso está mediado sustancialmente por
 55 VEGF.

Grupos de ratas de 20 a 22 días se trataron con una sola dosis subcutánea de benzoato de estradiol (2,5 μ g/rata) en un disolvente, o con disolvente únicamente. Las últimas sirvieron como controles no estimulados. Los compuestos de ensayo se administraron por vía oral en diversos momentos antes de la administración del benzoato de estradiol.
 60 Cinco horas después de la administración del benzoato de estradiol, las ratas se sacrificaron de forma incruenta, y se disecaron sus úteros, se secaron con papel secante y se pesaron. Se comparó el aumento del peso uterino en los grupos tratados con el compuesto de ensayo y benzoato de estradiol, y con benzoato de estradiol solo, usando el ensayo de la *t* de Student. La inhibición del efecto del benzoato de estradiol se consideró significativa cuando $p < 0,05$.

65 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, como se define aquí anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición se puede encontrar en una forma adecuada para administración oral, por ejemplo como comprimido o cápsula; para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular, o por infusión), por ejemplo como una disolución, suspensión o emulsión estéril; para administración tópica, por ejemplo como un ungüento o crema; o para administración rectal, por ejemplo como un supositorio. En general, las composiciones anteriores se pueden preparar de manera convencional usando excipientes convencionales.

Las composiciones de la presente invención se presentan ventajosamente en forma de dosis unitaria. El compuesto se administrará normalmente a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria comprendida dentro del intervalo de 5-5000 mg por metro cuadrado de superficie corporal del animal, es decir, aproximadamente 0,1-100 mg/kg. Se contempla una dosis unitaria comprendida dentro del intervalo de, por ejemplo, 1-100 mg/kg, preferiblemente 1-50 mg/kg, y ésta constituye normalmente una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosis unitaria, tal como un comprimido o una cápsula, contendrá habitualmente, por ejemplo, 1-250 mg de ingrediente activo.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí anteriormente, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de tirosina quinasas receptoras de VEGF, y la actividad de tirosina quinasas receptoras de FGF R1, y por lo tanto son de interés por sus efectos antiangiogénicos y/o su capacidad para provocar una reducción de la permeabilidad vascular.

Una característica adicional de la presente invención es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento, convenientemente un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento para producir un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Así pues, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Según una característica adicional de la invención, se proporciona un método para producir un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesite de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí anteriormente.

Como se ha indicado anteriormente, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad particular variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, de la vía de administración y de la gravedad de la enfermedad que se trate. Preferiblemente, se emplea una dosis diaria comprendida en el intervalo de 1-50 mg/kg. Sin embargo, la dosis diaria se modificará necesariamente dependiendo del huésped tratado, de la vía particular de administración y de la gravedad de la enfermedad que se trate. De acuerdo con ello, la dosificación óptima se puede determinar por el médico que esté tratando a un paciente particular.

El tratamiento antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular, definido aquí anteriormente, se puede aplicar como una sola terapia, o puede implicar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos diferentes. Dicho tratamiento conjunto se puede efectuar mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. En el campo de la oncología médica, es práctica normal usar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar a cada paciente con cáncer. En oncología médica, el o los otros componentes de dicho tratamiento conjunto, además del tratamiento antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular definido aquí anteriormente, pueden ser: cirugía, radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede cubrir tres categorías principales de agente terapéutico:

- (i) otros agentes antiangiogénicos que actúan por mecanismos diferentes de los definidos aquí anteriormente (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función $\alpha v \beta 3$ de la integrina, angiostatina, endostatina, razoxina, talidomida);
- (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), progesteronas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol, exemestano), antiprogesteronas, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, luprolida), inhibidores de testosterona 5α -dihidrorreductasa (por ejemplo, finasterida), agentes anti-invasivos (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas, tales como marimastat, e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno de uroquinasa), e inhibidores de la función de factores de crecimiento (tales factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, EGF, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, y el factor de crecimiento de hepatocitos, incluyendo dichos inhibidores anticuerpos de factores de crecimiento, anticuerpos de receptores de factores de crecimiento, inhibidores de tirosina quinasas, e inhibidores de serina/treonina quinasas);

- (iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos, y combinaciones de los mismos, como se utilizan en oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos como metotrexato, fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo, análogos de purina y adenosina, arabinósido de citosina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarrubicina, mitomicina C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas nitrogenadas, melfalán, clorambucilo, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, y taxoides como taxol, taxotere); inhibidores de topoisomerasas (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán).

Como se ha expuesto anteriormente, los compuestos definidos en la presente invención son interesantes por sus efectos antiangiogénicos y/o reductores de la permeabilidad vascular. Es de esperar que tales compuestos de la invención sean útiles en una gran diversidad de enfermedades, incluyendo cáncer, diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda, y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos. En particular, se espera que dichos compuestos de la invención frenen ventajosamente el crecimiento de tumores sólidos primarios y recurrentes de, por ejemplo, colon, mama, próstata, pulmones y piel. De un modo más particular, se espera que tales compuestos de la invención inhiban el crecimiento de aquellos tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados con VEGF y/o FGF, especialmente aquellos tumores que dependen significativamente de VEGF y/o FGF para su crecimiento y propagación, incluyendo, por ejemplo, ciertos tumores de colon, mama, próstata, pulmones, vulva y piel.

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y la normalización de sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de la actividad de tirosina quinasas receptoras de VEGF y de la actividad de tirosina quinasas receptoras de FGF R1 en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la investigación en busca de nuevos agentes terapéuticos.

Debe entenderse que, cuando se utiliza el término “éter” en cualquier punto de esta memoria descriptiva, el mismo se refiere a éter dietílico.

La invención se ilustrará a continuación en los Ejemplos siguientes, en los cuales, excepto que se establezca de otro modo:

- (i) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación giratoria *a vacío*, y los procedimientos de tratamiento se llevaron a cabo después de la eliminación de los sólidos residuales, tales como agentes de secado por filtración;
- (ii) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 18-25°C, y en una atmósfera de un gas inerte, tal como argón;
- (iii) la cromatografía en columna (por el procedimiento ultrarrápido), y la cromatografía de líquidos de presión media (MPLC), se llevaron a cabo sobre sílice Merck Kieselgel (Art. 9385), o sílice de fase inversa Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303), obtenidas de E. Merck, Darmstadt, Alemania;
- (iv) los rendimientos se dan únicamente para ilustración, y no son necesariamente el máximo alcanzable;
- (v) los puntos de fusión están sin corregir, y se determinaron utilizando un aparato automático de punto de fusión Mettler SP62, un aparato con baño de aceite o un aparato de plancha caliente Koffler;
- (vi) las estructuras de los productos finales de la fórmula I se confirmaron mediante técnicas espectrales de resonancia magnética nuclear (RMN) (generalmente de protón), y de masas; los valores del desplazamiento químico en la resonancia magnética del protón se midieron en la escala delta, y las multiplicidades de los picos se indican como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; br, ancho; q, cuartete; quin, quintete;
- (vii) los intermedios no se caracterizaron totalmente por lo general, y la pureza se evaluó por cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía de líquidos de altas prestaciones (HPLC), análisis infrarrojo (IR) o análisis de RMN;
- (viii) éter de petróleo se refiere a aquella fracción que hierve entre 40-60°C;
- (ix) se han utilizado las abreviaturas siguientes:

DMF N,N-dimetilformamida

DMSO Dimetilsulfóxido

ES 2 289 791 T3

TFA ácido trifluoroacético

THF Tetrahidrofurano]

5 Ejemplo 1

Se añadió hidrobromuro de 7-azaoxindol (269 mg, 1,25 mmoles), (Tet. Let. 1987, 28, 4027), a una suspensión de hidruro de sodio (100 mg, 2,5 mmoles, prelavada con hexano) en una mezcla de THF (3 ml) y DMF (3 ml). Después de agitar durante 40 minutos a temperatura ambiente, se añadió 4-cloro-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (169 mg, 0,5 mmoles). Después de calentar durante 1 hora a 75°C, los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se ajustó hasta pH 8 con ácido clorhídrico 2M. Después de la extracción con cloruro de metileno, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y los volátiles eliminaron por evaporación. El residuo se disolvió en cloruro de metileno/metanol, y se añadió cloruro de hidrógeno 3M en éter (0,5 ml). Después de la dilución con éter, el sólido se recogió por filtración y se secó a vacío para dar 4-(7-azaoxindol-3-il)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (150 mg, 59%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,3 (m, 2H); 3,1-3,2 (m, 2H); 3,3 (m, 2H); 3,5 (d, 2H); 3,8 (t, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,05 (m, 2H); 4,25 (t, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,3 (dd, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,72 (s, 1H); 8,6-8,8 (m, 2H).

20 MS - ESI: 436 [MH]⁺

Análisis elemental:

C₂₃H₂₅N₅O₄ 2,3HCl 1,2H₂O

Encontrado C 51,4 H 5,8 N 12,7%

Requiere C 51,1 H 5,5 N 12,9%

25 El material de partida se preparó según lo siguiente:

Una suspensión de 4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (6,0 g, 13,4 mmoles), (documento WO 96/33980), en ácido clorhídrico 6M (120 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se neutralizó cuidadosamente, con enfriamiento, mediante adición de amoníaco acuoso concentrado. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con amoníaco acuoso diluido y agua, y se secó a vacío para dar 7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (4,2 g, rendimiento 98%).

35 Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆) 2,4 (m, 6H); 3,59 (t, 4H); 3,75 (t, 2H); 3,90 (s, 3H); 4,12 (t, 2H); 7,12 (s, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 12,0 (br s, 1H).

MS - ESI: 320 [MH]⁺

Análisis elemental:

40 C₁₆H₂₁N₃O₄ 0,5H₂O

Encontrado C 58,6 H 6,5 N 12,7%

Requiere C 58,5 H 6,7 N 12,8%

Una disolución de 7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (990 mg, 3,1 mmoles) en cloruro de tionilo (10 ml) que contiene DMF (0,1 ml) se calentó a 80°C durante 1,5 horas. Después de enfriar, se añadió tolueno, y el disolvente se eliminó por evaporación. El residuo se trituró con éter, y los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se ajustó hasta pH 7,5 con hidróxido de sodio 2M. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (1/9, seguido de 95/5). El sólido se trituró con hexano, se recogió por filtración, y se lavó con éter para dar 4-cloro-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (614 mg, 58%).

50 Espectro de RMN ¹H: (CDCl₃) 2,12 (m, 2H); 2,50 (br s, 4H); 2,59 (t, 2H); 3,73 (t, 4H); 4,05 (s, 3H); 4,27 (t, 2H); 7,33 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 8,86 (s, 1H).

55 Ejemplo 2

Se añadió una disolución de 7-azaoxindol (268 mg, 2 mmoles) en THF (3 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (80 mg, 2 mmoles, prelavado con THF) en THF (4 ml). Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, se añadió una disolución de 4-cloro-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolina (180 mg, 0,7 mmoles) en una mezcla de THF (3 ml) y DMF (1 ml). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguido de 1 hora a 65°C, los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se repartió entre agua y éter. La capa acuosa se separó y se ajustó hasta pH 4 con ácido clorhídrico 2M. El precipitado se recogió por filtración y se secó a vacío, después se suspendió en cloruro de metileno/metanol (1/1), y se añadió cloruro de hidrógeno 3M en éter. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con metanol seguido de éter, y se secó a vacío para dar 4-(7-azaoxindol-3-il)-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolina (388 mg, 68%).

65 Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, NaOD, D₂O) 3,44 (s, 3H); 3,85 (t, 2H); 3,90 (s, 3H); 4,27 (t, 2H); 6,51 (dd, 1H); 6,98 (s, 1H); 7,51 (d, 1H); 8,05-8,15 (m, 1H); 8,45 (s, 1H); 9,3 (br s, 1H)

ES 2 289 791 T3

MS - ESI: 367 [MH]⁺

Análisis elemental:

C₁₉H₁₈N₄O₄·0,9H₂O 1,85HCl

Encontrado C 50,6 H 4,7 N 12,3%

Requiere C 50,7 H 4,8 N 12,4%

El material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de etilo (9,8 g, 50 mmoles), 2-bromoetil-metil-éter (8,46 ml, 90 mmoles) y carbonato de potasio (12,42 g, 90 mmoles) en acetona (60 ml) se calentó a reflujo durante 30 horas. La mezcla se dejó enfriar, y los sólidos se eliminaron mediante filtración. Los volátiles se eliminaron del filtrado mediante evaporación, y el residuo se trituró con hexano para dar 3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)benzoato de etilo (11,3 g, 89%) como un sólido blanco.

p.f. 57-60°C

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆) 1,31 (t, 3H); 3,29 (s, 3H); 3,32 (s, 3H); 3,68 (m, 2H); 4,16 (m, 2H); 4,28 (q, 2H); 7,06 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,56 (dd, 1H)

MS - FAB: 255 [MH]⁺

Se añadió 3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)benzoato de etilo (9,5 g, 37 mmoles) en porciones a ácido nítrico concentrado agitado (75 ml) a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se agitó durante otros 90 minutos. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con cloruro de metileno, se secó (MgSO₄), y el disolvente se eliminó por evaporación. El residuo se trituró con hexano para dar 5-metoxi-4-(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo (10,6 g, 95%) como un sólido naranja.

p.f. 68-69°C

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆) 1,27 (t, 3H); 3,30 (s, 3H); 3,69 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 4,25 (m, 2H); 4,29 (q, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,65 (s, 1H)

MS - CI: 300 [MH]⁺

Una mezcla de 5-metoxi-4-(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo (10,24 g, 34 mmoles), ciclohexeno (30 ml) y catalizador de paladio al 10% sobre carbón (2,0 g), en metanol (150 ml), se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y se diluyó con cloruro de metileno. El catalizador se eliminó por filtración, y los volátiles se eliminaron del filtrado por evaporación. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para dar 2-amino-5-metoxi-4-(2-metoxietoxi)-benzoato de etilo (8,0 g) como un sólido amarillento. Se añadió formamida (80 ml) a este producto, y la mezcla se calentó a 170°C durante 18 horas. Se eliminó alrededor de la mitad del disolvente por evaporación a alto vacío, y el residuo se dejó reposar toda la noche. El producto sólido se recogió mediante filtración, se lavó con éter, y se secó para dar 6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (5,3 g, 62% con respecto a dos etapas) como un sólido gris.

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆) 3,35 (s, 3H); 3,74 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 4,26 (m, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 12,03 (br s, 1H)

MS - CI: 251 [MH]⁺

Se añadió DMF (0,5 ml) a una mezcla de 6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (5,1 g, 20 mmoles) en cloruro de tionilo (50 ml). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 3 horas, se dejó enfriar, y el cloruro de tionilo en exceso se eliminó por evaporación. El residuo se suspendió en cloruro de metileno, y se lavó con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno, y los extractos combinados se secaron (MgSO₄). El producto bruto se recrystalizó en cloruro de metileno/hexano para dar 4-cloro-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolina (2,8 g, 51%) como un sólido blanco fino.

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆) 3,37 (s, 3H); 3,77 (m, 2H); 4,01 (s, 3H); 4,37 (m, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,49 (s, 1H); 8,88 (s, 1H)

MS - CI: 269 [MH]⁺

Una suspensión de hidrobromuro de 7-azaoxindol (800 mg, 3,7 mmoles), (Tet.Let. 1987, 28, 4027), en cloruro de metileno (10 ml) se ajustó hasta pH 9 con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), y los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5), para dar la base libre del 7-azaoxindol (238 mg, 48%).

ES 2 289 791 T3

Ejemplo 3

Se añadió una disolución de 7-azaoxindol (284 mg, 2,1 mmoles), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 2), en THF (10 ml), a una suspensión de hidruro de sodio (112 mg, 2,8 mmoles, prelavado con éter de petróleo) en THF (6 ml). Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, se añadió una disolución de 4-cloro-6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (238 mg, 0,7 mmoles) en una mezcla de THF (3 ml) y DMF (1 ml). Después de agitar durante 1 hora a 65°C, los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se repartió entre agua y éter. La capa acuosa se separó y se ajustó hasta pH 7 con ácido clorhídrico 2M. Después de la evaporación de agua, el precipitado se trituró con éter, se recogió mediante filtración, se lavó con éter, y se secó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5, seguido de 90/10). Después de la evaporación del disolvente, el residuo se suspendió en cloruro de metileno/metanol (1/1), y se añadió cloruro de hidrógeno 3M en éter. Después de eliminar el disolvente por evaporación, el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó a vacío para dar 4-(7-azaoxindol-3-il)-6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina (150 mg, 5 1%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,25-2,35 (m, 2H); 3,1-3,2 (m, 2H); 3,3-3,4 (m, 2H); 3,5-3,6 (d, 2H); 3,8 (t, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,05 (d, 2H); 4,35 (t, 2H); 7,3 (m, 2H); 7,95 (d, 1H); 8,5-8,7 (m, 2H); 8,85 (s, 1H)

MS - ESI: 436 [MH]⁺

Análisis elemental:

C₂₃H₂₅N₅O₄ 1,2HCl 0,9H₂O

Encontrado C 52,9 H 5,8 N 13,2%

Requiere C 53,0 H 5,6 N 13,4%

El material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico (4,5 g, 26,8 mmoles), cloruro de 3-morfolinopropilo (9,5 g, 58,0 mmoles), (preparado según J. Am. Chem. Soc. 1945, 67, 736), carbonato de potasio (8,0 g, 58 mmoles), yoduro de potasio (1,0 g, 0,22 mmoles) y DMF (80 ml) se agitó y se calentó a 100°C durante 3 horas. El sólido se eliminó por filtración, y los volátiles se eliminaron del filtrado por evaporación. El residuo se disolvió en etanol (50 ml), se añadió hidróxido de sodio 2M (50 ml), y la mezcla se calentó a 90°C durante 2 horas. Después de la evaporación, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, se lavó con éter y después se sometió a purificación en una columna de resina Diaion (marca de Mitsubishi) HP20SS, eluyendo con agua y después con un gradiente de metanol (0 hasta 25%) en ácido clorhídrico (pH 2). La evaporación parcial de los disolventes y la liofilización dio ácido 3-metoxi-4-(3-morfolinopropoxi)benzoico (8,65 g, 97%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, TFA) 2,17-2,24 (m, 2H); 3,10-3,16 (m, 2H); 3,30 (t, 2H); 3,52 (d, 2H); 3,71 (t, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,01 (br d, 2H); 4,14 (t, 2H); 7,08 (d, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,59 (dd, 1H)

MS - ESI: 296 [MH]⁺

Se añadió lentamente ácido nítrico fumante (1,5 ml, 36,2 mmoles), a 0°C, a una disolución de ácido 3-metoxi-4-(3-morfolinopropoxi)benzoico (7,78 g, 23,5 mmoles) en TFA (25 ml). Se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el TFA, y se añadió hielo al residuo. El precipitado se recogió por filtración, y se lavó con una cantidad mínima de agua, seguido de tolueno y éter. El sólido se secó a vacío sobre pentóxido de fósforo para dar trifluoroacetato del ácido 5-metoxi-4-(3-morfolinopropoxi)-2-nitrobenzoico (7,54 g, rendimiento 71%), que se usó sin purificación adicional.

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, TFA) 2,16-2,23 (m, 2H); 3,10-3,17 (m, 2H); 3,30 (t, 2H); 3,52 (d, 2H); 3,66 (t, 2H); 3,93 (s, 3H); 4,02 (br d, 2H); 4,23 (t, 2H); 7,34 (s, 1H); 7,61 (s, 1H)

MS - EI: 340 [M]⁺

Se añadieron cloruro de tionilo (15 ml) y DMF (0,05 ml) al trifluoroacetato del ácido 5-metoxi-4-(3-morfolinopropoxi)-2-nitrobenzoico (7,54 g, 16,6 mmoles). La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora, el cloruro de tionilo en exceso se eliminó por evaporación y sometiendo a destilación azeotrópica con tolueno (x2). El sólido resultante se suspendió en THF (200 ml), y se burbujeó amoníaco a través de la mezcla durante 30 minutos. El precipitado se eliminó mediante filtración, se lavó con THF, y se desechó. Después de concentrar el filtrado por evaporación, el producto cristalizó y se recogió por filtración para dar 5-metoxi-4-(3-morfolinopropoxi)-2-nitrobenzamida (5,25 g, rendimiento 93%) como cristales amarillos claros, que se usaron sin purificación adicional.

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, TFA) 2,17-2,24 (m, 2H); 3,11-3,18 (m, 2H); 3,31 (t, 2H); 3,53 (d, 2H); 3,67 (t, 2H); 3,93 (s, 3H); 4,03 (br d, 2H); 4,21 (t, 2H); 7,17 (s, 1H); 7,62 (s, 1H)

MS - EI: 339 [M]⁺

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (30 ml) a una suspensión de 5-metoxi-4-(3-morfolinopropoxi)-2-nitrobenzamida (5,67 g, 16,7 mmoles) en metanol (150 ml), y la mezcla se calentó hasta 60°C. Cuando la 5-metoxi-4-(3-

ES 2 289 791 T3

morfolinopropoxi)-2-nitrobenzamida se hubo disuelto, se añadió polvo de hierro (5,6 g, 100 mmoles) en porciones a la mezcla de reacción, que entonces se calentó a 60°C durante 90 minutos. Después de enfriar, los insolubles se eliminaron por filtración a través de tierra de diatomeas, los volátiles se eliminaron del filtrado mediante evaporación, y el residuo se purificó en una columna de resina Diaion (marca de Mitsubishi) HP20SS, eluyendo con agua y después con ácido clorhídrico (pH 2). La concentración de las fracciones mediante evaporación dio un precipitado que se recogió por filtración y se secó a vacío sobre pentóxido de fósforo para dar 2-amino-5-metoxi-4-(3-morfolinopropoxi)benzamida como una sal de hidrocloreto (4,67 g, 75%) como cristales beige.

Espectro de RMN ¹H: (DMSO_{d6}, TFA) 2,22-2,28 (m, 2H); 3,12 (br t, 2H); 3,29 (t, 2H); 3,51 (d, 2H); 3,75 (t, 2H); 3,87 (s, 3H); 4,00 (br d, 2H); 4,12 (t, 2H); 7,06 (s, 1H); 7,53 (s, 1H)

MS - EI: 309 [M]⁺

Se calentó a reflujo una mezcla de 2-amino-5-metoxi-4-(3-morfolinopropoxi)benzamida (4,57 g, 12,25 mmoles) y el reactivo de Gold (2,6 g, 15,89 mmoles) en dioxano (35 ml) durante 5 horas. Se añadieron ácido acético (0,55 ml) y acetato de sodio (1,0 g) a la mezcla de reacción, la cual se calentó a reflujo durante otras 3 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se ajustó hasta pH 7 con hidróxido de sodio 2M, y después se purificaron en una columna de resina Diaion (marca de Mitsubishi) HP20SS, eluyendo con metanol (gradiente de 0 hasta 60%) en agua. La concentración de las fracciones mediante evaporación dio un precipitado que se recogió por filtración y se secó a vacío sobre pentóxido de fósforo para dar 4-hidroxi-6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (3,04 g, 78%) como un sólido blanco.

Espectro de RMN ¹H: (CDCl₃) 2,10 (q, 2H); 2,48 (m, 4H); 2,56 (t, 2H); 3,72 (t, 4H); 4,00 (s, 3H); 4,24 (t, 2H); 7,18 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 10,86 (br s, 1H)

MS-EI: 319 [M]⁺

Se calentó a reflujo una mezcla de 4-hidroxi-6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (638 mg, 2 mmoles) y cloruro de tionilo (8 ml) durante 30 minutos. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó por evaporación y sometiendo a destilación azeotrópica con tolueno (x2). El residuo se suspendió en cloruro de metileno, y se añadió a la mezcla una disolución acuosa al 10% de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), y el disolvente se eliminó por evaporación. El residuo se trituró con éter, el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó a vacío para dar 4-cloro-6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina (590 mg, 87%).

Espectro de RMN ¹H: (CDCl₃) 2,10-2,16 (m, 2H); 2,48 (br s, 4H); 2,57 (t, 2H); 3,73 (t, 4H); 4,05 (s, 3H); 4,29 (t, 2H); 7,36 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 8,86 (s, 1H)

MS - ESI: 337 [MH]⁺

Ejemplo 4

Se añadió una disolución de 7-azaoxindol (170 mg, 1,27 mmoles), (preparado como se describe para el material de partida en Ejemplo 2), en THF (3 ml), a una suspensión de hidruro de sodio (51 mg, 1,27 mmoles, prelavado con hexano) en THF (3 ml). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió una disolución de 4-cloro-6-metoxi-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxiquinazolina (130 mg, 0,42 mmoles) en DMF (2 ml). Después de calentar a 60°C durante 30 minutos, los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se repartió entre cloruro de metileno y agua. La capa acuosa se ajustó hasta pH 2 con ácido clorhídrico 2M. La capa acuosa se evaporó. El residuo se suspendió en agua, y la capa acuosa se ajustó hasta pH 9 con hidróxido de sodio 2M, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre alúmina neutra, eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno/metanol (9/10 hasta 1/9). Después de la evaporación del disolvente, el residuo se disolvió en cloruro de metileno/metanol (1/1), y se añadió cloruro de hidrógeno 2M en metanol. Los volátiles se eliminaron por evaporación, y el residuo se trituró con éter, se recogió por filtración y se secó a vacío para dar 4-(7-azaoxindol-3-il)-6-metoxi-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-quinazolina (33 mg, 18%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO_{d6}, NaOD, D₂O) 1,7 (br s, 4H); 2,6 (s, 4H); 2,9 (t, 2H); 3,85 (s, 3H); 4,2 (t, 2H); 6,4 (dd, 1H); 6,9 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,35 (s, 1H); 9,1 (s, 1H)

MS - ESI: 406 [MH]⁺

Análisis elemental:

C₂₂H₂₃N₅O₃ 2HCl 3,7H₂O

Encontrado C 48,2 H 5,7 N 12,7%

Requiere C 48,5 H 6,0 N 12,8%

El material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de 2-amino-4-benciloxi-5-metoxibenzamida (10 g, 0,04 moles), (J. Med. Chem. 1977, vol 20, 146-149), y el reactivo de Gold (7,4 g, 0,05 moles) en dioxano (100 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 24 horas. Se añadieron acetato de sodio (3,02 g, 0,037 moles) y ácido acético (1,65 ml, 0,029 moles) a la mezcla de reacción,

ES 2 289 791 T3

y se calentó a reflujo durante otras 3 horas. Los volátiles se eliminaron por evaporación, se añadió agua al residuo, el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. La recristalización en ácido acético dio 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (8,7 g, 84%).

5 Una mezcla de 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (2,82 g, 0,01 moles), cloruro de tionilo (40 ml) y DMF (0,28 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se evaporó y se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar hidrocloreto de 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (3,35 g).

10 Se disolvió hidrocloreto de 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (3,35 g) en cloruro de metileno (250 ml), y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio hasta que la capa acuosa se ajustó hasta pH 8. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (2,9 g, 96%).

15 Se añadió hidruro de sodio (400 mg de una suspensión al 80% en aceite de parafina, 13,3 mmoles) a una disolución de fenol (1,26 g, 13,3 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona seca (20 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos.

20 Se añadió después 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (1,6 g, 5,3 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron entonces con disolución 2M de hidróxido de sodio, con agua y con salmuera. La eliminación del disolvente a presión reducida dio 7-benciloxi-6-metoxi-4-fenoxiquinazolina (1,6 g, 84%) como un sólido amarillento.

Espectro de RMN ^1H : (DMSO-d_6) 3,98 (s, 3H); 5,37 (s, 2H); 7,25-7,6 (m, 11H); 7,60 (s, 1H); 8,54 (s, 1H)

25 MS - ESI: 300 [MH] $^+$

Se calentó a reflujo 7-benciloxi-6-metoxi-4-fenoxiquinazolina (160 mg, 0,44 mmoles) en TFA (3 ml) durante 30 minutos. El disolvente se eliminó por evaporación, y el residuo se trató con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para dar 7-hidroxi-6-metoxi-4-fenoxiquinazolina (105 mg, 88%).

30 Espectro de RMN ^1H : (DMSO-d_6) 4,00 (s, 3H); 7,20 (s, 1H); 7,25-7,35 (m, 3H); 7,4-7,55 (m, 2H); 7,58 (s, 1H); 10,73 (s, 1H)

35 MS - ESI: 269 [MH] $^+$

Se añadió hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (1,27 g, 7,5 mmoles) a 7-hidroxi-6-metoxi-4-fenoxi-quinazolina (1,0 g, 3,7 mmoles) y carbonato de potasio (3,9 g, 28,3 mmoles) en DMF (30 ml). La mezcla se calentó a 110°C durante 4 horas, y se dejó enfriar. La mezcla se filtró, y los volátiles se eliminaron del filtrado por evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con cloruro de metileno/metanol/amoníaco, (100/8/1) para dar un aceite que se trituró con acetato de etilo para dar 6-metoxi-4-fenoxi-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolina (200 mg, 15%) como un sólido blanco.

40 Espectro de RMN ^1H : (DMSO-d_6) 1,65 (m, 4H); 2,55 (m, 4H); 2,85 (t, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 7,30 (m, 3H); 7,38 (s, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,55 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)

45 MS - ESI: 366 [MH] $^+$

Una mezcla de 6-metoxi-4-fenoxi-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolina (565 mg, 1,55 mmoles) y ácido clorhídrico 2M (5 ml) se calentó a 90°C durante 90 minutos, y se dejó enfriar. La disolución se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso, y el agua se eliminó por evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con cloruro de metileno/metanol/amoníaco (100/8/1) para dar 6-metoxi-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (440 mg, rendimiento 98%). Este material se usó sin caracterización adicional.

55 Una disolución de 6-metoxi-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (909 mg, 3,14 mmoles) en cloruro de tionilo (12 ml) que contiene DMF (0,5 ml) se puso a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, se añadió tolueno, y los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se repartió entre cloruro de metileno y agua, y la capa acuosa se ajustó hasta pH 8 con hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5 seguido de 85/15). El residuo se trituró con éter, se recogió por filtración y se secó a vacío para dar 4-cloro-6-metoxi-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxiquinazolina (638 mg, 66%).

60 Espectro de RMN ^1H : (DMSO-d_6) 1,7 (br s, 4H); 2,56 (br s, 4H); 2,9 (t, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,32 (t, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 8,9 (s, 1H)

65 MS - ESI: 308 [MH] $^+$

Ejemplo 5

Se añadió gota a gota una disolución de 7-azaoxindol (165 mg, 1,23 mmoles), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 2), en DMF (3 ml), a una suspensión de hidruro de sodio (50 mg, 1,23 mmoles, prelavado con hexano) en DMF (3 ml). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió 4-cloro-7-(2-(imidazol-1-il)etoxi)-6-metoxiquinazolina (125 mg, 0,41 mmoles) en DMF (3 ml). La mezcla se calentó a 65°C durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre cloruro de amonio acuoso saturado y cloruro de metileno. El precipitado se recogió mediante filtración, se secó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (8/2). Después de la evaporación del disolvente, el sólido se disolvió en cloruro de metileno/metanol, y se añadió cloruro de hidrógeno 2,2M en éter. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se trituró con éter, se recogió por filtración y se secó a vacío para dar 4-(7-azaoxindol-3-il)-7-(2-(imidazol-1-il)etoxi)-6-metoxiquinazolina (110 mg, 53%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 3,89 (s, 3H); 4,65 (t, 2H); 4,8 (t, 2H); 7,29 (d, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,5-8,6 (m, 1H); 8,65-8,70 (m, 1H); 8,71 (s, 1H); 9,22 (s, 1H)

MS - ESI: 403 [MH]⁺

Análisis elemental:	Encontrado	C 49,3	H 4,4	N 16,3%
C ₂₁ H ₁₈ N ₆ O ₃ 1,8H ₂ O 2,1 HCl	Requiere	C 49,3	H 4,7	N 16,4%

El material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de 2-amino-4-benciloxi-5-metoxibenzamida (10 g, 0,04 moles), (J. Med. Chem. 1977, vol 20, 146-149), y el reactivo de Gold (7,4 g, 0,05 moles), en dioxano (100 ml), se agitó y se calentó a reflujo durante 24 horas. Se añadieron acetato de sodio (3,02 g, 0,037 moles) y ácido acético (1,65 ml, 0,029 moles) a la mezcla de reacción, y se calentó a reflujo durante otras 3 horas. Los volátiles se eliminaron por evaporación, se añadió agua al residuo, el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. La recristalización en ácido acético dio 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (8,7 g, 84%).

Se añadió hidruro de sodio (1,44 g de una suspensión al 60% en aceite mineral, 36 mmoles) en porciones durante 20 minutos a una disolución de 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (8,46 g, 30 mmoles) en DMF (70 ml), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió gota a gota pivalato de clorometilo (5,65 g, 37,5 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y se vertió sobre hielo/agua (400 ml) y ácido clorhídrico 2M (4 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), y los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se trituró con una mezcla de éter y éter de petróleo, el sólido se recogió por filtración y se secó a vacío para dar 7-benciloxi-6-metoxi-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (10 g, 84%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆) 1,11 (s, 9H); 3,89 (s, 3H); 5,3 (s, 2H); 5,9 (s, 2H); 7,27 (s, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,47 (t, 2H); 7,49 (d, 2H); 7,51 (s, 1H); 8,34 (s, 1H)

Una mezcla de 7-benciloxi-6-metoxi-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (7 g, 17,7 mmoles) y catalizador de paladio al 10% sobre carbón (700 mg) en acetato de etilo (250 ml), DMF (50 ml), metanol (50 ml) y ácido acético (0,7 ml) se agitó en hidrógeno a presión atmosférica durante 40 minutos. El catalizador se eliminó por filtración, y los volátiles se eliminaron del filtrado por evaporación. El residuo se trituró con éter, se recogió por filtración y se secó a vacío para dar 7-hidroxi-6-metoxi-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (4,36 g, 80%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆) 1,1 (s, 9H); 3,89 (s, 3H); 5,89 (s, 2H); 7,0 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)

Se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (435 mg, 2,5 mmoles) a una suspensión de 7-hidroxi-6-metoxi-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (612 mg, 2 mmoles), 2-(imidazol-1-il)etanol (280 mg, 2,5 mmoles), (J. Med. Chem. 1993, 25, 4052-4060), y trifenilfosfina (655 mg, 2,5 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) a 5°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos a 5°C, y después durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se vertió directamente sobre una columna de sílice y se eluyó con cloruro de metileno/metanol (95/5) para dar 7-(2-(imidazol-1-il)etoxi)-6-metoxi-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (640 mg, 80%).

Espectro de RMN ¹H: (CDCl₃) 1, 19 (s, 9H); 3,98 (s, 3H); 4,34 (m, 2H); 4,45 (m, 2H); 5,94 (s, 2H); 7,02 (s, 1H); 7,07 (s, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,67 (s, 1H); 8,17 (s, 1H)

MS - ESI: 423 [MNa]⁺

Análisis elemental:	Encontrado	C 58,3	H 6,4	N 13,9%
C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₅ 0,7H ₂ O	Requiere	C 58,2	H 6,2	N 13,6%

ES 2 289 791 T3

Una disolución de 7-(2-(imidazol-1-il)etoxi)-6-metoxi-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (640 mg, 1,6 mmoles) en amoníaco metanólico saturado (10 ml) se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron por evaporación, el sólido se trituroó con éter, se recogió por filtración y se secó a vacío para dar 7-(2-(imidazol-1-il)etoxi)-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (412 mg, 90%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO_d₆) 3,89 (s, 3H); 4,4-4,5 (m, 4H); 6,9 (s, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,99 (s, 1H)

MS - ESI: 287 [MH]⁺

Análisis elemental:

C₁₄H₁₄N₄O₃ 0,3H₂O

Encontrado C 57,8 H 5,2 N 19,3%

Requiere C 57,7 H 5,1 N 19,2%

Una mezcla de 7-(2-(imidazol-1-il)etoxi)-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (412 mg, 1,44 mmoles), cloruro de tionilo (5 ml) y DMF (0,2 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se diluyó con tolueno, y los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se suspendió en cloruro de metileno, se enfrió hasta 0°C, y se añadió disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a vacío para dar 4-cloro-7-(2-(imidazol-1-il)etoxi)-6-metoxiquinazolina (258 mg, 59%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO_d₆) 4,01 (s, 3H); 4,47 (m, 2H); 4,53 (m, 2H); 6,89 (s, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,88 (s, 1H)

MS - ESI: 327 [MNa]⁺

Ejemplo 6

Se añadió gota a gota 5,7-diaza-6-metiloxindol (1,3 g, 8,7 mmoles) a una suspensión de hidruro de sodio (500 mg, 8,3 mmol, prelavado con hexano) en DMF (100 ml). Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, se añadió 4-cloro-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina (1,6 g, 5,2 mmoles) en DMF (10 ml), y la mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se ajustó hasta pH 1 con ácido clorhídrico 2M. La mezcla se extrajo con éter. La capa acuosa se basificó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso, y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, con éter y se secó a vacío. El sólido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (90/10, seguido de 80/20), para dar un sólido. El sólido se disolvió en cloruro de metileno/metanol (1/1), y se añadió cloruro de hidrógeno 5M en metanol (0,5 ml). La disolución se concentró hasta un volumen total de 2 ml, y se añadió éter (15 ml). El sólido se filtró, se lavó con éter y se secó a vacío para dar 4-(5,7-diaza-6-metiloxindol-3-il)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina (1,29 g, 59%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO_d₆, CF₃COOH) 2,2 (m, 2H); 2,65 (s, 3H); 3,1 (m, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,5 (d, 2H); 3,6 (t, 2H); 4,0 (d, 2H); 4,2 (t, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,2 (dd, 1H); 8,7 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 9,6 (m, 1H); 9,9 (m, 1H); 12,3 (s, 1H)

MS - ESI: 421 [MH]⁺

Análisis elemental:

C₂₂H₂₄N₆O₃ 2HCl 1,2H₂O

Encontrado C 51,1 H 5,3 N 16,1%

Requiere C 51,3 H 5,6 N 16,3%

El material de partida se preparó según lo siguiente:

Una disolución de ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (3 g, 19,3 mmoles) en formamida (30 ml) se calentó a 150°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua 1/1 (250 ml). El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para dar 7-fluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (2,6 g, 82%).

Se añadió sodio metálico (4,4 g, 191 mmoles) a alcohol bencílico (100 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y después se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió entonces hasta 40°C, y se añadió 7-fluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (7,8 g, 47 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 4 horas, y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 18 horas. La disolución se paralizó con agua (800 ml), y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y éter y se secó durante 4 horas a 60°C a alto vacío para dar 7-benciloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (7,02 g, 63%).

Se suspendió 7-benciloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (7,0 g, 27 mmoles) en DMF seca (50 ml), y se añadió hidruro de sodio (1,22g de una suspensión al 60% en aceite mineral, 30 mmoles). La mezcla de reacción se dejó volver hasta la temperatura ambiente, se añadió pivalato de clorometilo (4,75 g, 31,5 mmoles) durante 10 minutos, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se paralizó en agua (250 ml), la fase acuosa se ajustó hasta pH 5 con ácido clorhídrico 2M, y se extrajo con éter (3 x 300 ml). las fases etéreas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), y los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo sólido se trituroó con isohexano, se recogió por filtración y se secó a vacío para dar 7-benciloxi-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (9,1 g, 90%).

ES 2 289 791 T3

Se disolvió 7-benciloxi-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (8,0 g, 22 mmoles) en TFA (40 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El TFA se eliminó por evaporación, y el residuo se resuspendió en una mezcla de éter y disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y éter, y se secó a 40°C durante 3 horas a alto vacío para dar 7-hidroxi-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (5,42 g, 90%).

Se añadió morfolina (94 g, 1,08 moles) gota a gota a una disolución de 3-bromo-1-propanol (75 g, 0,54 moles) en tolueno (750 ml), y la reacción se calentó entonces a 80°C durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y el sólido precipitado se eliminó mediante filtración. Los volátiles se eliminaron del filtrado, y el aceite amarillo resultante se purificó por destilación a 0,4-0,7 mmHg para dar 4-(3-hidroxiopropil)morfolina (40 g, 50%) como un aceite incoloro.

p.e. 68-70°C (~0,5 mmHg)

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆) 1,65-1,78 (m, 2H); 2,50 (t, 4H); 2,60 (t, 2H); 3,68 (t, 4H); 3,78 (t, 2H); 4,90 (br d, 1H)

Se suspendió 7-hidroxi-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (750 mg, 2,7 mmoles) en cloruro de metileno (40 ml) a 5°C, y se añadieron 4-(3-hidroxiopropil)morfolina (490 mg, 3,4 mmoles) y trifenilfosfina (890 mg, 3,4 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y se añadió azodicarboxilato de dietilo (590 mg, 3,4 mmoles) durante 5 minutos a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, después a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución se purificó entonces directamente mediante cromatografía ultrarrápida en columna, eluyendo con cloruro de metileno, y después acetato de etilo, acetonitrilo/acetato de etilo (20/80), y acetonitrilo/acetato de etilo/amoníaco (50/50/0,5). El producto purificado se trituró con éter/isohexano, y se recogió por filtración para dar 7-(3-morfolinopropoxi)-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (745 mg, 68%).

Se agitó 7-(3-morfolinopropoxi)-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (680 mg, 1,6 mmoles) en amoníaco metanólico (20 ml) a 40°C durante 6 horas, después durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó por evaporación, el residuo se trituró con éter/isohexano y se recogió por filtración para dar 7-(3-morfolinopropoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (450 mg, 92%) como un sólido blanco.

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆) 1,9 (quin, 2H); 2,35 (t, 4H); 2,4 (t, 2H); 3,55 (t, 4H); 4,15 (t, 2H); 7,05 (m, 2H); 7,97 (d, 1H); 8,02 (s, 1H)

MS: 290 [MH]⁺

Una mezcla de 7-(3-morfolinopropoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (500 mg, 1,7 mmoles), cloruro de tionilo (10 ml) y DMF (0,1 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron por evaporación, y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El producto bruto se repartió entre cloruro de metileno (50 ml) y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), y el disolvente se eliminó por evaporación para dar 4-cloro-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (425 mg, 80%).

Se suspendió hidruro de sodio (10 g de una suspensión al 60% en aceite, 0,25 moles) en tolueno (100 ml), y se añadió succinato de dietilo (40 g, 0,23 moles), seguido de formiato de etilo (21 g, 0,285 moles). No pareció que tuvo lugar ninguna reacción durante los primeros 30 minutos; después la temperatura se elevó lentamente hasta 35°C, momento en el cual se registró una fuerte exotermia, elevándose la temperatura hasta 90°C a lo largo de unos pocos minutos. Una vez que la mezcla de reacción se hubo enfriado hasta la temperatura ambiente, se añadió hidrocloreto de acetamidina (21 g, 0,22 moles) en 2-propanol (250 ml), y la disolución se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se adsorbió directamente sobre 100 g de sílice, y los disolventes se eliminaron mediante evaporación giratoria a vacío. El polvo que fluye libremente se vertió sobre la parte superior de una columna de cromatografía ultrarrápida, pre-equilibrada con 5% de metanol en acetato de etilo. La polaridad del disolvente se incrementó gradualmente hasta 15% de metanol en acetato de etilo, para dar (2-metil-4-hidroxipirimidin-5-il)acetato de etilo (21,3 g, 51%).

Se calentaron (2-metil-4-hidroxipirimidin-5-il)acetato de etilo (19,2 g, 99 mmoles) y oxiclورو de fósforo (75 ml) a 80°C durante 2 horas para dar una disolución naranja. El oxiclورو de fósforo se eliminó mediante evaporación giratoria a vacío, y el aceite residual se repartió entre cloruro de metileno (100 ml), hidrogenocarbonato de sodio (250 ml de una disolución saturada) y hielo. Se añadió más hidrogenocarbonato de sodio hasta que el pH se mantuvo a alrededor de 8 tras unos pocos minutos de agitación. El cloruro de metileno se separó, y la fase acuosa se volvió a extraer nuevamente con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera (1/1), y se secaron por filtración a través de un papel de filtro separador de fases (Whatman). La eliminación de los volátiles mediante evaporación dio (2-metil-4-cloropirimidin-5-il)acetato de etilo (20,3 g, 96%) como un aceite naranja.

Se disolvió (2-metil-4-cloropirimidin-5-il)acetato de etilo (19,9 g, 93 mmoles) en DMF (150 ml), se añadió azida sódica (6,5 g, 100 mmoles), y esta disolución se agitó a 60-70°C durante 3 horas. La DMF se eliminó por evaporación, y el aceite residual se suspendió en cloruro de metileno, se lavó una vez con agua (250 ml), con salmuera (250 ml), y se secó por filtración a través de un papel de filtro separador de fases (Whatman). La eliminación de los volátiles mediante

ES 2 289 791 T3

evaporación dio (4-azido-2-metilpirimidin-5-il)acetato de etilo (19,6 g, 95%) como un aceite amarillo/naranja que cristalizó toda la noche.

Se disolvió (4-azido-2-metilpirimidin-5-il)acetato de etilo (19,5 g, 88 mmoles) en una mezcla de etanol (100 ml) y metanol (100 ml), y se añadió catalizador de paladio al 10% sobre carbón (1,5 g de una suspensión al 50% en agua). La mezcla se agitó entonces en hidrógeno a presión atmosférica, a temperatura ambiente, durante 6 horas. Después se añadió cloruro de metileno para disolver el producto, y el catalizador se eliminó mediante filtración. Los disolventes se evaporaron usando un evaporador giratorio, y el residuo se trituró con éter y se recogió por filtración para dar (4-amino-2-metilpirimidin-5-il)acetato de etilo como un sólido naranja (16,3 g, 95%).

Se suspendió (4-amino-2-metilpirimidin-5-il)acetato de etilo (7,2 g, 37 mmoles) en Dowtherm A (14 ml), y se calentó a 230°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alrededor de 120°C, se diluyó con tolueno (100 ml) y se agitó hasta que la mezcla volvió a la temperatura ambiente. El sólido marrón obtenido se recogió mediante filtración, se redisolvió en cloruro de metileno y metanol, se añadió sílice (15 g), y los volátiles se eliminaron por evaporación. El polvo que fluye libremente se colocó sobre la parte superior de una columna de cromatografía ultrarrápida, pre-equilibrada en cloruro de metileno/metanol/amoníaco (100/0 5/0,5), y el producto se eluyó usando cloruro de metileno/metanol/amoníaco (100/10/1). La eliminación de los volátiles mediante evaporación dio 5,7-diaza-6-metiloxindol (3,8 g, 70%).

Ejemplo 7

Se añadió hidruro de sodio (83 mg, 2,1 mmoles) a 4-aza-6-trifluorometiloxindol (360 mg, 1,8 mmoles) en DMF (7 ml), y la disolución se desgasificó con cuidado usando alternativamente vacío y argón. Después de agitarla durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió 4-cloro-6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (200 mg, 5,9 mmoles), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 3), en DMF (7 ml), y la mezcla de reacción se desgasificó nuevamente antes de calentarla a 100°C durante 1 hora. Al enfriar hasta la temperatura ambiente, la DMF se eliminó por evaporación, y el residuo se recogió en cloruro de metileno (20 ml) y metanol (20 ml). Se añadió sílice a esta disolución, y los volátiles se eliminaron por evaporación. El polvo que fluye libremente se colocó sobre la parte superior de una columna de cromatografía ultrarrápida, pre-equilibrada en 100% de cloruro de metileno. La elución se realizó usando cloruro de metileno/metanol (un gradiente de 100/0 hasta 10/1). El producto se trituró con metanol y se recogió por filtración para dar 4-(4-aza-6-trifluorometiloxindol-3-il)-6-metoxi-7-(3-morfolino-propoxi)quinazolina (35 mg, 12%) como un sólido naranja.

Espectro de RMN ¹H: (DMSO_{d6}, TFA) 2,3 (m, 2H); 3,1 (m, 2H); 3,3 (m, 2H); 3,5 (d, 2H); 3,65 (t, 2H); 4,0 (m, 5H); 4,3 (m, 2H); 7,3 (s, 1H); 7,46 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,94 (s, 1H); 9,7 (s, 1H); 10,08 (s, 1H); 11,30 (s, 1H)

MS - ESI: 504 [MH]⁺

El material de partida se preparó según lo siguiente:

Se añadió hidruro de sodio (880 mg, 20 mmoles) a malonato de dibencilo (5,5 ml, 20 mmoles) en DMF anhidra (35 ml), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 minutos, y se añadió 2-cloro-2-nitro-5-trifluorometilpiridina (2,5 g, 10 mmoles, en 5 ml de DMF), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución rojo oscuro se vertió entonces en hielo/agua, y se extrajo con éter (500 ml). La fase etérea se lavó con agua (4 x 250 ml), con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y los volátiles se eliminaron por evaporación para dar un aceite rojo. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, usando isohexanos/acetato de etilo (12/1) dio (3-nitro-5-trifluorometil-2-piridil)malonato de dibencilo como un sólido blanco (3,5 g, 67%).

Se disolvió (3-nitro-5-trifluorometil-2-piridil)-malonato de dibencilo (3,5 g, 7,4 mmoles) en DMSO, y se añadieron cloruro de litio (620 mg, 14 mmoles) y agua (130 mg, 7,4 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 horas, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La disolución se diluyó con acetato de etilo (500 ml), y se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), y los volátiles se eliminaron por evaporación. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida usando isohexanos/acetato de etilo (17/1) dio (3-nitro-5-trifluorometil-2-piridil)acetato de bencilo (2,45 g, 70%) como un sólido rosado.

Se disolvió (3-nitro-5-trifluorometil-2-piridil)-acetato de bencilo (2,4 g, 7,1 mmoles) en ácido acético (15 ml), se añadió polvo de hierro (1,58 g, 28 mmoles), y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con metanol y acetato de etilo, y las sales de hierro se eliminaron mediante filtración. Se añadió sílice al filtrado, y los volátiles se eliminaron por evaporación. El polvo que fluye libremente se colocó sobre la parte superior de una columna de cromatografía ultrarrápida, pre-equilibrada en cloruro de metileno, y el producto se eluyó usando cloruro de metileno/metanol (25/1). La eliminación de los volátiles por evaporación, la trituración del sólido con éter y la filtración dieron 4-aza-6-trifluorometiloxindol (376 mg, 26%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO_{d6}, TFA) 5,8 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 12,58 (s, 1H)

ES 2 289 791 T3

Ejemplo 8

Usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 9, se hizo reaccionar 4-metilsulfanil-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (160 mg, 0,5 mmoles) con 7-aza-6-clorooxindol (185 mg, 1,1 mmoles), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 9), en DMSO (3 ml), para dar hidrocloreto de 4-(7-aza-6-clorooxindol-3-il)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (150 mg, 64%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,2-2,3 (m, 2H); 3,05-3,15 (t, 2H); 3,35 (t, 2H); 3,52 (d, 2H); 3,75 (t, 2H); 4,0 (d, 2H); 4,28 (t, 2H); 7,02 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,25 (dd, 1H); 8,0 (d, 1H); 8,55 (br s, 1H); 8,62 (s, 1H)

MS - ESI: 440 [MH]⁺

El material de partida se preparó según lo siguiente:

Se calentó a reflujo una suspensión de 7-benciloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (7 g, 28 mmoles), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 6), en piridina (350 ml) que contiene pentasulfuro de fósforo (12,5 g, 33 mmoles), durante 8 horas. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua (1 litro). El precipitado se recogió mediante filtración, y se lavó con agua. El sólido se disolvió en hidróxido de sodio 6M, y la disolución se filtró. El filtrado se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico 6M. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío a 60°C para dar 7-benciloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (7,42 g, 99%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆) 5,32 (s, 2H); 7,25 (d, 1H); 7,32 (dd, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,45 (t, 2H); 7,55 (d, 2H); 8,15 (s, 1H); 8,5 (d, 1H)

MS - ESI: 269 [MH]⁺

Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,97 ml, 15,4 mmoles) a una disolución de 7-benciloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (3,45 g, 12,9 mmoles) en THF (13 ml) que contiene hidróxido de sodio 1M (25,7 ml). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se ajustó hasta pH 7 con ácido clorhídrico 2M. Después de diluir con agua, el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para dar 7-benciloxi-4-metilsulfanilquinazolina (3,3 g, 92%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆) 2,67 (s, 3H); 5,32 (s, 2H); 7,3-7,45 (m, 5H); 7,5 (d, 2H); 8,05 (d, 1H); 8,9 (s, 1H)

MS - ESI: 283 [MH]⁺

Se calentó a reflujo una disolución de 7-benciloxi-4-metilsulfanilquinazolina (3 g, 10,6 mmoles) en TFA (30 ml) durante 5 horas. Después de enfriar, los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se suspendió en agua, y se añadió hidrogenocarbonato de sodio sólido hasta la completa disolución. Después de extraer con éter, la capa acuosa se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico 2M. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, seguido de éter, y se secó a vacío para dar 7-hidroxi-4-metilsulfanilquinazolina (2 g, cuant.).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆) 2,7 (s, 3H); 7,15 (d, 1H); 7,25 (dd, 1H); 8,0 (d, 1H); 8,9 (s, 1H)

MS - EI: 222 [M.]⁺

Se suspendió 7-hidroxi-4-metilsulfanilquinazolina (2,5 g, 13 mmoles) en cloruro de metileno (65 ml), se añadió trifetilfosfina (4,45 g, 17 mmoles), seguido de 4-(3-hidroxipropil)morfolina (2,47 g, 17 mmoles), (Bull. Soc. Chim. Fr. 1962, 1117), y azodicarboxilato de dietilo (2,92 g, 17 mmoles) gota a gota. Después de agitar durante 1 hora, los volátiles se eliminaron por evaporación, y el residuo se repartió entre acetato de etilo/éter (20 ml/20 ml) y cloruro de hidrógeno 1 M (20 ml). La capa acuosa se separó y se ajustó hasta pH 9 con hidrogenocarbonato de sodio sólido. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, con salmuera y se secó (MgSO₄). Los volátiles se eliminaron por evaporación, y el residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con cloruro de metileno/acetato de etilo/metanol (6/3/1, seguido de 5/3/2 y 75/0/25), para dar 4-metilsulfanil-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (2,03 g 49%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,2-2,3 (m, 2H); 2,7 (s, 3H); 3,05-3,25 (m, 2H); 3,35 (t, 2H); 3,55 (d, 2H); 3,7 (t, 2H); 4,05 (d, 2H); 4,32 (t, 2H); 7,38 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 8,1 (d, 1H); 9,05 (d, 1H)

MS - EI: 320 [MH]⁺

Ejemplo 9

Se añadió 7-aza-6-clorooxindol (148 mg, 0,88 mmoles) a una suspensión de hidruro de sodio (40 mg, 1 mmol, prelavado con hexano) en DMSO (2 ml). Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió 7-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-4-metilsulfanilquinazolina (118 mg, 0,4 mmoles). Después de calentar durante 1,5 horas a 105°C, los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se repartió entre acetato de etilo/éter (3 ml/3 ml) y

ES 2 289 791 T3

cloruro de amonio acuoso saturado. La emulsión se filtró. El sólido se disolvió en cloruro de metileno/metanol, y los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (90/10), y los disolventes se eliminaron por evaporación. El sólido se disolvió en cloruro de metileno/metanol (1/1), y se añadió cloruro de hidrógeno 3M en éter (1 ml). Después de eliminar los volátiles, el residuo se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó a vacío para dar hidrocloreto de 4-(7-aza-6-clorooxindol-3-il)-7-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)quinazolina (90 mg, 54%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 3,25 (s, 3H); 3,5 (t, 2H); 3,65 (t, 2H); 3,85 (t, 2H); 4,3 (t, 2H); 7,01 (d, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,3 (dd, 1H); 8,0 (d, 1H); 8,5 (d, 1H); 8,65 (s, 1H)

MS - ESI: 415 [MH]⁺

Análisis elemental:

C₂₀H₁₉N₄O₄Cl 0,92HCl

Encontrado C 53,9 H 4,6 N 12,8%

Requiere C 53,6 H 4,5 N 12,5%

El material de partida se preparó según lo siguiente:

Se añadió perbromuro de bromuro de piridinio (6,3 g, 20 mmoles) a una disolución de 7-aza-6-clorooxindol (1 g, 6,6 mmoles), (Synthesis 1992, 661), en 2-metil-2-propanol (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Los volátiles se eliminaron por evaporación, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, con salmuera, y se secó (MgSO₄), y los volátiles se eliminaron por evaporación para dar 7-aza-6-cloro-3,3-dibromo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (2,1 g, 100%).

Espectro de RMN ¹H: (CDCl₃) 7,16 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 8,53 (br s, 1H)

Se añadió polvo de zinc (4,3 g, 66 mmoles) en porciones con agitación vigorosa a una disolución de 7-aza-6-cloro-3,3-dibromo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (2,17 g, 6,6 mmoles) en ácido acético glacial (40 ml). Después de 30 minutos, la suspensión se filtró, el residuo se lavó con ácido acético, y los volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se suspendió en agua, y la mezcla se ajustó hasta pH 6 con hidrogenocarbonato de sodio sólido. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua, seguido de éter, y se secó a vacío para dar 7-aza-6-clorooxindol (825 mg, 75%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆) 3,57 (s, 2H); 7,03 (d, 1H); 7,59 (d, 1H); 11,2 (br s, 1H)

MS - EI: 168 [MH]⁺

Se suspendió 7-hidroxi-4-metilsulfanilquinazolina (4,8 g, 25 mmoles), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 8), en cloruro de metileno (100 ml), se añadió trifenilfosfina (8,51 g, 32,5 mmoles), seguido de 2-(2-metoxietoxi)etanol (3,9 g, 32,5 mmoles), seguido de azodicarboxilato de dietilo (5,66 g, 32,5 mmoles) gota a gota. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se repartió entre éter y cloruro de hidrógeno 1 M. La capa acuosa se ajustó hasta pH 7 con hidrogenocarbonato de sodio sólido. La capa acuosa se extrajo con una mezcla de éter y acetato de etilo (1/1). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con cloruro de metileno/acetato de etilo (1/1) para dar, después de la evaporación del disolvente, 7-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-4-metilsulfanilquinazolina (4,69 g, 63%).

Espectro de RMN ¹H: (CDCl₃) 2,65 (s, 3H); 3,30 (s, 3H); 3,55 (m, 2H); 3,65 (m, 2H); 3,85 (t, 2H); 4,25 (t, 2H); 7,1-7,2 (m, 2H); 7,9 (d, 1H); 8,85 (s, 1H)

Ejemplo 10

Se añadió 5,7-diaza-6-metiloxindol (131 mg, 0,88 mmoles), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 6), a una suspensión de hidruro de sodio (40 mg, 1 mmol, prelavado con pentano) en DMF (3 ml). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió 4-cloro-6-metoxi-7-(2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi)-quinazolina (122 mg, 0,4 mmoles), y la mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua, y se ajustó hasta pH 7 con ácido clorhídrico 2M. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó a vacío. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (90/10), seguido de 80/20 para dar, después de eliminar los volátiles por evaporación, un sólido naranja. El sólido se disolvió en cloruro de metileno/metanol, y se añadieron 0,5 ml d cloruro de hidrógeno 3M en éter. Después de eliminar los disolventes, el residuo se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó a vacío para dar hidrocloreto de 4-(5,7-diaza-6-metiloxindol-3-il)-6-metoxi-7-(2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi)quinazolina (40 mg, 20%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,75 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 4,65 (t, 2H); 4,95 (t, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,8 (s, 1H); 9,05 (s, 1H); 9,4-9,5 (br s, 1H)

ES 2 289 791 T3

MS - ESI: 419 [MH]⁺

Análisis elemental:

C₂₀H₁₈N₈O₃ 1,5H₂O 2HCl

Encontrado C 46,3 H 4,2 N 21,6%

Requiere C 46,3 H 4,5 N 21,6%

El material de partida se preparó según lo siguiente:

Se añadió trifenilfosfina (2,82 g, 10,7 mmoles) a una disolución de 2-(1,2,3-triazol-1-il)etanol (609 mg, 5,4 mmoles), (J. Antib. 1993,46, 177), y 7-hidroxi-6-metoxi-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1,1 g, 3,6 mmoles), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 5), en cloruro de metileno (70 ml), y después se añadió azodicarboxilato de dietilo (600 µl, 10,7 mmoles). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron por evaporación, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (98/2), para dar 6-metoxi-3-((pivaloiloxi)metil)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (4 g, 97%).

Se añadió amoníaco 5,1M en metanol (30 ml) a una disolución de 6-metoxi-3-((pivaloiloxi)metil)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1,4g, 3,5 mmoles) en una disolución de metanol (30 ml). Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron por evaporación, y el residuo se trituró con éter, se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó a vacío para dar 6-metoxi-7-(2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi)quinazolina (946 mg, 92%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO_d₆, CF₃COOD) 3,9 (s, 3H); 4,6 (t, 2H); 4,9 (t, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,9 (s, 1H)

MS - ESI: 170 [MH]⁺

Una disolución de 6-metoxi-7-(2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi)quinazolina (920 mg, 3,2 mmoles) en cloruro de tionilo (10 ml) que contiene DMF (0,9 ml) se calentó a 80°C durante 1 hora. Después de evaporar los volátiles, el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se ajustó hasta pH 8 con hidrogenocarbonato de sodio sólido. La capa orgánica se lavó con agua, con salmuera, se secó (MgSO₄), y los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (96/4), para dar 4-cloro-6-metoxi-7-(2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi)quinazolina (693 mg, 71%).

Espectro de RMN ¹H: (CDCl₃) 4,1 (s, 3H); 4,55 (t, 2H); 4,95 (t, 2H); 7,3 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 8,85 (s, 1H)

MS - EI: 305 [MH]⁺

Análisis elemental:

C₁₃H₁₂N₅O₂Cl

Encontrado C 51,0 H 4,0 N 22,6%

Requiere C 51,0 H 3,9 N 22,9%

Ejemplo 11

Se añadió gota a gota, en nitrógeno, 5,7-diaza-6-metiloxindol (105 mg, 0,70 mmoles), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 6), en DMSO (2 ml), a una suspensión de hidruro de sodio (25 mg, 0,70 mmoles; prelavado con pentano). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió 4-(2-metoxietilsulfanil)-7-(3-metilsulfonilpropoxi)quinazolina (100 mg, 0,28 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 2,5 horas. Después de enfriar, la mezcla se vertió sobre una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml). El precipitado se recogió por filtración, y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (97/3, seguido de 95/5 y 93/7) para dar un sólido. El sólido se disolvió en metanol/cloruro de metileno (1/1), y se añadió cloruro de hidrógeno 3,8M en éter (0,5 ml). Después de eliminar los volátiles, el residuo se trituró con éter, se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó a vacío para dar hidrocloruro de 4-(5,7-diaza-6-metiloxindol-3-il)-7-(3-metilsulfonilpropoxi)-quinazolina (47 mg, 15%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO_d₆, CF₃COOD) 2,2-2,35 (t, 2H); 2,75 (s, 3H); 3,1 (s, 3H); 3,35 (t, 2H); 4,3 (t, 2H); 7,05 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 8,75 (s, 1H); 9,05 (s, 1H); 9,6-9,7 (br s, 1H)

MS - ESI: 414 [MH]⁺

Análisis elemental:

C₁₉H₁₉N₅O₄S 2,5H₂O 1HCl

Encontrado C 46,3 H 13,5 N 4,8%

Requiere C 46,1 H 14,1 N 5,1%

ES 2 289 791 T3

El material de partida se preparó según lo siguiente:

Se añadió gota a gota 2-bromoetilmetiléter (3,2 ml, 33 mmoles) a una disolución de 7-benciloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (7,4 g, 28 mmoles), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 8), en DMF (275 ml) que contiene carbonato de potasio (4,6 g, 33 mmoles). Después de agitar durante 4 horas, se añadió agua, y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío para dar 7-benciloxi-4-(2-metoxietilsulfanil)quinazolina (8 g, 89%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO_d₆) 3,3 (s, 3H); 3,56 (t, 2H); 3,64 (t, 2H); 5,32 (s, 2H); 7,35-7,5 (m, 5H); 7,52 (d, 2H); 8,05 (d, 1H); 8,9 (s, 1H)

MS - ESI: 327 [MH]⁺

Se puso a reflujo una disolución de 7-benciloxi-4-(2-metoxietilsulfanil)quinazolina (8 g, 24,5 mmoles) en TFA (80 ml) durante 5 horas. Después de enfriar y eliminar los volátiles por evaporación, el residuo se trituró con agua, se recogió mediante filtración, se lavó con agua y después con acetato de etilo. El residuo se resuspendió en cloruro de metileno, se filtró, se lavó con éter de petróleo y se secó a vacío para dar 7-hidroxi-4-(2-metoxietilsulfanil)quinazolina (5,8 g, cuant.).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO_d₆, CF₃COOD) 3,35 (s, 3H); 3,7 (s, 4H); 7,24 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 9,2 (s, 1H)

MS - ESI: 237 [MH]⁺

Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (25 g, 97,2 mmoles) en porciones a una disolución de 3-(metilsulfanil)-1-propanol (5 ml, 48,6 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml), a la vez que se mantiene la temperatura de la reacción a 25°C. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el sólido se eliminó por filtración, y el filtrado se diluyó con una disolución acuosa de sulfato de sodio (6,5 g, 51,6 mmoles) en agua (200 ml). La capa orgánica se separó, y los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo blanco se trituró con acetona, y los volátiles se eliminaron nuevamente por evaporación. El sólido se disolvió entonces en cloruro de metileno, y se añadió óxido de aluminio (malla 90Å). Después de dejar reposar durante 15 minutos, el sólido se eliminó por filtración, y los volátiles se eliminaron por evaporación para dar 3-(metilsulfonil)-1-propanol como un aceite incoloro (4,46 g, 66%).

Espectro de RMN ¹H: (CDCl₃) 1,9-2,1 (br s, 1H); 2,15 (m, 2H); 2,95 (s, 3H); 3,2 (t, 2H); 3,85 (t, 2H)

MS - EI: 139 [MH]⁺

Se agitó una disolución de 7-hidroxi-4-(2-metoxietilsulfanil)quinazolina (0,1 g, 3,8 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml) que contiene trifetilfosfina (1,7 g, 6,36 mmoles), 3-(metilsulfonil)-1-propanol (0,85 g, 6 mmoles) y azodicarboxilato de dietilo (1,05 ml, 6,36 mmoles), durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de evaporar el cloruro de metileno, se añadió acetato de etilo. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó a vacío para dar 4-(2-metoxietilsulfanil)-7-(3-metilsulfonilpropoxi)quinazolina (960 mg, 71%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO_d₆, CF₃COOD) 2,2-2,35 (m, 2H); 3,05 (s, 3H); 3,3 (s, 3H); 3,35 (t, 2H); 3,64 (d, 2H); 3,67 (d, 2H); 4,35 (t, 2H); 7,35 (d, 1H); 7,42 (dd, 1H); 8,15 (d, 1H); 9,1 (s, 1H)

MS - ESI: 379 [MNa]⁺

Ejemplo 12

Se añadió gota a gota 5,7-diaza-6-metiloxindol (215 mg, 1,44 mmoles), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 6), en DMSO (2,5 ml), a una suspensión de hidruro de sodio (58 mg, 1,44 mmoles, prelavado con pentano) en DMSO (1 ml). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió 7-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-4-metilsulfanilquinazolina (140 mg, 0,578 mmoles), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 9). Después de calentar durante 2 horas a 105°C, la mezcla se vertió sobre cloruro de metileno/cloruro de amonio acuoso saturado (40 ml/40 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5, seguido de 94/6). Después de la eliminación parcial del disolvente, se añadió cloruro de hidrógeno 3,8M en éter (1 ml). Después de eliminar los volátiles mediante evaporación, el sólido se trituró con éter, se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó a vacío para dar hidrocloruro de 4-(5,7-diaza-6-metiloxindol-3-il)-7-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)quinazolina (72 mg, 28%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO_d₆, CF₃COOD) 2,7 (s, 3H); 3,26 (s, 3H); 3,45 (t, 2H); 3,65 (t, 2H); 3,85 (t, 2H); 4,30 (t, 2H); 7,1 (d, 1H); 7,25 (dd, 1H); 8,75 (s, 1H); 9,05 (s, 1H); 9,6-9,7 (br s, 1H)

ES 2 289 791 T3

MS-ESI: 396 [MH]⁺

Análisis elemental:

C₂₀H₂₁N₅O₄ 1H₂O 1HCl

Encontrado C 53,7 H 5,3 N 15,8%

Requiere C 53,4 H 5,4 N 15,6%

Ejemplo 13

Usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Ejemplo 12, se añadió 5,7-diaza-6-metiloxindol (167 mg, 1,1 mmoles), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 6), en DMF (4 ml), a hidruro de sodio (45 mg, 1,1 mmoles) en DMF (1 ml), y la disolución se hizo reaccionar con 4-cloro-6-metoxi-7-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)quinazolina (140 mg, 0,45 mmoles) para dar, después del tratamiento, de la purificación y de la formación de la sal de hidrocloreto, el hidrocloreto de 4-(5,7-diaza-6-metiloxindol-3-il)-6-metoxi-7-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)quinazolina (70 mg, 32%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,7 (s, 3H); 3,26 (s, 3H); 3,5 (t, 2H); 3,65 (t, 2H); 3,85 (t, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,32 (t, 2H); 7,2 (s, 1H); 8,8 (s, 1H); 9,05 (s, 1H); 9,35-9,5 (br s, 1H)

MS-ESI: 426 [MH]⁺

Análisis elemental:

C₂₁H₂₃N₅O₅ 1,6H₂O 1,05HCl

Encontrado C 51,2 H 5,6 N 14,4%

Requiere C 51,2 H 5,6 N 14,2%

El material de partida se preparó según lo siguiente:

Se suspendió 7-hidroxi-6-metoxi-3-((pivaloiloxi)-metil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1,2 g, 3,9 mmoles), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 5), en cloruro de metileno (70 ml) enfriado a 5°C, y se añadió 2-(2-metoxietoxi)etanol (653 µl, 5,5 mmoles), seguido de trifenilfosfina (1,44 g, 5,5 mmoles) y azodicarboxilato de dietilo (864 µl, 5,5 mmoles) gota a gota. Después de agitar durante 1,5 horas a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/cloruro de metileno (1/1, seguido de 80/20), para dar, después de eliminar los volátiles por evaporación, 6-metoxi-7-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-3-((pivaloiloxi)-metil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1,6 g, 95%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆) 1,2 (s, 9H); 3,26 (s, 3H); 3,5 (t, 2H); 3,6 (t, 2H); 3,8 (t, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 5,95 (s, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,4 (s, 1H)

Se añadió una disolución de amoníaco saturado en metanol (20 ml) a una disolución de 6-metoxi-7-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-3-((pivaloiloxi)-metil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (2,26 g, 5,5 mmoles) en una mezcla de cloruro de metileno (15 ml) y etanol (40 ml). Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, se añadió amoníaco en metanol (20 ml), y la agitación se continuó durante otras 24 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se trituró con éter, se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó a vacío para dar 6-metoxi-7-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)quinazolin-4-ona (975 mg, 78%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆) 3,25 (s, 3H); 3,45 (t, 2H); 3,6 (t, 2H); 3,8 (t, 2H); 3,85 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,95 (s, 1H)

MS-EI: 294 [M.]⁺

Una disolución de 6-metoxi-7-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)quinazolin-4-ona (930 mg, 3,2 mmoles) en cloruro de tionilo (15 ml) que contiene DMF (150 µl) se calentó a 60°C durante 1,5 horas. Los volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, la disolución se enfrió hasta 5°C y se ajustó hasta pH 8 mediante adición de disolución acuosa al 5% de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y los volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo, para dar 4-cloro-6-metoxi-7-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)quinazolina (863 mg, 87%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆) 3,25 (s, 3H); 3,45 (t, 2H); 3,65 (t, 2H); 3,85 (t, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,35 (t, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,9 (s, 1H)

Ejemplo 14

Usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 10, se añadió 7-azaoxindol (147 mg, 1,1 mmoles), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 2), en DMF (2,5 ml), a hidruro de sodio (43,6 mg, 1,1 mmoles) en DMF (1,5 ml), y la disolución se hizo reaccionar con 4-cloro-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (134 mg, 0,43 mmoles), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 6), para dar, después del tratamiento, de la purificación y de la formación de la sal de hidrocloreto, el hidrocloreto de 4-(7-azaoxindol-3-il)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (147 mg, 66%).

ES 2 289 791 T3

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,3 (m, 2H); 3,15 (t, 2H); 3,35 (t, 2H); 3,55 (d, 2H); 3,75 (t, 2H); 4,05 (d, 2H); 4,3 (t, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,95 (d, 1H); 8,7 (s, 1H); 8,6-8,8 (br s, 1H); 9-9,1 (br s, 1H)

MS-ESI: 406 [MH]⁺

Análisis elemental:

C₂₂H₂₃N₅O₃ 2H₂O 1,95HCl

Encontrado C 51,8 H 5,4 N 13,7%

Requiere C 51,5 H 5,7 N 13,7%

Ejemplo 15

Usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 3, se añadió 7-azaoxindol (191 mg, 1,43 mmoles), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 2), en DMSO (2 ml), a hidruro de sodio (57 mg, 1,4 mmoles) en DMSO (1 ml), y la disolución se hizo reaccionar con 7-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-4-metilsulfanilquinazolina (140 mg, 0,47 mmoles), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 9), a 110°C durante 40 minutos, para dar, después del tratamiento, de la purificación y de la formación de la sal de hidrocloreuro, el hidrocloreuro de 4-(7-azaoxindol-3-il)-7-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)quinazolina (118 mg, 56%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 3,25 (s, 3H); 3,5 (t, 2H); 3,65 (t, 2H); 3,85 (t, 2H); 4,35 (t, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,25-7,3 (m, 2H); 7,95 (d, 1H); 8,7 (s, 1H); 8,65-8,8 (br s, 1H); 8,95-9,1 (br s, 1H)

MS-ESI: 381 [MH]⁺

Análisis elemental:

C₂₀H₂₀N₄O₄ 1,15H₂O 1,22HCl

Encontrado C 54,2 H 5,3 N 12,8%

Requiere C 53,9 H 5,3 N 12,5%

Ejemplo 16

Usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 3, se añadió 7-azaoxindol (171 mg, 1,27 mmoles), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 2), en DMSO (2 ml), a hidruro de sodio (51 mg, 1,3 mmoles) en DMSO (1 ml), y la disolución se hizo reaccionar con 4-metilsulfanil-7-(4-morfolinobut-2-in-1-iloxi)quinazolina (140 mg, 0,425 mmoles) para dar, después del tratamiento, de la purificación y de la formación de la sal de hidrocloreuro, el hidrocloreuro de 4-(7-azaoxindol-3-il)-7-(4-morfolinobut-2-in-1-iloxi)quinazolina (138 mg, 57%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 3,05-3,2 (br s, 2H); 3,4-3,5 (br s, 2H); 3,65-3,8 (br t, 2H); 3,9-4,0 (br s, 2H); 4,3 (s, 2H); 5,2 (s, 2H); 7,2-7,35 (m, 3H); 7,95 (d, 1H); 8,7 (s, 1H); 8,7-8,8 (br s, 1H); 9,0-9,1 (br s, 1H)

MS-ESI: 416 [MH]⁺

El material de partida se preparó según lo siguiente:

Se añadió gota a gota trifenilfosfina (4,09 g, 1,56 mmoles) a una disolución de 7-hidroxi-4-metilsulfanilquinazolina (1,2 g, 6,25 mmoles), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 8), en cloruro de metileno (30 ml), seguido de 4-morfolinobut-2-in-1-ol (1,26 g, 8,3 mmoles), (J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 6184), en cloruro de metileno (5 ml), y se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (2,46 ml, 1,56 mmoles). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (100/0, seguido de 95/5). Después de eliminar el disolvente, el residuo se trituró con éter, se recogió por filtración y se secó a vacío para dar 4-metilsulfanil-7-(4-morfolinobut-2-in-1-iloxi)quinazolina (1,3 g, 63%).

Espectro de RMN ¹H: (CDCl₃) 2,5 (t, 4H); 2,7 (s, 3H); 3,32 (t, 2H); 3,7 (t, 4H); 4,9 (t, 2H); 7,2 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 8,0 (d, 1H); 8,9 (s, 1H)

MS-ESI: 330 [MH]⁺

Ejemplo 17

Usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 3, se añadió 7-azaoxindol (146 mg, 1,09 mmoles), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 2), en DMSO (20 ml), a hidruro de sodio (43,5 mg, 1,09 mmoles) en DMSO (0,5 ml), y la disolución se hizo reaccionar con 4-metilsulfanil-7-(4-morfolinobut-2-en-1-iloxi)quinazolina (120 mg, 0,36 mmoles) para dar, después del tratamiento, de la purificación y de la formación de la sal de hidrocloreuro, el hidrocloreuro de 4-(7-azaoxindol-3-il)-7-(4-morfolinobut-2-en-1-iloxi)quinazolina (100 mg, 49%).

ES 2 289 791 T3

Espectro de RMN ¹H: (DMSOd₆, CF₃COOD) 3,05 (t, 2H); 3,35 (d, 2H); 3,7 (t, 2H); 3,85 (d, 2H); 4,0 (d, 2H); 4,9 (d, 2H); 6,0 (td, 1H); 6,25 (td, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,25-7,35 (m, 2H); 7,95 (d, 1H); 8,7 (s, 1H); 8,7-8,8 (br s, 1H); 9,0-9,1 (br s, 1H)

5 MS-ESI: 418 [MH]⁺

Análisis elemental:

C₂₃H₂₃N₅O₃ 2,5H₂O 2,8HCl

Encontrado C 49,0 H 5,4 N 12,4%

Requiere C 48,9 H 5,5 N 12,4%

10

El material de partida se preparó según lo siguiente:

Usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del material de partida en el Ejemplo 16, se hizo reaccionar 4-morfolinobut-2-en-1-ol (1,27 g, 8,13 mmoles), (J. Med. Chem. 1972, 15, 110-112), con 7-hidroxi-4-metil-sulfanilquinazolina (1,2 g, 6,25 mmoles), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 8), en cloruro de metileno (30 ml), en presencia de trifenilfosfina (4,09 g, 1,56 mmoles) y azodicarboxilato de dietilo (2,46 ml, 1,56 mmoles) para dar 4-metilsulfanil-7-(4-morfolinobut-2-en-1-iloxi)quinazolina (1,15 g, 55%).

15

Espectro de RMN ¹H: (CDCl₃) 2,45 (br s, 4H); 2,7 (s, 3H); 3,05 (d, 2H); 3,7 (t, 4H); 4,7 (d, 2H); 5,9 (m, 2H); 7,15-7,25 (m, 2H); 7,95 (d, 1H); 8,9 (d, 1H)

20

MS-ESI: 332 [MH]⁺

Ejemplo 18

25

Se añadió una disolución de 4-azaoxindol (268 mg, 2 mmoles) en DMF (2,5 ml) a hidruro de sodio (80 mg, 2 mmoles) en DMF (1,5 ml), y la disolución se hizo reaccionar con 4-cloro-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (201 mg, 0,65 mmoles), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 6), en DMF (2 ml). Después de agitar durante 45 minutos a 75°C, el disolvente se eliminó por evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (93/7), para dar, después de la evaporación del disolvente y de la formación de la sal del hidrocloreto (como se describe en el Ejemplo 3), el hidrocloreto de 4-(4-azaoxindol-3-il)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (93 mg, 10%).

30

Espectro de RMN ¹H: (DMSOd₆, CF₃COOD) 2,35 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 3,52 (d, 2H); 3,70 (t, 2H); 4,0 (d, 2H); 4,40 (t, 2H); 7,20 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,8 (t, 1H); 8,25 (m, 1H); 9,40 (s, 1H)

35

MS (ESI): 406 [MH]⁺

Análisis elemental:

C₂₂H₂₃N₅O₃ 2,5H₂O 1,9HCl

Encontrado C 50,9 H 5,6 N 13,4%

Requiere C 50,8 H 5,8 N 13,5%

40

El material de partida se preparó según lo siguiente:

Se suspendió hidruro de sodio (5,65 g, 130 mmoles) en DMF anhidra (100 ml), y se añadió malonato de dietilo (19,15 ml, 130 mmoles) gota a gota durante un período de 30 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos, después de lo cual se añadió 2-cloro-3-nitropiridina (9,9 g, 62,4 mmoles) en una porción, dando un color rojo instantáneo a la mezcla de reacción. Después de 3 horas a temperatura ambiente, la DMF se separó por evaporación a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, usando mezclas de disolventes cada vez más polares, usando primeramente isohexano y terminando con isohexano/acetato de etilo (3/2). La evaporación del disolvente dio malonato de 2-(3-nitro-2-piridil)dietilo (11 g, 62%) como un aceite amarillo.

45

50

MS (ESI): [MH]⁺-281

Se disolvió malonato de 2-(3-nitro-2-piridil)dietilo (16 g, 57 mmoles) en DMSO (250 ml). Se añadieron cloruro de litio (4,8 g, 113 mmoles) y agua (1,02 g, 57 mmoles), y la mezcla se agitó a 120°C durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2x500 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, usando como eluyente isohexanos/acetato de etilo (1/1), para dar acetato de 2-(3-nitro-2-piridil)etilo (11,2 g, 94%) como un aceite rojo.

55

60

Una mezcla de acetato de 2-(3-nitro-2-piridil)etilo (10,1, 48 mmoles), cloruro de estaño (II) dihidratado (54,3 g, 240 mmoles) y acetato de etilo se agitó y se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar toda la noche, se filtró a través de tierra de diatomeas, y el disolvente se eliminó por evaporación. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, usando mezclas de disolventes cada vez más polares, partiendo de cloruro de metileno y terminando con cloruro de metileno/metanol (10/1). La eliminación del disolvente mediante evaporación dio 4-azaoxindol (2,1 g, 33%).

65

ES 2 289 791 T3

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆) 3,35 (br s, 2H); 7,15 (m, 2H); 8,05 (d, 1H); 10,50 (br s, 1H)

MS (ESI): [MH]⁺ 133

5 Ejemplo 19

Se lavó hidruro de sodio (53 mg, 1,3 mmoles) con pentano, y después se suspendió en DMSO anhidro (0,5 ml). Se añadió 5,7-diaza-6-propiloxindol (234 mg, 1,3 mmoles) en disolución en DMSO (1,7 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos en argón. Después se añadió 4-metilsulfanil-7-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)quinazolina (130 mg, 0,44 mmoles), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 9), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 4,5 horas. El disolvente se eliminó entonces parcialmente mediante evaporación giratoria, y el residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, usando cloruro de metileno/metanol (95/5) como eluyente. El producto obtenido era ligeramente impuro, y se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida, usando cloruro de metileno/acetronitrilo/metanol (60/35/5) como eluyente. El sólido obtenido se suspendió en cloruro de metileno/metanol, y se trató con una disolución etérea de cloruro de hidrógeno. El disolvente se eliminó por evaporación para dar hidrocloreuro de 4-(5,7-diaza-6-propiloxindol-3-il)-7-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)quinazolina (125 mg, 59%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 0,95 (t, 3H); 1,85 (m, 2H); 2,95 (t, 2H); 3,25 (s, 3H); 3,50 (m, 2H); 3,65 (m, 2H); 3,85 (m, 2H); 4,35 (m, 2H); 7,1 (d, 1H); 7,25 (dd, 1H); 8,75 (s, 1H); 9,05 (s, 1H); 9,65 (br s, 1H)

MS (ESI): 424 [MH]⁺

25	Análisis elemental:	Encontrado	C 55,3	H 6,0	N 14,6%
	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₄ 0,7H ₂ O 1,1HCl	Requiere	C 55,3	H 5,8	N 14,7%

El material de partida se preparó según lo siguiente:

Se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso (- 7,4 g, 200 mmoles) durante 45 minutos a través de una mezcla de butironitrilo (10 g, 145 mmoles) y etanol absoluto (8,65 ml, 148 mmoles) enfriado hasta -5°C. La disolución se mantuvo a la misma temperatura durante otras 2 horas, después se mantuvo durante 3 días en una habitación fría a 4°C, para producir un aceite viscoso. Al aceite viscoso se añadió una disolución de amoníaco en etanol (8% p/p, 35 ml). La reacción dio una exotermia, y precipitó cloruro de amonio. El precipitado se eliminó por filtración, y se añadió más amoníaco en etanol (100 ml). La disolución incolora se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La disolución se concentró mediante evaporación giratoria, después se enfrió en un baño de hielo para dar hidrocloreuro de butamidina, que se recogió por filtración y se lavó con éter (9,88 g, 55%, sólido higroscópico).

Se lavó hidruro de sodio (2,85 g, 71 mmoles) con pentano, y después se suspendió en tolueno (128 ml). Se añadió succinato de dietilo (11,5 g, 66 mmoles) (fuerte exotermia), seguido, 5 minutos más tarde, de formiato de etilo (6,6 ml, 82 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron isopropanol (70 ml) e hidrocloreuro de butamidina (8,1 g, 66 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se eliminó por evaporación, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (150 ml) y metanol (600 ml). Se añadió sílice, y el disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria. El polvo obtenido se colocó sobre la parte superior de una columna de cromatografía ultrarrápida, y el producto se eluyó usando cloruro de metileno/metanol (95/5) para dar (4-hidroxi-2-propilpirimidin-5-il)acetato de etilo (5,35 g, 36%) como un sólido blanco.

Usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del material de partida en el Ejemplo 6, el (4-hidroxi-2-propilpirimidin-5-il)acetato de etilo (3 g, 13 mmoles) se convirtió en (4-cloro-2-propilpirimidin-5-il)acetato de etilo (3,2 g, 99%).

Usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del material de partida en el Ejemplo 6, se hizo reaccionar (4-cloro-2-propilpirimidin-5-il)acetato de etilo (3,2 g, 13 mmoles) con azida sódica para dar, después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/éter, 1/1), (4-azido-2-propilpirimidin-5-il)-acetato de etilo (2,87 g, 88%).

Usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del material de partida en el Ejemplo 6, se hidrogenó (4-azido-2-propilpirimidin-5-il)acetato de etilo (2,85 g, 11,4 mmoles) a 1,2 atmósferas a temperatura ambiente durante 1,5 horas, para dar (4-amino-2-propilpirimidin-5-il)acetato de etilo (2,36 g, 93%).

MS (ESI): [MH]⁺ 224

Se disolvió (4-amino-2-propilpirimidin-5-il)acetato de etilo (1 g, 4,5 mmoles) en éter difenílico (4 ml), y se calentó hasta 220-240°C en argón durante 3 horas. La disolución parcialmente enfriada (120°C) se diluyó con tolueno (14 ml), después se dejó volver hasta la temperatura ambiente y se añadió éter de petróleo (50 ml). El precipitado formado se recogió mediante filtración, se lavó con éter de petróleo y se redisolvió en cloruro de metileno/metanol. A esta disolución se añadió sílice, y el disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria. El polvo resultante se colocó sobre la parte superior de una columna de sílice, y el producto se separó por elución, usando cloruro de metileno/metanol

ES 2 289 791 T3

(96/4) como el eluyente. La eliminación del disolvente mediante evaporación dio 5,7-diaza-6-propiloxindol (307 mg, 38%) como un sólido beige.

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆) 0,90 (t, 3H); 1,75 (q, 2H); 2,75 (t, 2H); 3,55 (s, 2H); 8,25 (s, 1H); 11,3 (br s, 1H)

Ejemplo 20

Usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 19, se añadió 4-aza-oxindol (153 mg, 1,14 mmoles), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 18), a hidruro de sodio (123 mg, 3 mmoles) en DMSO (4 ml), y la disolución se hizo reaccionar con 4-metilsulfanil-7-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)quinazolina (223 mg, 0,76 mmoles), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 9), para dar, después del tratamiento, de la purificación y de la formación de la sal de hidrocloreuro, el hidrocloreuro de 4-(4-aza-oxindol-3-il)-7-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)quinazolina (57 mg, 16%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 3,25 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 3,65 (m, 2H); 3,85 (m, 2H); 4,35 (m, 2H); 7,25 (d, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,5 (d, 1H); 8,0 (d, 1H); 8,9 (s, 1H); 10,1 (d, 1H)

MS (ESI): 381 [MH]⁺

Análisis elemental:	Encontrado	C 50,8	H 5,5	N 11,5%
C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₄ 2,8H ₂ O 1,2HCl	Requiere	C 50,6	H 5,7	N 11,8%

Ejemplo 21

Usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 19, se hizo reaccionar 5,7-diaza-6-propiloxindol (283 mg, 1,6 mmoles), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 19), con 4-metilsulfanil-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (170 mg, 0,53 mmoles), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 8), para dar hidrocloreuro de 4-(5,7-diaza-6-propiloxindol-3-il)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (135 mg, 47%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 0,95 (t, 3H); 1,85 (m, 2H); 2,45 (m, 2H); 2,95 (t, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,75 (m, 2H); 4,05 (m, 2H); 4,30 (m, 2H); 7,10 (d, 1H); 7,25 (dd, 1H); 8,75 (s, 1H); 9,05 (s, 1H); 9,65 (br s, 1H)

MS (ESI): [MH]⁺ 449

Análisis elemental:	Encontrado	C 53,1	H 6,0	N 15,3%
C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₃ 0,8H ₂ O 2,2HCl	Requiere	C 53,1	H 5,9	N 15,5%

Ejemplo 22

Se suspendió hidruro de sodio (59 mg, 1,46 mmoles, 60% en aceite) en DMF (5 ml) y DMSO (1 ml). Se añadió en una porción 5,7-diaza-6-metiloxindol (218 mg, 1,46 mmoles), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 6), y la disolución se degasificó con cuidado usando alternativamente vacío y argón, y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente en argón. Después se añadió en una porción 7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propoxi)-4-(2-metoxietilsulfanil)quinazolina (200 mg, 0,49 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 5 horas. Para completar la reacción, la temperatura se elevó entonces hasta 100°C durante 12 horas. Después de enfriar, se eliminó la DMF por evaporación a vacío, y el residuo se redisolvió usando metanol, diclorometano y trietilamina. Se añadió sílice, y el disolvente se eliminó por evaporación. El polvo resultante se colocó sobre la parte superior de una columna de cromatografía ultrarrápida, pre-equilibrada con diclorometano/trietilamina (95/5). La elución se realizó usando mezclas de disolventes cada vez más polares, hasta diclorometano/metanol/trietilamina (85/10/5). La eliminación del disolvente mediante evaporación dio 4-(5,7-diaza-6-metiloxindol-3-il)-7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propoxi)quinazolina (126 mg, 56%).

La sal de hidrocloreuro se obtuvo añadiendo una disolución etérea de cloruro de hidrógeno al producto en disolución en diclorometano/metanol, seguido de la eliminación del disolvente mediante evaporación y trituración en éter.

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,30 (m, 2H); 2,72 (s, 3H); 3,50 (m, 2H); 3,70 (br s, 4H); 3,85 (br s, 4H); 4,30 (m, 2H); 7,12 (d, 1H); 7,25 (dd, 1H); 8,8 (s, 1H); 9,05 (s, 1H); 9,70 (br s, 1H)

MS (ESI): 469 [MH]⁺

Análisis elemental:	Encontrado	C 47,0	H 5,3	N 15,3%
C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O ₃ 1,5H ₂ O 1,8HClEt ₃ NHCl 0,25	Requiere	C 47,4	H 5,5	N 14,7%

ES 2 289 791 T3

El material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de 3-amino-1-propanol (650 μ l, 8,4 mmoles) y vinilsulfona (1 g, 8,4 mmoles) se calentó a 110°C durante 45 minutos. La mezcla se dejó enfriar y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5) para dar 3-(1,1-dioxotiomorfolino)-1-propanol (800 mg, 90%).

Espectro de RMN ^1H : (CDCl_3) 1,7-1,8 (m, 2H); 2,73 (t, 2H); 3,06 (br s, 8H); 3,25 (s, 1H); 3,78 (t, 2H)

MS-ESI: 194 [MH] $^+$

10

Se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (100 μ l; 0,63 mmoles) a una disolución de 7-hidroxi-4-(2-metoxietilsulfanil)quinazolina (100 mg, 0,42 mmoles), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 11), 3-(1,1-dioxotiomorfolino)-1-propanol (99 mg, 0,51 mmoles) y trifenilfosfina (167 mg, 0,63 mmoles) en cloruro de metileno (6 ml). Después de agitar durante 4 horas, se añadieron trifenilfosfina (167 mg, 0,63 mmoles) y azodicarboxilato de dietilo (100 μ l, 0,63 mmoles), y la agitación se continuó durante 1 hora. Los volátiles se eliminaron por evaporación, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/metanol (100/0, seguido de 92/8). Después de eliminar el disolvente por evaporación, el residuo se trituró con éter, y el sólido se recogió por filtración y se secó a vacío para dar 7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propoxi)-4-(2-metoxietilsulfanil)quinazolina (72 mg, 41%).

20

Espectro de RMN ^1H : (CDCl_3) 2,05 (m, 2H); 2,7 (t, 2H); 3,0-3,1 (m, 8H); 3,42 (s, 3H); 3,6 (t, 2H); 3,72 (t, 2H); 4,2 (t, 2H); 7,15 (dd, 1H); 7,2 (d, 1H); 8,0 (d, 1H); 8,9 (s, 1H)

MS-ESI: 434 [MNa] $^+$

25

Ejemplo 23

Se disolvió 5,7-diaza-6-metiloxindol (440 mg, 3 mmoles), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 6), en DMF anhidra (15 ml), la disolución se desgasificó, y se añadió hidruro de sodio (120 mg, 3 mmoles) en una sola porción. La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente, y dio una disolución verde después de 5 minutos a temperatura ambiente. La 4-cloro-6-metoxi-7-(2-(4-piridiloxi)etoxi)quinazolina bruta se disolvió en DMF (10 ml), y la disolución se desgasificó antes de su adición a la disolución del anión oxindólico. La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 90 minutos, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó por evaporación. El residuo se redisolvió en una mezcla de cloruro de metileno/metanol/amoniaco (100/10/1), y se añadieron 2 g de sílice. El disolvente se eliminó por evaporación nuevamente, el polvo que fluye libremente se colocó sobre la parte superior de una columna de sílice, y el producto se separó por elución usando el sistema de disolvente anterior. La evaporación del disolvente dio 210 mg de la base libre, que se convirtió a la sal de hidrocloreuro usando una disolución etérea de cloruro de hidrógeno, para dar hidrocloreuro de 4-(5,7-diaza-6-metiloxindol-3-il)-6-metoxi-7-(2-(4-piridiloxi)etoxi)-quinazolina (145 mg, 26%).

40

Espectro de RMN ^1H : (DMSO-d_6 , CF_3COOD) 2,7 (s, 3H); 3,9 (s, 3H); 4,6 (m, 2H); 4,8 (m, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,65 (d, 2H); 8,7 (s, 1H); 8,8 (d, 2H); 8,9 (s, 1H); 9,4 (br s, 1H); 12,2 (s, 1H)

MS (ESI): 445 [MH] $^+$

45

Análisis elemental:	Encontrado	C 48,5	H 4,5	N 14,9%
$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 2,7\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$	Requiere	C 48,8	H 4,9	N 14,9%

El material de partida se preparó según lo siguiente:

Se suspendió 4-piridiloxietanol (3,5 g, 25,2 mmoles), (J. Chem. Soc. Perk Trans 2, 1987, 1867), en cloruro de metileno (75 ml) y trietilamina (2,6 g, 26 mmoles), y se añadió cloruro de tosilo (4,7 g, 0,25 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se lavó con agua, y la fase orgánica se hizo pasar a través de una columna Bond Elute (marca de Varian Associates Corp.), para eliminar cualesquiera sales residuales. El disolvente se eliminó por evaporación, y el residuo se trituró con éter para dar paratoluensulfonato de 2-(4-piridiloxi)etilo (3,94 g, rendimiento 53%).

55

Se disolvió 4-benciloxi-5-metoxi-2-nitrobenzamida (26 g, 91 mmoles), (J. Med. Chem. 1977, vol 20, 146-149), en TFA, y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, el TFA se eliminó por evaporación, y el residuo se agitó con hidróxido de sodio 2M, y el material insoluble se eliminó mediante filtración. La disolución acuosa roja se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado, y se dejó enfriar nuevamente hasta la temperatura ambiente antes de recoger el producto mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y éter, y se secó en un horno de vacío a 60°C para dar 4-hidroxi-5-metoxi-2-nitrobenzamida (11,04 g, 62%).

65

Se mezclaron 4-hidroxi-5-metoxi-2-nitrobenzamida (1,86 g, 9,5 mmoles) y paratoluensulfonato de 2-(4-piridiloxi)etilo (3,3 g, 11,2 mmoles) en presencia de carbonato de potasio (1,7 g, 12,3 mmoles) y DMF anhidra (25 ml), y se calentaron a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar toda la noche, la DMF se eliminó por

ES 2 289 791 T3

evaporación, y el residuo se paralizó en agua (250 ml). El sólido se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de acetona/éter (1/1) para dar 5-metoxi-2-nitro-4-(2-(4-piridiloxi)etoxi)benzamida como un sólido crema (2,16 g, 68%).

Se suspendieron 5-metoxi-2-nitro-4-(2-(4-piridiloxi)etoxi)benzamida (2,15 g, 6,4 mmoles) y catalizador de paladio al 10% sobre carbón (100 mg) en metanol (400 ml), y se colocaron en hidrógeno a presión atmosférica. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 1 hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de tierra de diatomeas, y el disolvente se eliminó por evaporación. El precipitado se suspendió con éter y se recogió por filtración para dar 2-amino-5-metoxi-4-(2-(4-piridiloxi)etoxi)-benzamida como un sólido crema (1,95 g, 99%).

La 2-amino-5-metoxi-4-(2-(4-piridiloxi)etoxi)-benzamida (1,95 g, 6,4 mmoles) y formamida (10 ml) se calentaron a 190-200°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 50°C a medida que el producto precipitaba. Se añadió agua (50 ml), y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con más agua y éter, y se secó a vacío para dar 6-metoxi-7-(2-(4-piridiloxi)etoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0,99 g, 49%) como un sólido crema.

La 6-metoxi-7-(2-(4-piridiloxi)etoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (312 mg, 1 mmoles) se calentó a reflujo en cloruro de tionilo (10 ml) y DMF (5 gotas) durante 1 hora, después se evaporó hasta sequedad, y se repartió entre una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de metileno. La fase de cloruro de metileno se secó por filtración a través de un papel separador de fases, y el disolvente se eliminó por evaporación para dar 4-cloro-6-metoxi-7-(2-(4-piridiloxi)etoxi)quinazolina bruta, que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 24

Usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 23, se hizo reaccionar 7-(2-(imidazol-1-il)etoxi)-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (286 mg, 1 mmoles) con cloruro de tionilo (50 ml) para dar 4-cloro-7-(2-(imidazol-1-il)etoxi)-6-metoxiquinazolina, que entonces se hizo reaccionar con 5,7-diaza-6-metiloxindol (440 mg, 3 mmoles) e hidruro de sodio (120 mg; 3 mmoles) para dar hidrocloreto de 4-(5,7-diaza-6-metiloxindol-3-il)-7-(2-(imidazol-1-il)etoxi)-6-metoxiquinazolina (80 mg, 15%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,7 (s, 3H); 3,9 (s, 3H); 4,2 (m, 2H); 4,7 (m, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,7 (s, 1H); 9,0 (s, 1H); 9,2 (s, 1H); 9,4 (br s, 1H); 12,2 (s, 1H)

MS (ESI): 418 [MH]⁺

Análisis elemental:	Encontrado	C 48,8	H 4,4	N 18,8%
C ₂₁ H ₁₉ N ₇ O ₃ · 1,5H ₂ O · 2HCl	Requiere	C 48,8	H 4,7	N 19,0%

El material de partida se preparó según lo siguiente:

Se calentaron imidazol (20,4 g, 300 mmoles) y carbonato de etileno (28,6 g, 325 mmoles) a 125°C durante 1 hora. Una vez que cesó el desprendimiento de CO₂, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se suspendió en cloruro de metileno/metanol (10/1, 50 ml), y se colocó sobre la parte superior de un tapón corto de sílice. La elución se realizó usando una mezcla de disolventes cada vez más polar de cloruro de metileno/metanol (100/10, hasta 100/15). La eliminación del disolvente mediante evaporación dio 2-(imidazol-1-il)etanol bruto (20,1 g, 60%).

Se disolvió un porción del 2-(imidazol-1-il)etanol bruto (10 g, 89 mmoles) y trietilamina (10,1 g, 100 mmoles) en cloruro de metileno (250 ml), se añadió cloruro de tosilo (17,5g, 92 mmoles) durante 5 minutos como un sólido, dando una exotermia hasta reflujo. La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se paralizó en 250 ml de cloruro de hidrógeno 1M y 250 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó haciéndola pasar a través de un papel separador de fases. La eliminación del disolvente mediante evaporación, y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida, usando cloruro de metileno/metanol/amoníaco (100/10/1), dio paratoluensulfonato de 2-(imidazol-1-il)etilo (10,95 g, 46%, impuro).

Se mezclaron 4-hidroxi-5-metoxi-2-nitrobenzamida (3 g, 15,3 mmoles), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 23), y paratoluensulfonato de 2-(imidazol-1-il)etilo (7 g, impuro) en presencia de carbonato de potasio (5 g, 72 mmoles) y DMF anhídrico (20 ml), y se calentaron a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y la DMF se eliminó por evaporación. El residuo se resuspendió en cloruro de metileno/metanol/amoníaco (100/10/1), y se añadió sílice (15 g). El disolvente se eliminó por evaporación, y el polvo resultante se colocó sobre la parte superior de una columna de gel de sílice y se eluyó usando en primer lugar cloruro de metileno, incrementando lentamente la polaridad del disolvente hasta cloruro de metileno/metanol/amoníaco (100/10/1). La eliminación del disolvente mediante evaporación dio 4-(2-(imidazol-1-il)etoxi)-5-metoxi-2-nitrobenzamida como un sólido crema (2,53 g, 55%).

Usando un procedimiento análogo al descrito para el material de partida en el Ejemplo 23, la reducción del grupo nitro de 4-(2-(imidazol-1-il)etoxi)-5-metoxi-2-nitrobenzamida (2,4 g, 7,8 mmoles) dio 2-amino-4-(2-(imidazol-1-il)etoxi)-5-metoxibenzamida (2,12 g, 98%).

ES 2 289 791 T3

Se calentaron 2-amino-4-(2-(imidazol-1-il)etoxi)-5-metoxibenzamida (2,10 g, 7,6 mmoles) y formamida (10 ml) a 190-200°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se paralizó en agua (20 ml). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y éter, y se secó a vacío para dar 7-(2-(imidazol-1-il))-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1,42 g, 65%).

Ejemplo 25

Usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 18, se hizo reaccionar 5-azaoxindol (130 mg, 0,97 mmoles), (Tet. 1993, 49, 2885), con 4-cloro-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (234 mg, 0,76 mmoles), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 6), para dar, después del tratamiento, de la purificación y de la formación de la sal de hidrocloreto, el hidrocloreto de 4-(5-azaoxindol-3-il)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (112 mg, 27%).

Espectro de RMN ¹H: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,25 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 3,50 (d, 2H); 3,75 (t, 2H); 4,0 (d, 2H); 4,30 (t, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,25 (dd, 1H); 7,30 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 8,75 (s, 1H); 9,30 (s, 1H); 9,55 (d, 1H)

MS (ESI): 391 [MH]⁺

Análisis elemental:

C₂₂H₂₃N₅O₃ · 3H₂O · 2,6HCl

Encontrado C 47,5 H 5,4 N 12,5%

Requiere C 47,7 H 5,8 N 12,6%

Ejemplo 26

Lo siguiente ilustra formas de dosificación farmacéuticas representativas que contienen el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en adelante compuesto X), para uso terapéutico o profiláctico en seres humanos:

(a) Comprimido I

mg/comprimido

Compuesto X	100
Lactosa Ph. Eur	182,75
Croscarmelosa de sodio	12,0
Pasta de almidón de maíz (pasta al 5% p/v)	2,25
Estearato de magnesio	3,0

(b) Comprimido II

mg/comprimido

Compuesto X	50
Lactosa Ph. Eur.	223,75
Croscarmelosa sódica	6,0
Almidón de maíz	15,0
Polivinilpirrolidona (pasta al 5% p/v)	2,25
Estearato de magnesio	3,0

(c) Comprimido III

mg/comprimido

Compuesto X	1,0
Lactosa Ph. Eur	93,25
Croscarmelosa sódica	4,0
Pasta de almidón de maíz (pasta al 5% p/v)	0,75
Estearato de magnesio	1,0

(d) Cápsula

mg/cápsula

Compuesto X	10
Lactosa Ph. Eur	488,5
Estearato de magnesio	1,5

ES 2 289 791 T3

(e) Inyección I

(50 mg/ml)

Compuesto X	5,0% p/v
Disolución de hidróxido de sodio IN	15,0% v/v
Ácido clorhídrico 0,1N (para ajustar el pH hasta 7,6)	4,5% p/v
Polietilenglicol	400
Agua para inyección	Hasta 100%

(f) Inyección II

10 mg/ml

Compuesto X	1,0% p/v
Fosfato de sodio BP	3,6% p/v
Disolución de hidróxido de sodio 0,1N	15,0% v/v
Agua para inyección	Hasta 100%

(g) Inyección III

(1 mg/ml, tamponado hasta pH 6)

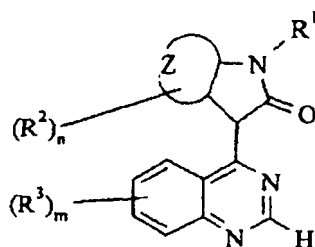
Compuesto X	0,1% p/v
Fosfato de sodio BP	2,26% p/v
Ácido cítrico	0,38% p/v
Polietilenglicol 400	3,5% p/v
Agua para inyección	Hasta 100%

Nota

Las formulaciones anteriores se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Los comprimidos (a)-(c) se pueden revestir entéricamente por medios convencionales, por ejemplo para proporcionar un revestimiento de acetato-ftalato de celulosa.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



(I)

[en la que:

el anillo Z es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, con la condición de que el grupo en la posición 4 del anillo de quinazolina no sea un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de 4,5,7-triazaoxindol-3-ilo y 4,6,7-triazaoxindol-3-ilo;

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-metilo, di(alcoxi C₁₋₄)metilo o alcanilo C₁₋₄;

R² representa hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alcanilo C₁₋₃-oxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciano, amino, nitro, alcanilo C₂₋₄, alcanilo C₁₋₄-amino, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquilo C₁₋₄-tio, alquilo C₁₋₄-sulfonilo, alquilo C₁₋₄-sulfonilo, carbamoilo, N-alquilo C₁₋₄-carbamoilo, N,N-di(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, aminosulfonilo, N-alquilo C₁₋₄-aminosulfonilo, N,N-di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilo o alquilo C₁₋₄-sulfonilamino; o R² se selecciona de uno de los cuatro grupos siguientes:

- 1) R⁴X¹, en el que X¹ representa un enlace directo, -O-, -NR⁵-, alquilo C₁₋₃, alcanilo C₂₋₄, -CONR⁶R⁷-, -SO₂NR⁸R⁹- o -SO₂R¹⁰- (en los que R⁵, R⁶ y R⁸ representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₂, y R⁷, R⁹ y R¹⁰ representan, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₄, y en el que R⁴ está enlazado a R⁷, R⁹ o R¹⁰), y R⁴ representa fenilo o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo heterocíclico el cual puede estar saturado o insaturado, y grupo fenilo o heterocíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alcanilo C₁₋₃-oxi, trifluorometilo, ciano, amino, nitro y alcoxi C₁₋₄-carbonilo;
- 2) X²-alquilo C₂₋₄-X³-alquilo C₁₋₃ (en el que X² es -O- o -NR¹¹- (en el que R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃), y X³ es -O-, -NR¹²-, -S-, -SO- o -SO₂- (en el que R¹² es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃);
- 3) alquilo C₁₋₂-X⁴-alquilo C₂₋₃-X⁵-alquilo C₁₋₃ (en el que X⁴ y X⁵, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -NR¹³- (en el que R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃); y
- 4) alquilo C₁₋₃-X⁶-alquilo C₁₋₃ (en el que X⁶ es -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -NR¹⁴- (en el que R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃);

n es un número entero de 0 a 3 cuando Z es un anillo heterocíclico de 6 miembros, y n es un número entero de 0 a 2 cuando Z es un anillo heterocíclico de 5 miembros;

m es un número entero de 0 a 4; y

R³ representa hidroxilo, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo C₁₋₃, ciano, amino o R¹⁵X⁷ (en el que X⁷ representa un enlace directo, -O-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁶CO-, -CONR¹⁷-, -SO₂NR¹⁸-, -NR¹⁹SO₂- o -NR²⁰- (en los que R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃), y R¹⁵ se selecciona de uno de los diecisiete grupos siguientes:

- 1) hidrógeno o alquilo C₁₋₅, que puede estar no sustituido o que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro y amino;
- 2) alquilo C₁₋₅-X⁸COR²¹ (en el que X⁸ representa -O- o -NR²²- (en el que R²² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃), y R²¹ representa alquilo C₁₋₃, -NR²³R²⁴- o -OR²⁵- (en los que R²³, R²⁴ y

R²⁵, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃));

3) alquil C₁₋₅-X⁹R²⁶ (en el que X⁹ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OCO-, -NR²⁷CO-, -CONR²⁸-, -SO₂NR²⁹-, -NR³⁰SO₂- o -NR³¹- (en los que R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ y R³¹ representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃), y R²⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₃, ciclopentilo, ciclohexilo o un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo alquilo C₁₋₃ el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y alcoxi C₁₋₄, y grupo cíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄);

4) alquil C₁₋₅-X¹⁰-alquil C₁₋₅-X¹¹R³² (en el que X¹⁰ y X¹¹, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³³CO-, -CONR³⁴-, -SO₂NR³⁵-, -NR³⁶SO₂- o -NR³⁷- (en los que R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶ y R³⁷ representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃), y R³² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₃);

5) R³⁸ (en el que R³⁸ es un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo heterocíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄);

6) alquil C₁₋₅-R³⁸ (en el que R³⁸ es como se define aquí anteriormente);

7) alquenil C₂₋₅-R³⁸ (en el que R³⁸ es como se define aquí anteriormente);

8) alquinil C₂₋₅-R³⁸ (en el que R³⁸ es como se define aquí anteriormente);

9) R³⁹ (en el que R³⁹ representa un grupo piridona, un grupo fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, grupo piridona, fenilo o heterocíclico el cual puede llevar hasta 5 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino, hidroxialcoxi C₁₋₄, carboxi, trifluorometilo, ciano, -CONR⁴⁰R⁴¹ y -NR⁴²COR⁴³- (en los que R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² y R⁴³, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃));

10) alquil C₁₋₅-R³⁹ (en el que R³⁹ es como se define aquí anteriormente);

11) alquenil C₂₋₅-R³⁹ (en el que R³⁹ es como se define aquí anteriormente);

12) alquinil C₂₋₅-R³⁹ (en el que R³⁹ es como se define aquí anteriormente);

13) alquil C₁₋₅-X¹²R³⁹ (en el que X¹² representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁴CO-, -CONR⁴⁵-, -SO₂NR⁴⁶-, -NR⁴⁷SO₂- o -NR⁴⁸- (en los que R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷ y R⁴⁸ representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃), y R³⁹ es como se define aquí anteriormente);

14) alquenil C₂₋₅-X¹³R³⁹ (en el que X¹³ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁹CO-, -CONR⁵⁰-, -SO₂NR⁵¹-, -NR⁵²SO₂- o -NR⁵³- (en los que R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² y R⁵³ representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃), y R³⁹ es como se define aquí anteriormente);

15) alquinil C₂₋₅-X¹⁴R³⁹ (en el que X¹⁴ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵⁴CO-, -CONR⁵⁵-, -SO₂NR⁵⁶-, -NR⁵⁷SO₂- o -NR⁵⁸- (en los que R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷ y R⁵⁸ representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃), y R³⁹ es como se define aquí anteriormente);

16) alquil C₁₋₃-X¹⁵-alquil C₁₋₃-R³⁹ (en el que X¹⁵ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵⁹CO-, -CONR⁶⁰-, -SO₂NR⁶¹-, -NR⁶²SO₂- o -NR⁶³- (en los que R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶² y R⁶³ representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃), y R³⁹ es como se define aquí anteriormente);

17) alquil C₁₋₃-X¹⁵-alquil C₁₋₃-R³⁸ (en el que X¹⁵ y R³⁸ son como se definen aquí anteriormente)); y sales de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo Z es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno, con la condición de que el grupo en la posición 4 del anillo de quinazolina no sea un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de 4,5,7-triazaoxindol-3-ilo y 4,6,7-triazaoxindol-3-ilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo Z es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, con la condición de que cuando R² es un grupo R⁴X¹, X¹ no sea alcanilo C₂₋₄ o -SO₂R¹⁰-, y R⁴ no sea fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ es hidrógeno.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R² es halógeno, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciano, nitro, alcanol C₁₋₃-amino, alquil C₁₋₃-sulfonilo, carbamoilo, N-alquil C₁₋₃-carbamoilo, N,N-di(alquil C₁₋₃)-carbamoilo, aminosulfonilo, N-alquil C₁₋₃-aminosulfonilo, N,N-di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilo o alquil C₁₋₃-sulfonilamino; o R² se selecciona de uno de los cuatro grupos siguientes:

- 1) R⁴X¹, en el que X¹ representa -O-, -NR⁵-, alquilo C₁₋₃-, -CONR⁶R⁷- o -SO₂NR⁸R⁹- (en los que R⁵, R⁶ y R⁸ representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₂, y R⁷ y R⁹ representan, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₃, y en el que R⁴ está enlazado a R⁷ o R⁹), y R⁴ representa un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo heterocíclico el cual puede tener dos sustituyentes oxo en un heteroátomo de azufre anular;
- 2) X²-alquil C₂₋₃-X³-metilo (en el que X² es -O- o -NR¹- (en el que R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₂), y X³ es -O-, -NR¹²- o -SO₂- (en el que R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₂);
- 3) alquil C₁₋₂-X⁴-alquil C₂₋₃-X⁵-metilo (en el que X⁴ y X⁵, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno -NR¹³- o -SO₂- (en el que R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₂); y
- 4) alquil C₁₋₂-X⁶-alquilo C₁₋₂ (en el que X⁶ es -O-, -NR¹⁴- o -SO₂- (en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₂).

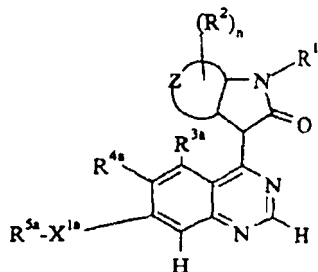
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R³ es hidroxilo, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo C₁₋₃, ciano, amino o R¹⁵X⁷ [en el que X⁷ es como se define en la reivindicación 1, y R¹⁵ se selecciona de uno de los quince grupos siguientes:

- 1) alquilo C₁₋₃, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más átomos de flúor, o alquilo C₂₋₃ que puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de hidroxilo y amino;
- 2) 2-(3,3-dimetilureido)etilo, 3-(3,3-dimetilureido)-propilo, 2-(3-metilureido)etilo, 3-(3-metilureido)-propilo, 2-ureidoetilo, 3-ureidopropilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoilo)etilo, 3-(N,N-dimetilcarbamoilo)-propilo, 2-(N-metilcarbamoilo)etilo, 3-(N-metil-carbamoilo)propilo, 2-(carbamoilo)etilo, 3-(carbamoilo)propilo;
- 3) alquil C₂₋₃-X⁹R²⁶ (en el que X⁹ es como se define en la reivindicación 1 y R²⁶ es un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₂, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo y piperidinilo, grupo el cual está enlazado a X⁹ a través de un átomo de carbono, y grupo alquilo C₁₋₂ el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y alcoxi C₁₋₂, y grupo ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo o piperidinilo el cual puede tener un sustituyente seleccionado de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₂, hidroxialquilo C₁₋₂ y alcoxi C₁₋₂);
- 4) alquil C₂₋₃-X¹⁰-alquil C₂₋₃-X¹¹R³² (en el que X¹⁰ y X¹¹ son como se definen en la reivindicación 1, y R³² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₂);
- 5) R³⁸ (en el que R³⁸ es como se define en la reivindicación 1);
- 6) alquil C₁₋₂-R⁶⁷ (en el que R⁶⁷ es un grupo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-ditioan-2-ilo y 1,3-ditian-2-ilo, grupo el cual está enlazado a alquilo C₁₋₂ a través de un átomo de carbono, y grupo el cual puede tener un sustituyente seleccionado de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₂, hidroxialquilo C₁₋₂ y alcoxi C₁₋₂), o alquil C₂₋₃-R⁶⁸ (en el que R⁶⁸ es un grupo seleccionado de morfolino, tiomorfolino, piperidino, piperazin-1-ilo y pirrolidin-1-ilo, grupo el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₂, hidroxialquilo C₁₋₂ y alcoxi C₁₋₂);
- 7) R³⁹ (en el que R³⁹ es como se define en la reivindicación 1);
- 8) alquil C₁₋₄-R³⁹ (en el que R³⁹ es como se define en la reivindicación 1);
- 9) 1-R³⁹but-2-en-4-ilo (en el que R³⁹ es como se define en la reivindicación 1);
- 10) 1-R³⁹but-2-in-4-ilo (en el que R³⁹ es como se define en la reivindicación 1);
- 11) alquil C₂₋₄-X¹²R³⁹ (en el que X¹² y R³⁹ son como se definen en la reivindicación 1);
- 12) 1-(R³⁹X¹³)but-2-en-4-ilo (en el que X¹³ y R³⁹ son como se definen aquí anteriormente);
- 13) 1-(R³⁹X¹⁴)but-2-in-4-ilo (en el que X¹⁴ y R³⁹ son como se definen en la reivindicación 1);

14) etilX¹⁵metilR³⁹ (en el que X¹⁵ y R³⁹ son como se definen en la reivindicación 1); y

15) etilX¹⁵metilR³⁸ (en el que X¹⁵ y R³⁸ son como se definen en la reivindicación 1)].

7. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula Ia:



(Ia)

en la que:

R¹, R², el anillo Z y n son como se definen en la reivindicación 1;

R^{3a} representa hidrógeno, hidroxilo, metoxi, amino, nitro o halógeno;

R^{4a} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-tio, -NR^{6a}R^{7a}- (en el que R^{6a} y R^{7a}, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo C₁₋₃), o un grupo R_{8a}(CH₂)_{ta}X^{2a} (en el que R_{8a} es un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo heterocíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, ta es un número entero de 0 a 4, y X^{2a} representa un enlace directo, -O-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^{9a}CO-, -CONR^{10a}-, -SO₂NR^{11a}-, -NR^{12a}SO₂- o -NR^{13a}- (en los que R^{9a}, R^{10a}, R^{11a}, R^{12a} y R^{13a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃));

X^{1a} representa un enlace directo, -O-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^{14a}CO-, -CONR^{15a}-, -SO₂NR^{16a}-, -NR^{17a}SO₂- o -NR^{18a}- (en los que R^{14a}, R^{15a}, R^{16a}, R^{17a} y R^{18a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃);

R^{5a} se selecciona de uno de los diecisiete grupos siguientes:

1) hidrógeno o alquilo C₁₋₅, que puede estar no sustituido o que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro y amino;

2) alquil C₁₋₅-X^{3a}COR^{19a} (en el que X^{3a} representa -O- o -NR^{20a}- (en el que R^{20a} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃), y R^{19a} representa alquilo C₁₋₃, -NR^{21a}R^{22a}- o -OR^{23a}- (en los que R^{21a}, R^{22a} y R^{23a}, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃));

3) alquil C₁₋₅-X^{4a}R^{24a} (en el que X^{4a} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OCO-, -NR^{25a}CO-, -CONR^{26a}-, -SO₂NR^{27a}-, -NR^{28a}SO₂- o -NR^{29a}- (en los que R^{25a}, R^{26a}, R^{27a}, R^{28a} y R^{29a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃), y R^{24a} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₃, ciclopentilo, ciclohexilo o un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo alquilo C₁₋₃ el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y alcoxi C₁₋₄, y grupo cíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄);

4) alquil C₁₋₅-X^{6a}-alquil C₁₋₅-X^{6a}R^{30a} (en el que X^{5a} y X^{6a}, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^{31a}CO-, -CONR^{32a}-, -SO₂NR^{33a}-, -NR^{34a}SO₂- o -NR^{35a}- (en los que R^{31a}, R^{32a}, R^{33a}, R^{34a} y R^{35a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃), y R^{30a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₃);

5) R^{36a} (en el que R^{36a} es un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo heterocíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄);

ES 2 289 791 T3

- 6) alquil C₁₋₅-R^{36a} (en el que R^{36a} es como se define aquí anteriormente);
- 7) alquenil C₂₋₅-R^{36a} (en el que R^{36a} es como se define aquí anteriormente);
- 5 8) alquinil C₂₋₅-R^{36a} (en el que R^{36a} es como se define aquí anteriormente);
- 9) R^{37a} (en el que R^{37a} representa un grupo piridona, un grupo fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, grupo piridona, fenilo o heterocíclico el cual puede llevar hasta 5 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino, hidroxialcoxi C₁₋₄, carboxi, trifluorometilo, ciano, -CONR^{38a}R^{39a} y -NR^{40a}COR^{41a} (en los que R^{38a}, R^{39a}, R^{40a} y R^{41a}, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃));
- 10 alquil C₁₋₅-R^{37a} (en el que R^{37a} es como se define aquí anteriormente);
- 15 11) alquenil C₂₋₅-R^{37a} (en el que R^{37a} es como se define aquí anteriormente);
- 12) alquinil C₂₋₅-R^{37a} (en el que R^{37a} es como se define aquí anteriormente);
- 20 13) alquil C₁₋₅-X^{7a}R^{37a} (en el que X^{7a} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^{42a}CO-, -CONR^{43a}-, -SO₂NR^{44a}-, -NR^{45a}SO₂- o -NR^{46a}- (en los que R^{42a}, R^{43a}, R^{44a}, R^{45a} y R^{46a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃), y R^{37a} es como se define aquí anteriormente);
- 25 14) alquenil C₂₋₅-X^{8a}R^{37a} (en el que X^{8a} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^{47a}CO-, -CONR^{48a}-, -SO₂NR^{49a}-, -NR^{50a}SO₂- o -NR^{51a}- (en los que R^{47a}, R^{48a}, R^{49a}, R^{50a} y R^{51a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃), y R^{37a} es como se define aquí anteriormente);
- 30 15) alquinil C₂₋₅-X^{9a}R^{37a} (en el que X^{9a} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^{52a}CO-, -CONR^{53a}-, -SO₂NR^{54a}-, -NR^{55a}SO₂- o -NR^{56a}- (en los que R^{52a}, R^{53a}, R^{54a}, R^{55a} y R^{56a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃), y R^{37a} es como se define aquí anteriormente);
- 35 16) alquil C₁₋₃-X^{10a}-alquil C₁₋₃-R^{37a} (en el que X^{10a} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^{57a}CO-, -CONR^{58a}-, -SO₂NR^{59a}-, -NR^{60a}SO₂- o -NR^{61a}- (en los que R^{57a}, R^{58a}, R^{59a}, R^{60a} y R^{61a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₃), y R^{37a} es como se define aquí anteriormente); y
- 17) alquil C₁₋₃-X^{10a}-alquil C₁₋₃-R^{36a} (en el que X^{10a} y R^{36a} son como se definen aquí anteriormente)];
8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que el anillo Z es un anillo heterocíclico de 6 miembros que
40 contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno, con la condición de que el grupo en la posición 4 del anillo de quinazolina no sea un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de 4,5,7-triazaoxindol-3-ilo y 4,6,7-triazaoxindol-3-ilo.
9. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que el anillo Z es un anillo heterocíclico de 6 miembros que
45 contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, con la condición de que cuando R² es un grupo R⁴X¹, X¹ no sea alcanilo C₂₋₄ o -SO₂R¹⁰-, y R⁴ no sea fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que R¹ es hidrógeno.
- 50 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que R² es halógeno, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciano, nitro, alcanilo C₁₋₃-amino, alquil C₁₋₃-sulfonilo, carbamoilo, N-alquil C₁₋₃-carbamoilo, N,N-di(alquil C₁₋₃)carbamoilo, aminosulfonilo, N-alquil C₁₋₃-aminosulfonilo, N,N-di(alquil C₁₋₃)-aminosulfonilo o alquil C₁₋₃-sulfonilamino; o R² se selecciona de uno de los cuatro grupos siguientes:
- 55 1) R⁴X¹, en el que X¹ representa -O-, -NR⁵-, alquilo C₁₋₃, -CONR⁶R⁷- o -SO₂NR⁸R⁹- (en los que R⁵, R⁶ y R⁸ representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₂, y R⁷ y R⁹ representan, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₃, y en el que R⁴ está enlazado a R⁷ o R⁹), y R⁴ representa un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S, y N, grupo heterocíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes oxo en un heteroátomo de azufre anular;
- 60 2) X²-alquil C₂₋₃-X³-metilo (en el que X² es -O- o -NR¹¹- (en el que R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₂), y X³ es -O-, -NR¹²- o -SO₂- (en el que R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₂);
- 65 3) alquil C₁₋₂-X⁴-alquil C₂₋₃-X⁵-metilo (en el que X⁴ y X⁵, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno -NR¹³- o -SO₂- (en el que R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₂); y
- 4) alquil C₁₋₂-X⁶-alquilo C₁₋₂ (en el que X⁶ es -O-, -NR¹⁴- o -SO₂- (en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₂).

ES 2 289 791 T3

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que R^{3a} es hidrógeno.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en el que R^{4a} es hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, o un grupo $R^{8a}(CH_2)_{1a}X^{2a}$ (en el que R^{8a} es un grupo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino y tiomorfolino, grupo el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroalquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2} , X^{2a} es -O-, -S-, -NR^{9a}CO-, -NR^{12a}SO₂- (en los que R^{9a} y R^{12a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-2}), o NH, y $1a$ es un número entero de 1 a 3).

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, en el que X^{1a} es -O-, -S-, -NR^{14a}CO-, -NR^{17a}SO₂- (en los que R^{14a} y R^{17a} representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-2}), o NH.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, en el que R^{5a} se selecciona de uno de los quince grupos siguientes:

1) alquilo C_{1-3} , que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más átomos de flúor, o alquilo C_{2-3} que puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de hidroxilo y amino;

2) 2-(3,3-dimetilureido)etilo, 3-(3,3-dimetilureido)-propilo, 2-(3-metilureido)etilo, 3-(3-metilureido)-propilo, 2-ureidoetilo, 3-ureidopropilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoilo)etilo, 3-(N,N-dimetilcarbamoilo)-propilo, 2-(N-metilcarbamoilo)etilo, 3-(N-metil-carbamoilo)propilo, 2-(carbamoilo)etilo, 3-(carbamoilo)propilo;

3) alquil C_{2-3} - $X^{4a}R^{24a}$ (en el que X^{4a} es como se define en la reivindicación 7 y R^{24a} es un grupo seleccionado de alquilo C_{1-2} , ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo y piperidinilo, grupo el cual está enlazado a X^{4a} a través de un átomo de carbono, y grupo alquilo C_{1-2} el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y alcoxi C_{1-2} , y grupo ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo o piperidinilo el cual puede tener un sustituyente seleccionado de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroalquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2});

4) alquil C_{2-3} - X^{5a} -alquil C_{2-3} - $X^{6a}R^{30a}$ (en el que X^{5a} y X^{6a} son como se definen en la reivindicación 7 y R^{30a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-2});

5) R^{36a} (en el que R^{36a} es como se define en la reivindicación 7);

6) alquil C_{1-2} - R^{65a} (en el que R^{65a} es un grupo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-ditiolan-2-ilo y 1,3-ditian-2-ilo, grupo el cual está enlazado a alquilo C_{1-2} a través de un átomo de carbono, y grupo el cual puede tener un sustituyente seleccionado de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroalquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2}), o alquil C_{2-3} - R^{66a} (en el que R^{66a} es un grupo seleccionado de morfolino, tiomorfolino, piperidino, piperazin-1-ilo y pirrolidin-1-ilo, grupo el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroalquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2});

7) R^{37a} (en el que R^{37a} es como se define en la reivindicación 7);

8) alquil C_{1-4} - R^{37a} (en el que R^{37a} es como se define en la reivindicación 7);

9) 1- R^{37a} but-2-en-4-ilo (en el que R^{37a} es como se define en la reivindicación 7);

10) 1- R^{37a} but-2-in-4-ilo (en el que R^{37a} es como se define en la reivindicación 7);

11) alquil C_{2-4} - $X^{7a}R^{37a}$ (en el que X^{7a} y R^{37a} son como se definen en la reivindicación 7);

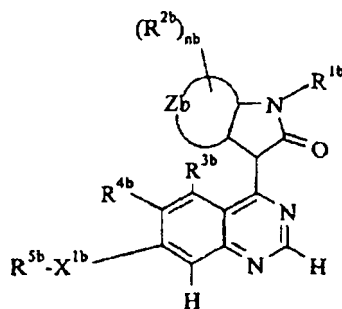
12) 1-($R^{37a}X^{8a}$)but-2-en-4-ilo (en el que X^{8a} y R^{37a} son como se definen en la reivindicación 7);

13) 1-($R^{37a}X^{9a}$)but-2-in-4-ilo (en el que X^{9a} y R^{37a} son como se definen en la reivindicación 7);

14) etil X^{10a} metil R^{37a} (en el que X^{10a} y R^{37a} son como se definen en la reivindicación 7); y

15) etil X^{10a} metil R^{36a} (en el que X^{10a} y R^{36a} son como se definen en la reivindicación 7).

16. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula Ib:



(Ib)

en la que:

R^{1b} representa hidrógeno;

R^{2b} representa halógeno, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciano, nitro, alcanilo C_{1-3} -amino, alquilo C_{1-3} -sulfonilo, carbamoilo, N -alquilo C_{1-3} -carbamoilo, N,N -di(alquilo C_{1-3})carbamoilo, aminosulfonilo, N -alquilo C_{1-3} -aminosulfonilo, N,N -di(alquilo C_{1-3})aminosulfonilo o alquilo C_{1-3} -sulfonil-amino; o R^{2b} se selecciona de uno de los cuatro grupos siguientes:

- 1) $R^{6b}X^{2b}$, en el que X^{2b} representa -O-, $-NR^{7b}-$, alquilo C_{1-3} , $-CONR^{8b}R^{9b}-$ o $-SO_2NR^{10b}R^{11b}-$ (en los que R^{7b} , R^{8b} y R^{10b} representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-2} , y R^{9b} y R^{11b} representan, cada uno independientemente, alquilo C_{1-3} , y en el que R^{6b} está enlazado a R^{9b} o R^{11b}), y R^{6b} representa un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, grupo heterocíclico el cual puede tener dos sustituyentes oxo en un heteroátomo de azufre anular;
- 2) X^{3b} -alquilo C_{2-3} - X^{4b} metilo (en el que X^{3b} es -O- o $-NR^{12b}-$ (en el que R^{12b} es hidrógeno o alquilo C_{1-2}), y X^{4b} es -O-, $-NR^{13b}-$ o $-SO_2-$ (en el que R^{13b} es hidrógeno o alquilo C_{1-2});
- 3) alquilo C_{1-2} - X^{5b} -alquilo C_{2-3} - X^{6b} metilo (en el que X^{5b} y X^{6b} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno $-NR^{14b}$ o $-SO_2-$ (en el que R^{14b} es hidrógeno o alquilo C_{1-2}); y
- 4) alquilo C_{1-2} - X^{7b} -alquilo C_{1-2} (en el que X^{7b} es -O-, $-NR^{15b}-$ o $-SO_2-$ (en el que R^{15b} es hidrógeno o alquilo C_{1-2});

nb es un número entero de 0 a 2;

el anillo Zb es un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, de tal manera que el sustituyente en la posición 4 del anillo de quinazolinona se selecciona de los grupos 7-azaoxindol-3-ilo y 5,7-diazaoxindol-3-ilo, grupo el cual tiene $(R^{2b})_{nb}$ como se define aquí anteriormente; R^{2b} está unido a las posiciones 5 y/o 6 del anillo oxindólico heteroaromático, pero si R^{2b} es fluoro puede estar unido a la posición o posiciones 4, 5, 6 ó 7 del anillo oxindólico heteroaromático;

R^{3b} representa hidrógeno;

R^{4b} representa hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, metilo, metoxi o un grupo $R^{16b}(CH_2)_{tb}X^{8b}$ (en el que R^{16b} representa un grupo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino y tiomorfolino, grupo el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-2} y alcoxi C_{1-2} , tb es un número entero de 1 a 3, y X^{8b} representa -O-, -S-, $-NR^{17b}CO-$, $-NR^{18b}SO_2-$ (en los que R^{17b} y R^{18b} representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-2}), o NH); X^{1b} representa -O- o $-NR^{19b}CO-$ (en el que R^{19b} representa hidrógeno o alquilo C_{1-2}); y R^{5b} representa metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-(N,N -dimetilsulfamoil)etilo, 2-(N -metilsulfamoil)etilo, (1,3-dioxolan-2-il)metilo, 2-(1,3-dioxolan-2-il)etilo, 2-(2-metoxietilamino)etilo, 2-(2-hidroxietilamino)-etilo, 3-(2-metoxietilamino)propilo, 3-(2-hidroxietilamino)propilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,4-triazol-4-il)etilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)-propilo, 3-(1,2,4-triazol-4-il)propilo, 2-(4-piridiloxi)etilo, 3-(4-piridiloxi)propilo, 2-(4-piridilamino)etilo, 3-(4-piridilamino)propilo, 2-(2-metilimidazol-1-il)etilo, 3-(2-metilimidazol-1-il)propilo, 2-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)etilo, 3-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)propilo, morfolino, N -metilpiperazinilo, piperazinilo, 2-(N,N -dimetilamino)-etilo, 3-(N,N -dimetilamino)propilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinoetilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinoetilo, 2-(piperazin-1-il)etilo, 3-(piperazin-1-il)propilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 3-(pirrolidin-1-il)propilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-(imidazol-1-il)etilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,3-triazol-2-il)etilo, 3-(imidazol-1-il)propilo, 3-(1,2,3-triazol-1-il)propilo, 3-(1,2,3-triazol-2-il)propilo, 2-tiomorfolinoetilo, 3-tiomorfolinoetilo, 2-(1,1-dioxotiomorfolino)etilo, 3-

ES 2 289 791 T3

(1,1-dioxotiomorfolino)propilo, 2-(2-metoxietoxi)-etilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 3-(metilsulfinil)propilo, 3-(metilsulfonyl)propilo, 2-(metilsulfinil)etilo o 2-(metilsulfonyl)etilo].

17. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

- 4-(7-azaoxindol-3-il)-6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina,
- 4-(7-azaoxindol-3-il)-7-(2-(imidazol-1-il)ethoxi)-6-metoxiquinazolina,
- 4-(5,7-diaza-6-metiloxindol-3-il)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina, y
- 4-(4-aza-6-trifluorometiloxindol-3-il)-6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina

y sales de los mismos.

18. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

- 4-(5,7-diaza-6-metiloxindol-3-il)-7-(3-(1,1-dioxotio-morfolino)propoxi)quinazolina,
- 4-(7-aza-6-clorooxindol-3-il)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina,
- 4-(7-azaoxindol-3-il)-7-(4-morfolinobut-2-en-1-iloxi)-quinazolina, y
- 4-(5,7-diaza-6-metiloxindol-3-il)-7-(3-metilsulfonyl-propoxi)-quinazolina

y sales de los mismos.

19. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

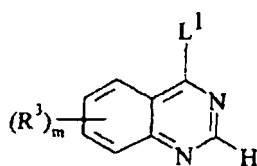
- 4-(5,7-diaza-6-metiloxindol-3-il)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina,
- 4-(7-azaoxindol-3-il)-7-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-quinazolina, y
- 4-(7-azaoxindol-3-il)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina

y sales de los mismos.

20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

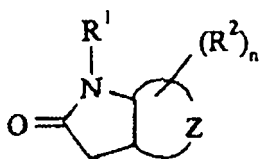
21. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I o de una sal del mismo (según la reivindicación 1) que comprende:

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



(III)

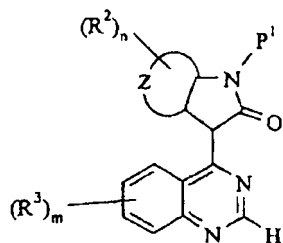
(en la que R¹ y m son como se definen en la reivindicación 1, y L¹ es un resto desplazable), con un compuesto de la fórmula IV:



(IV)

(en la que R^1 , R^2 , el anillo Z, y n son como se definen en la reivindicación 1) para obtener de ese modo compuestos de la fórmula I y sus sales;

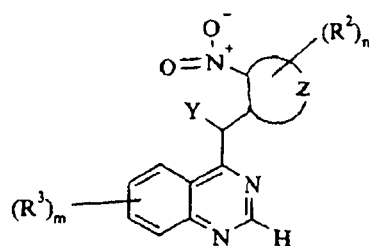
(b) desproteger un compuesto de la fórmula V:



(V)

(en la que R^2 , R^3 , n, el anillo Z, y m son como se definen en la reivindicación 1, y P^1 representa un grupo protector);

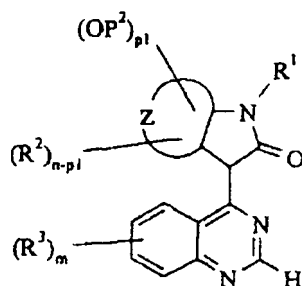
(c) reducir y ciclar un compuesto de la fórmula VI:



(VI)

(en la que R^2 , R^3 , m, el anillo Z y n son como se definen en la reivindicación 1, e Y representa ciano, carboxi o alcoxi (C_{1-4})carbonilo);

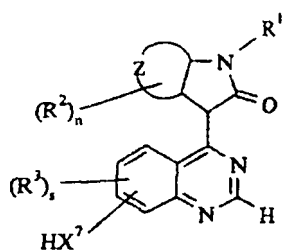
(d) para la preparación de aquellos compuestos de fórmula I y sus sales en los que al menos uno de los grupos R^2 es hidroxilo, desproteger un compuesto de la fórmula VII:



(VII)

(en la que R^1 , R^2 , R^3 , n, el anillo Z y m son como se definen en la reivindicación 1, P^2 representa un grupo protector hidroxilo fenólico, y $p1$ es un número entero de 1 a 3 igual al número de grupos hidroxilo protegidos, y de forma que $n-p1$ es igual al número de sustituyentes R^2 que no están hidroxilo protegidos);

(e) para la preparación de aquellos compuestos de fórmula I y sus sales en los que al menos un R^3 es $R^{15}X^7$, en el que R^{15} es como se define en la reivindicación 1, y X^7 es -O-, -S-, -SO₂-, -CONR¹⁷-, -SO₂NR¹⁸- o -NR²⁰- (en los que R^{17} , R^{18} y R^{20} representan cada uno independientemente hidrogeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi (C₁₋₃)-alquilo C₂₋₃), hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VIII:



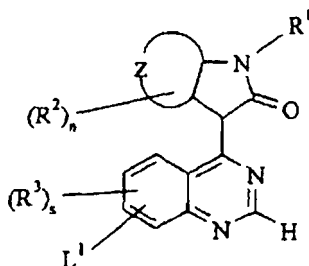
(VIII)

(en la que R^1 , R^2 , R^3 , n , el anillo Z y X^7 son como se definen en la reivindicación 1, y s es un número entero de 0 a 3) con un compuesto de la fórmula IX:



(en la que R^{15} es como se define en la reivindicación 1 y L^1 es como se definen aquí anteriormente);

(f) para la preparación de aquellos compuestos de la fórmula I y sus sales en los que al menos un R^3 es $R^{15}X^7$, en el que R^{15} es como se define en la reivindicación 1, y X^7 es -O-, -S-, o -NR²⁰- (en el que R^{20} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi (C₁₋₃)-alquilo C₂₋₃), hacer reaccionar un compuesto de la fórmula X:



(X)

con un compuesto de la fórmula XI:



(en la que L^1 y s son como se definen aquí anteriormente, y R^1 , R^2 , R^3 , R^{15} , n , el anillo Z y X^7 son todos como se definen en la reivindicación 1);

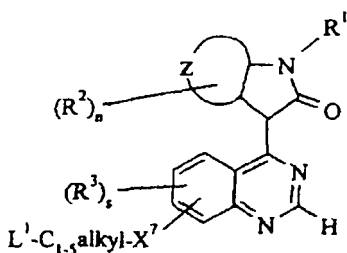
(g) para la preparación de aquellos compuestos de la fórmula I y sus sales en los que al menos un R^3 es $R^{15}X^7$, en el que X^7 es como se define en la reivindicación 1, y R^{15} es alquil C₁₋₅-R⁷⁰, [en el que R^{70} se selecciona de uno de los siguientes seis grupos:

- 1) X^{16} alquilo (C₁₋₃) (en el que X^{16} representa -O-, -S-, -SO₂-, -NR⁷¹CO- o -NR⁷²SO₂- (en los que R^{71} y R^{72} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi(C₁₋₃)-alquilo C₂₋₃);
- 2) NR⁷³R⁷⁴ (en el que R^{73} y R^{74} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi(C₁₋₃)-alquilo C₂₋₃);
- 3) X^{17} alquil (C₁₋₅)-X¹¹R³² (en el que X^{17} representa -O-, -S-, -SO₂-, -NR⁷⁵CO-, -NR⁷⁶SO₂- o -NR⁷⁷- (en los que R^{75} , R^{76} , y R^{77} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi (C₁₋₃)-alquilo C₂₋₃, y X^{11} y R^{32} son como se definen en la reivindicación 1);
- 4) R⁶⁵ (en el que R⁶⁵ es un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos, de los cuales uno es N y el otro se selecciona independientemente de O, S y N, grupo heterocíclico el cual está enlazado a alquilo C₂₋₅ a través de un átomo de nitrógeno, y grupo heterocíclico el cual puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄);

5) $X^{18}R^{39}$ (en el que X^{18} representa -O-, -S-, -SO₂-, -NR⁷⁸CO-, -NR⁷⁹SO₂-, o -NR⁸⁰- (en los que R⁷⁸, R⁷⁹, y R⁸⁰, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi(C₁₋₃)-alquilo C₂₋₃), y R³⁹ es como se define en la reivindicación 1); y

6) X^{19} alquil(C₁₋₅)R³⁹ (en el que X^{19} representa -O-, -S-, -SO₂-, -NR⁸¹CO-, -NR⁸²SO₂- o -NR⁸³- (en los que R⁸¹, R⁸² y R⁸³ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o o alcoxi(C₁₋₃)-alquilo C₂₋₃), y R³⁹ es como se define en la reivindicación 1)];

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XII:



(XII)

(en la que L¹ y s son como se definen aquí anteriormente, y X⁷, R¹, R², R³, n y el anillo Z son como se definen en la reivindicación 1), con un compuesto de la fórmula XIII:



(XIII)

(en la que R⁷⁰ es como se define aquí anteriormente) para dar un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo.

(h) para la preparación de aquellos compuestos de la fórmula I y sus sales en los que uno o más de los sustituyentes (R³)_m está representado por -NR⁸⁴R⁸⁵-, en el que uno o ambos de R⁸⁴ y R⁸⁵ son alquilo C₁₋₃, hacer reaccionar los compuestos de fórmula I, en la que el sustituyente (R³)_m es un grupo amino, con un agente alquilante;

para la producción de aquellos compuestos de fórmula I y sus sales, en los que uno o más de los sustituyentes R² o R³ es un grupo amino, reducir un compuesto correspondiente de fórmula I, en la que el o los sustituyentes en la posición o posiciones correspondientes del grupo quinazolinico y/u oxindólico heteroaromático es/son un grupo o grupos nitro;

y cuando se requiera una sal de un compuesto de fórmula I, hacer reaccionar el compuesto obtenido con un ácido o una base, para obtener de ese modo la sal deseada.

22. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. El uso de un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente.

24. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.