



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 617**

51 Int. Cl.:
C07D 239/94 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01271363 .2**
96 Fecha de presentación : **12.12.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1345910**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2003**

54 Título: **Derivados de quinazolina, medicamentos que contienen a estos compuestos, su uso y procedimiento para su preparación.**

30 Prioridad: **20.12.2000 DE 100 63 435**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2009

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Binger Strasse 173
55218 Ingelheim am Rhein, DE

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

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

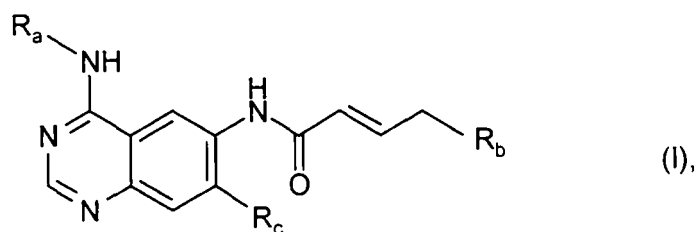
ES 2 326 617 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinazolina, medicamentos que contienen a estos compuestos, su uso y procedimiento para su preparación.

Son objeto de la presente invención derivados de quinazolina de la fórmula general



sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos, que presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibitor sobre la transducción de señales inducida por tirosina-quinasas, su empleo para el tratamiento de enfermedades, en particular de enfermedades tumorales, de enfermedades de los pulmones y de las vías respiratorias, y su preparación.

En la fórmula general I anterior

R_a significa un grupo bencilo, 1-feniletilo ó 3-cloro-4-fluorofenilo,

R_b significa un grupo dimetilamino,

R_c significa un grupo ciclopropilmetoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, tetrahidrofuran-3-il-oxi, tetrahidrofuran-2-il-metoxi, tetrahidrofuran-3-il-metoxi, tetrahidropirán-4-il-oxi o tetrahidropirán-4-il-metoxi,

con excepción del compuesto

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina.

Compuestos preferidos de la fórmula general I anterior son aquellos, en los que

R_a, R_b y R_c están definidos como se ha mencionado precedentemente, pero con excepción del compuesto

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

Compuestos particularmente preferidos de la fórmula general I anterior son aquellos, en los que

R_a significa un grupo 1-feniletilo ó 3-cloro-4-fluorofenilo,

R_b significa un grupo dimetilamino,

R_c significa un grupo ciclopropilmetoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, tetrahidrofuran-3-il-oxi, tetrahidrofuran-2-il-metoxi, tetrahidrofuran-3-il-metoxi, tetrahidropirán-4-il-oxi o tetrahidropirán-4-il-metoxi,

con excepción del compuesto

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

Como compuestos de la fórmula general I particularmente preferidos se pueden mencionar, por ejemplo, los siguientes:

(a) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,

ES 2 326 617 T3

(b) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,

5 (i) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetrahidrofuran-3-il-oxi)-quinazolina,

(j) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-il-oxi)-quinazolina,

10 (k) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-(tetrahidropiran-4-iloxi)-quinazolina,

(l) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,

15 (m) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-3-il)metoxi]-quinazolina,

20 (o) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-3-il)metoxi]-quinazolina,

(p) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

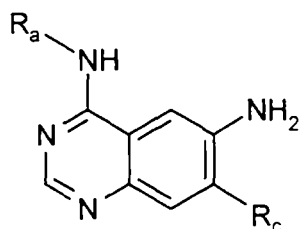
25 (t) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)-metoxi]-quinazolina,

sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

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

a) Reacción de un compuesto de la fórmula general

35



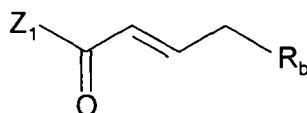
(II),

45

en la que

50 R_a y R_c están definidos como se menciona al comienzo, con un compuesto de la fórmula general

55



(III),

60

en la que

65 R_b está definido como se menciona al comienzo y

Z₁ representa un grupo lábil tal como un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o bromo, o un grupo hidroxilo.

ES 2 326 617 T3

La reacción se lleva a cabo, eventualmente, en un disolvente o mezcla de disolventes tal como cloruro de metileno, dimetilformamida, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano, benceno/tetrahidrofurano o dioxano, eventualmente en presencia de una base inorgánica u orgánica y, eventualmente, en presencia de un agente sustractor de agua, convenientemente a temperaturas entre -50 y 150°C, preferiblemente a temperaturas entre -20 y 80°C.

5 Con un compuesto de la fórmula general III, en la que Z_1 representa un grupo lábil, la reacción se lleva a cabo, eventualmente, en un disolvente o en una mezcla de disolventes tal como cloruro de metileno, dimetilformamida, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano, benceno/tetrahidrofurano o dioxano, convenientemente en presencia de una base orgánica terciaria tal como trietilamina, piridina ó 4-dimetilaminopiridina, en presencia de N-etil-diisopropilamina (base de Hünig), pudiendo servir estas bases orgánicas al mismo tiempo también como disolventes, o en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o lejía de sosa, convenientemente a temperaturas entre -50 y 150°C, preferiblemente a temperaturas entre -20 y 80°C.

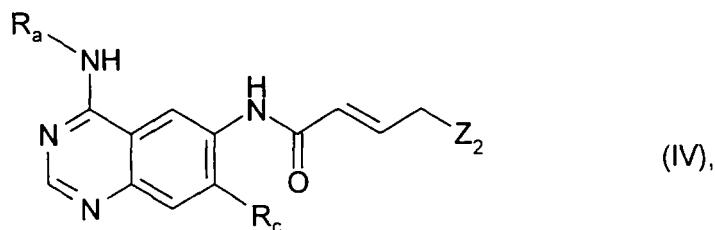
15 Con un compuesto de la fórmula general III, en la que Z_1 representa un grupo hidroxilo, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente sustractor de agua, por ejemplo en presencia de éster isobutílico de ácido clorofórmico, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, hexametildisilazano, N,N'-d ciclohexilcarbodiimida, N,N'-d ciclohexilcarbodiimida/N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol, N,N'-carbonildiimidazol o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono, convenientemente en un disolvente tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etilenglicoldietiléter, sulfolano, y eventualmente en presencia de un acelerador de la reacción tal como 4-dimetilaminopiridina, a temperaturas entre -50 y 150°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -20 y 80°C.

b) Reacción de un compuesto de la fórmula general

25

30

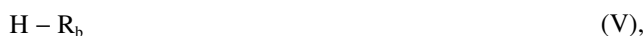
35



40 en la que

R_a y R_c están definidos como se menciona al comienzo, y

45 Z_2 representa un grupo lábil tal como un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o sulfoniloxi sustituido tal como un átomo de cloro o bromo, un grupo metanosulfoniloxi o p-tolueno-sulfoniloxi, con un compuesto de la fórmula general



50 en la que

R_b está definido como se menciona al comienzo.

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

65 En el caso de las reacciones precedentemente descritas, el grupo amino secundario unido a la quinazolina de la fórmula general II o IV se puede proteger durante la reacción mediante grupos protectores habituales los cuales, después de la reacción, se separan de nuevo. Como radicales protectores entran en consideración, por ejemplo, el grupo formilo, acetilo, trifluoroacetilo, etoxicarbonilo, terc.-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo.

ES 2 326 617 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

Los compuestos de las fórmulas generales II a V utilizados como sustancias de partida son en parte conocidos por la bibliografía o se obtienen según procedimientos en sí conocidos por la bibliografía.

Por ejemplo, un compuesto de partida de la fórmula general II se obtiene por reacción de un compuesto de 7-fluoro-6-nitro correspondientemente sustituido en posición 4 con un correspondiente alcoholato, y subsiguiente reducción del compuesto nitro así obtenido, o

un compuesto de partida de la fórmula general III, por ejemplo por reacción de un derivado de ácido bromocrotónico adecuado con una de las aminas de la fórmula general V conocidas por la bibliografía, o

un compuesto de partida de la fórmula general IV, por acilación de un compuesto de la fórmula general II con un derivado de ácido crotónico adecuado.

Como ya se ha mencionado al principio, los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención y sus sales fisiológicamente compatibles presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibitorio sobre la transducción de señales inducida por el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R), pudiendo

ES 2 326 617 T3

provocarse ésta, por ejemplo, por una inhibición de la unión al ligando, de la dimerización del receptor o de la propia tirosina-quinasa. Además, es posible bloquear la transmisión de señales en componentes situados más abajo.

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

La inhibición de la quinasa de receptor de EGF humana se determinó con ayuda del dominio citoplasmático de tirosina-quinasa (metionina 664 hasta alanina 1186 basado en la secuencia publicada en Nature 309 (1984), 418). Para ello, la proteína se expresó en células de insecto Sf9 como proteína de fusión GST con utilización del sistema de expresión de Baculovirus.

La medición de la actividad enzimática se llevó a cabo en presencia o ausencia de los compuestos de ensayo en diluciones en serie. El polímero pEY (4:1) de SIGMA se utilizó como sustrato. pEY biotinilado (bio-pEY) se añadió como sustrato trazador. Cada 100 μ l de solución de reacción contenían 10 μ l del inhibidor en DMSO al 50%, 20 μ l de la solución de sustrato (HEPES 200 mM pH 7,4, acetato de magnesio 50 mM, 2,5 mg/ml de poli(EY), 5 μ g/ml de bio-pEY) y 20 μ l de preparación enzimática. La reacción enzimática se inició mediante la adición de 50 μ l de una solución de ATP 100 μ M en cloruro de magnesio 10 mM. La dilución de la preparación enzimática se ajustó de manera que la incorporación de fosfato en el bio-pEY era lineal en lo que se refiere al tiempo y a la cantidad de enzima. La preparación enzimática se diluyó en HEPES 20 mM pH 7,4, EDTA 1 mM, sal de cloruro de sodio 130 mM, Triton X-100 al 0,05%, DTT 1 mM y glicerol al 10%.

Los ensayos enzimáticos se llevaron a cabo a la temperatura ambiente a lo largo de un espacio de tiempo de 30 minutos y se finalizaron mediante la adición de 50 μ l de una solución de detención (EDTA 250 mM en HEPES 20 mM pH 7,4). 100 μ l se dispusieron sobre una placa de microtitulación revestida con estreptavidina y se incubaron durante 60 minutos a la temperatura ambiente. Después, la placa se lavó con 200 μ l de una solución de lavado (Tris 50 mM, Tween 20 al 0,05%). Después de la adición de 100 μ l de un anticuerpo anti-pY marcado con HRPO (PY20H anti-PTyr:HRP de Transduction Laboratories, 250 ng/ml), se incubó durante 60 minutos. Después, la placa de microtitulación se lavó tres veces en cada caso con 200 μ l de solución de lavado. Las muestras se mezclaron entonces con 100 μ l de una solución de TMB-peroxidasa (A:B = 1:1, Kirkegaard Perry Laboratories). Al cabo de 10 minutos, se detuvo la reacción. La extinción se midió a una DO_{450 nm} con un lector ELISA. Todos los puntos de datos se determinaron como triplicados.

Los datos se adaptaron mediante un cálculo iterativo con utilización de un programa de análisis para curvas sigmoideas (Graph Pad Prism Version 3,0) con una pendiente de Hill variable. Todos los datos iterativos liberados presentaban un coeficiente de correlación superior a 0,9, y los valores superiores e inferiores de las curvas mostraban una diversificación de al menos un factor de 5. A partir de las curvas se derivó la concentración de sustancia activa que inhibe la actividad de la quinasa de receptor de EGF en un 50% (CI₅₀).

Se obtuvieron los siguientes resultados:

{PRIVATE } Compuesto (Ejemplo nº)	Inhibición de la quinasa de receptor de EGF CI ₅₀ [nM]
1	0,7
1(2)	0,6
1(3)	4,0
1(5)	3,0
1(10)	0,5
1(22)	1,0
1(32)	0,3
1(33)	0,5
1(34)	0,4

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención inhiben por consiguiente la transducción de señales por parte de tirosina-quinasas tal como se mostró en el ejemplo del receptor de EGF humano y, por lo tanto,

ES 2 326 617 T3

son útiles para el tratamiento de procesos patofisiológicos que son provocados por una sobrefunción de tirosina-quininas. Estos son, por ejemplo, tumores benignos o malignos, en particular tumores de origen epitelial y neuroepitelial, metastatización, así como la proliferación anormal de células endoteliales vasculares (neovangiogénesis).

5 Los compuestos de acuerdo con la invención son útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmones que van acompañadas de una producción de mucus incrementada o alterada que es provocada por estimulación de tirosina-quininas tales como, por ejemplo, en el caso de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tales como bronquitis crónica, bronquitis obstructiva crónica, asma, bronquiectasias, rinitis o sinusitis alérgica o no alérgica, fibrosis quística, carencia de α 1-antitripsina, o en el caso de tos, enfisema pulmonar, 10 fibrosis pulmonar y vías respiratorias hiperreactivas.

Los compuestos son también adecuados para el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal y de los conductos biliares y de la vesícula biliar que van acompañadas de una actividad perturbada de las tirosina-quininas tales como, por ejemplo, se encuentran en el caso de alteraciones inflamatorias crónicas tales como colecistitis, 15 enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y úlceras en el tracto gastrointestinal, o tal como se presentan en el caso de enfermedades del tracto gastrointestinal que van acompañadas de una secreción incrementada tal como la enfermedad de Ménétrier, adenomas secretores y síndrome de pérdida de proteínas.

Además, los compuestos de la fórmula general I y sus sales fisiológicamente compatibles pueden utilizarse para el 20 tratamiento de otras enfermedades que son provocadas por una función aberrante de tirosina-quininas tales como, por ejemplo, hiperproliferación epidermal (psoriasis), procesos inflamatorios, enfermedades del sistema inmunológico, hiperproliferación de células hematopoyéticas, etc.

En virtud de sus propiedades biológicas, los compuestos de acuerdo con la invención pueden emplearse solos o 25 en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo en la terapia de tumores en la monoterapia o en combinación con otros agentes terapéuticos anti-tumores, por ejemplo en combinación con inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo etopósidos), inhibidores de la mitosis (por ejemplo vinblastina), compuestos que interactúan con ácidos nucleicos (por ejemplo cis-platino, ciclofosfamida, adriamicina), antagonistas de hormonas (por ejemplo tamoxifen), inhibidores de procesos metabólicos (por ejemplo 5-FU, etc.), citoquinas (por ejemplo interferones), anticuerpos, etc. Para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, estos compuestos se pueden 30 administrar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos de las vías respiratorias tales como, por ejemplo, sustancias de acción secretolítica, broncolítica y/o inhibidora de inflamaciones. Para el tratamiento de enfermedades en la zona del tracto gastrointestinal, estos compuestos se pueden administrar asimismo solos o en combinación con sustancias que influyen sobre la motilidad o la secreción o inhibidoras de la inflamación. Estas combinaciones pueden 35 administrarse simultánea o secuencialmente.

La administración de estos compuestos solos o en combinación con otros principios activos se puede efectuar por 40 vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, por inhalación o por vía transdermal u oral, siendo adecuadas para la inhalación, en especial, formulaciones de aerosol.

En el caso de la aplicación farmacéutica, los compuestos de acuerdo con la invención se utilizan, por norma general, en el caso de vertebrados de sangre caliente, en particular en el ser humano, en dosificaciones de 0,01-100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente en 0,1-15 mg/kg. Para la administración, estos compuestos se incorporan en preparados galénicos usuales tales como tabletas, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, espráis o supositorios con 45 una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes usuales, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol estearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasas, tales como grasa dura o sus mezclas adecuadas.

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

Preparación de los compuestos de partida

55 Ejemplo I

3-metilamino-tetrahidrofurano

A 50 ml de tetrahidrofurano se añaden, bajo enfriamiento en un baño de hielo y en porciones, 3,43 g de hidruro de litio y aluminio. A continuación, se añade gota a gota una solución a base de 5,00 g de 3-[(benciloxicarbonil)-amino]-tetrahidrofurano en 20 ml de tetrahidrofurano, manteniéndose la temperatura por debajo de 10°C. Al cabo de 10 minutos se retira el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente tres horas. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se añade cuidadosamente gota a gota, bajo enfriamiento en un baño de hielo, con 3,7 ml de agua, 3,7 ml de lejía de sosa al 15% y, de nuevo, 3 ml de agua. A continuación, se añade algo 65 de tetrahidrofurano y se continúa agitando durante 15 minutos. La suspensión de hidróxido de aluminio precipitada se filtra con succión y se continúa lavando con un total de 150 ml de tetrahidrofurano. El filtrado se concentra en el evaporador rotatorio. Queda un aceite incoloro que se hace reaccionar sin purificación ulterior.

ES 2 326 617 T3

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 102 [M+H]⁺.

valor de R_f: 0,20 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1).

5

Ejemplo II

3-[(benciloxicarbonil)-amino]-tetrahidrofurano

10 12,36 ml de ácido tetrahidrofurano-3-carboxílico y 27,84 ml de difenilfosforilazida en 500 ml de dioxano se mezclan con 41,91 g de alcohol bencílico y 35,81 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se calienta durante aproximadamente siete horas hasta 100°C. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotatorio. El residuo se recoge en 500 ml de cloruro de metileno y se lava dos veces en cada caso con 100 ml de lejía de sosa 1 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra.
15 El producto bruto se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (3:1 a 1:2) en calidad de agente eluyente.

Rendimiento: 15,60 g (55% del teórico).

20 espectro de masas (ESI⁻): m/z = 220 [M-H]⁻.

valor de R_f: 0,78 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1).

25 Ejemplo III

6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

30 Una mezcla a base de 12,80 g de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-nitro-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 200 ml de etanol, 100 ml de agua y 17,20 ml de ácido acético glacial se calienta hasta la temperatura de reflujo. Entonces se añaden en porciones, en total, 7,00 g de polvo de hierro. La mezcla de reacción se calienta durante aproximadamente cuatro horas a reflujo y, a continuación, se enfría durante una noche hasta la temperatura ambiente. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotatorio. El residuo se recoge en cloruro de metileno/metanol (9:1), se mezcla con 20 ml de solución amoniacal concentrada y se filtra sobre una capa de gel de sílice. Se continúa lavando con abundante cloruro de metileno/metanol (9:1) y los filtrados reunidos se concentran. El residuo se mezcla agitando con dietiléter y se filtra con succión.

Rendimiento: 8,59 g (73% del teórico).

40 espectro de masas (ESI⁻): m/z = 373, 375 [M-H]⁻.

valor de R_f: 0,27 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1).

45 Análogamente al Ejemplo III se obtienen los siguientes compuestos:

(1) *6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina*

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 373, 375 [M-H]⁻.

50

valor de R_f: 0,27 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1).

(2) *6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-(tetrahidropiran-4-iloxi)-quinazolina*

55

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 387, 389 [M-H]⁻.

valor de R_f: 0,20 (gel de sílice, acetato de etilo).

60

(3) *6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina*

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 387, 389 [M-H]⁻.

65

valor de R_f: 0,55 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1).

ES 2 326 617 T3

(4) 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[(tetrahidrofuran-3-il)metoxi]-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 387, 389 [M-H]⁻.

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

Ejemplo IV

10 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-nitro-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

A una solución a base de 10,80 g de (R)-3-hidroxi-tetrahidrofurano en 100 ml de N,N-dimetilformamida se añaden en porciones, bajo enfriamiento en un baño de hielo, 13,80 g de terc.-butilato de potasio. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente una hora y luego se añaden en porciones 10,40 g de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil) amino]-6-nitro-7-fluoro-quinazolina. A continuación, se retira el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción roja oscura se agita durante dos horas a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se vierte sobre aproximadamente 500 ml de agua y se neutraliza con ácido clorhídrico 2 N. El precipitado amarillento resultante se filtra con succión y se seca a 70°C en la estufa de secado por aire circulante.

20 Rendimiento: 12,80 g.

punto de fusión: 244°C.

25 espectro de masas (ESI⁻): m/z = 403, 405 [M-H]⁻.

Análogamente al Ejemplo IV se obtienen los siguientes compuestos:

30 (1) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-nitro-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 403, 405 [M-H]⁻.

valor de R_f: 0,45 (gel de sílice, acetato de etilo).

35 (2) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-nitro-7-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 417, 419 [M-H]⁻.

40 valor de R_f: 0,42 (gel de sílice, acetato de etilo).

(3) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-nitro-7-[(tetrahidro-furan-2-il)metoxi]-quinazolina

45 Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 417, 419 [M-H]⁻.

valor de R_f: 0,47 (gel de sílice, acetato de etilo).

50 (4) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-nitro-7-[(tetrahidro-furan-3-il)metoxi]-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 417, 419 [M-H]⁻.

valor de R_f: 0,41 (gel de sílice, acetato de etilo).

55

(5) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-nitro-7-[(tetrahidro-piran-4-il)metoxi]-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 433, 435 [M+H]⁺.

60

valor de R_f: 0,79 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1).

(6) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-nitro-7-[(R)-(tetra-hidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

65

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 419, 421 [M+H]⁺.

valor de R_f: 0,44 (gel de sílice, acetato de etilo).

ES 2 326 617 T3

(7) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-nitro-7-[(S)-(tetra-hidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 419, 421 [M+H]⁺.

5 valor de R_f: 0,44 (gel de sílice, acetato de etilo).

Ejemplo V

10 (R)-N-[(tetrahidrofuran-2-il)metil]-N-metil-amina

21,10 g de (R)-N-[(tetrahidrofuran-2-il)metil]-N-bencil-N-metil-amina (producto bruto del Ejemplo VI) se disuelven en 200 ml de metanol y se hidrogenan en presencia de 4,00 g de paladio sobre carbono activo (Pd al 10%) a la temperatura ambiente hasta que haya finalizado la absorción de hidrógeno. Para el tratamiento, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra en el evaporador rotatorio. Queda un aceite amarillento muy fluido que se hace reaccionar ulteriormente sin purificación adicional.

20 Rendimiento: 8,60 g (73% del teórico).

espectro de masas (ESI⁺): m/z = 116 [M+H]⁺.

Análogamente al Ejemplo V se obtienen los siguientes compuestos:

25 (1) (S)-N-[(tetrahidrofuran-2-il)metil]-N-metil-amina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 116 [M+H]⁺.

30 (2) N-[(tetrahidropiran-4-il)metil]-N-metil-amina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 130 [M+H]⁺.

35

Ejemplo VI

40 (R)-N-[(tetrahidrofuran-2-il)metil]-N-bencil-N-metil-amina

A 17,00 g de hidruro de litio y aluminio en 150 ml de tetrahidrofurano se añade gota a gota una solución a base de 24,60 g de N-bencil-N-metil-amida de ácido (R)-tetrahidrofurano-2-carboxílico en 90 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se hierve a reflujo durante dos horas. Para el tratamiento, la mezcla se enfría en el baño de hielo hasta 0°C, se combina con 20 ml de agua y 10 ml de lejía de sosa 15 N y se continúa agitando durante 20 minutos. A continuación, se filtra sobre una capa de sulfato de magnesio y se continúa lavando con un total de aproximadamente 500 ml de tetrahidrofurano. El filtrado se concentra en vacío, quedando un aceite amarillento que se hace reaccionar ulteriormente sin purificación adicional.

50 Rendimiento: 21,10 g (92% del teórico).

espectro de masas (ESI⁺): m/z = 206 [M+H]⁺.

Análogamente al Ejemplo VI se obtienen los siguientes compuestos:

55 (1) (S)-N-[(tetrahidrofuran-2-il)metil]-N-bencil-N-metil-amina

Valor de R_f: 0,20 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1).

60 (2) N-[(tetrahidropiran-4-il)metil]-N-bencil-N-metil-amina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 220 [M+H]⁺.

65

ES 2 326 617 T3

Ejemplo VII

N-bencil-N-metil-amida del ácido (R)-tetrahidrofurano-2-carboxílico

5 A una solución a base de 20,00 ml de ácido (R)-tetrahidrofurano-2-carboxílico en 200 ml de tetrahidrofurano se añaden 25,30 g de N-bencil-N-metil-amina. Después se añaden en porciones, en total, 67,10 g de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio bajo enfriamiento en un baño de hielo, y la mezcla de reacción se agita a continuación durante aproximadamente 48 h a la temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtra con succión, el filtrado se concentra, se mezcla con agua y se filtra de nuevo. El filtrado obtenido se alcaliniza con solución
10 de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo reunidos se lavan con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Queda un aceite amarillento que se hace reaccionar ulteriormente sin purificación adicional.

Rendimiento: 24,60 g (54% del teórico).

15 espectro de masas (ESI⁺): m/z = 220 [M+H]⁺.

valor de R_f: 0,62 (gel de sílice, acetato de etilo).

20 Análogamente al Ejemplo VII se obtienen los siguientes compuestos:

(1) *N-bencil-N-metil-amida del ácido (S)-tetrahidrofurano-2-carboxílico*

25 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 242 [M+Na]⁺.

valor de R_f: 0,62 (gel de sílice, acetato de etilo).

30 (2) *N-bencil-N-metil-amida del ácido tetrahidropirano-4-carboxílico*

(El acoplamiento de la amida con 1,1'-carbonildiimidazol se lleva a cabo en tetrahidrofurano).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 256 [M+Na]⁺.

35 valor de R_f: 0,45 (gel de sílice, acetato de etilo).

Ejemplo VIII

40 *6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[(tetrahidrofuran-4-il)metoxi]-quinazolina*

22,80 g de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-nitro-7-[(tetrahidropirano-4-il)metoxi]-quinazolina se hidrogenan en 300 ml de tetrahidrofurano en presencia de 3,50 g de dióxido de platino a la temperatura ambiente hasta que se haya absorbido la cantidad calculada de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra a
45 sequedad en el evaporador rotatorio. El residuo se mezcla agitando con dietiléter, se filtra con succión, se continúa lavando con dietiléter y se seca a la temperatura ambiente.

Rendimiento: 19,95 g (93% del teórico).

50 espectro de masas (ESI⁺): m/z = 403, 405 [M+H]⁺.

punto de fusión: 221°C.

55 Análogamente al Ejemplo VIII se obtienen los siguientes compuestos:

(1) *6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[(R)-(tetra-hidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina*

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 389, 391 [M+H]⁺.

60 valor de R_f: 0,11 (gel de sílice, acetato de etilo).

(2) *6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[(S)-(tetra-hidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina*

65 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 389, 391 [M+H]⁺.

valor de R_f: 0,33 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1).

ES 2 326 617 T3

Preparación de los compuestos finales

Compuesto de referencia 1

5 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

10 A una solución a base de 4,50 g de ácido bromocrotónico en 60 ml de cloruro de metileno se añaden gota a gota 4,70 ml de cloruro de oxalilo. A continuación, se añade una gota de N,N-dimetilformamida. Después de aproximadamente 30 minutos ha finalizado el desprendimiento de gas y la mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotatorio. El cloruro de ácido bromocrotónico bruto se recoge en 30 ml de cloruro de metileno y, bajo enfriamiento en un baño de hielo, se añade gota a gota a una solución a base de 7,00 g de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-amino-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina y 10,20 ml de base de Hünig en 150 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 1,5 horas bajo enfriamiento en un baño de hielo y durante otras dos horas a la temperatura ambiente. Se añaden entonces 5,20 g de N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amina, y la mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, se diluye con cloruro de metileno y se lava a fondo con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo, seguido de acetato de etilo/metanol (19:1) como agente eluyente.

20 Rendimiento: 5,07 g (51% del teórico).

espectro de masas (ESI⁻): m/z = 512, 514 [M-H]⁻.

25 valor de R_f: 0,25 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1).

Análogamente a la Referencia 1 se obtienen los siguientes compuestos:

30 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 468, 470 [M-H]⁻.

35 valor de R_f: 0,09 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1).

40 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 482, 484 [M-H]⁻.

valor de R_f: 0,11 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1).

45 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetrahidrofuran-3-il-oxi)-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺.

50

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-il-oxi)-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺.

55

valor de R_f: 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1).

60 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-(tetrahidropiran-4-il-oxi)-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺.

65 valor de R_f: 0,55 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1).

ES 2 326 617 T3

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺.

valor de R_f: 0,60 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1).

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-3-il)metoxi]-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺.

valor de R_f: 0,50 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1).

4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 446 [M+H]⁺.

valor de R_f: 0,11 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1).

4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 560 [M+H]⁺.

valor de R_f: 0,17 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1).

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidropiran-4-il)metoxi]-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 514, 516 [M+H]⁺.

valor de R_f: 0,19 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco acuoso concentrado = 95:5:0,05).

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)-metoxi]-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺.

punto de fusión: 110-112°C.

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)-metoxi]-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺.

valor de R_f: 0,23 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol/amoniaco acuoso concentrado = 90:10:0,1).

Análogamente a los Ejemplos precedentes y otros procedimientos conocidos por la bibliografía se pueden preparar también los siguientes compuestos:

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidropiran-4-il)-metoxi]-quinazolina.

4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina.

ES 2 326 617 T3

Ejemplo 2

Grageas con 75 mg de sustancia activa

5 1 núcleo de gragea contiene:

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

20

Preparación

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

30 Peso del núcleo: 230 mg

troquel: 9 mm, abombado.

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

35 Peso de la gragea: 245 mg.

Ejemplo 3

Tabletas con 100 mg de sustancia activa

Composición:

45 1 tableta contiene:

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

Procedimiento de preparación

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

65 Peso de la tableta: 220 mg

diámetro: 10 mm, biplana, con facetas por ambas caras y entalladura de división en una cara.

ES 2 326 617 T3

Ejemplo 4

Tabletas con 150 mg de sustancia activa

5 Composición:

1 tableta contiene:

10	sustancia activa	150,0 mg
	lactosa pulverizada	89,0 mg
	almidón de maíz	40,0 mg
15	ácido silícico coloidal	10,0 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
20		300,0 mg

25 *Preparación*

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

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

Peso de la tableta: 300 mg

35 troquel: 10 mm, plano

Ejemplo 5

40 *Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de sustancia activa*

1 cápsula contiene:

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

55

Preparación

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

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

Relleno de la cápsula: aprox. 320 mg

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

ES 2 326 617 T3

Ejemplo 6

Supositorios con 150 mg de sustancia activa

5 1 supositorio contiene:

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

20 *Preparación*

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

25

Ejemplo 7

30 *Suspensión con 50 mg de sustancia activa*

100 ml de suspensión contienen:

35	sustancia activa	1,00 g
	carboximetilcelulosa-sal Na	0,10 g
40	éster metílico de ácido p-hidroxibenzoico	0,05 g
	éster propílico de ácido p-hidroxibenzoico	0,01 g
	lactosa	10,00 g
45	glicerol	5,00 g
	solución de sorbitol, al 70%	20,00 g
	aroma	0,30 g
50	agua destilada	hasta 100 ml

55 *Preparación*

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

5 ml de suspensión contienen 50 mg de sustancia activa.

65

ES 2 326 617 T3

Ejemplo 8

Ampollas con 10 mg de sustancia activa

5 Composición:

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

15 *Preparación*

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

20

Ejemplo 9

Ampollas con 50 mg de sustancia activa

25

Composición:

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

35

Preparación

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

45 Ejemplo 10

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

50 1 cápsula contiene:

	sustancia activa	5,0 mg
	lactosa para fines de inhalación	<u>15,0 mg</u>
55		20,0 mg

60 *Preparación*

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

65 Peso de la cápsula: 70,0 mg

tamaño de la cápsula = 3

ES 2 326 617 T3

Ejemplo 11

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

5 1 carrera contiene:

	sustancia activa	2,500 mg
10	cloruro de benzalconio	0,001 mg
	ácido clorhídrico 1N c.s.	
	etanol/agua (50/50)	hasta 15,000 mg

15

Preparación

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

Masa de relleno del recipiente: 4,5 g.

25

30

35

40

45

50

55

60

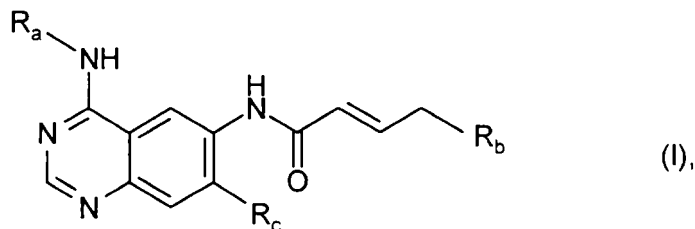
65

REIVINDICACIONES

1. Derivados de quinazolina de la fórmula general

5

10



15

en la que

R_a significa un grupo bencilo, 1-feniletilo ó 3-cloro-4-fluorofenilo,

20

R_b significa un grupo dimetilamino, y

R_c significa un grupo ciclopropilmetoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, tetrahidrofuran-3-il-oxi, tetrahidrofuran-2-il-metoxi, tetrahidrofuran-3-il-metoxi, tetrahidropiran-4-il-oxi o tetrahidropiran-4-il-metoxi,

25

con excepción del compuesto

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

30

sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

2. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que

35

R_a significa un grupo 1-feniletilo ó 3-cloro-4-fluorofenilo, y

R_b y R_c están definidos como en la reivindicación 1,

con excepción del compuesto

40

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

45

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

(a) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,

50

(b) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,

(i) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetrahidrofuran-3-il-oxi)-quinazolina,

55

(j) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-il-oxi)-quinazolina,

(k) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-(tetrahidropiran-4-iloxi)-quinazolina,

60

(l) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,

65

(m) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-3-il)metoxi]-quinazolina,

ES 2 326 617 T3

(p) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

(t) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)-metoxi]-quinazolina,

sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

4. El siguiente compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1:

(i) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,

sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

5. El siguiente compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1:

(i) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,

sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

6. Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

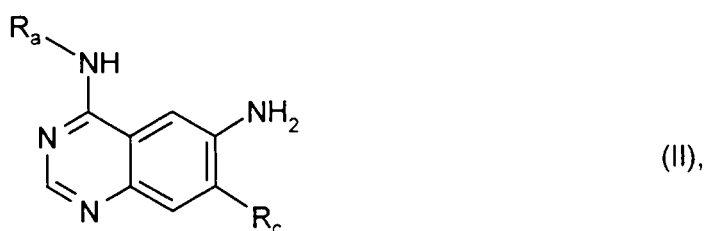
7. Medicamento que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 6, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

8. Uso de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento que es adecuado para el tratamiento de tumores benignos o malignos, para la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmones, así como para el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal y de los conductos biliares y la vesícula biliar.

9. Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque, por vía no química, un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6 se incorpora en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

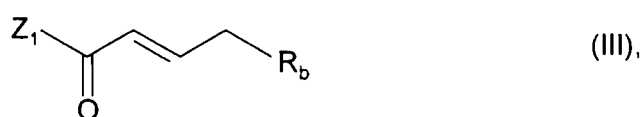
10. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que

R_a y R_c están definidos como en las reivindicaciones 1 a 5, con un compuesto de la fórmula general



en la que

R_b está definido como en las reivindicaciones 1 a 5 y

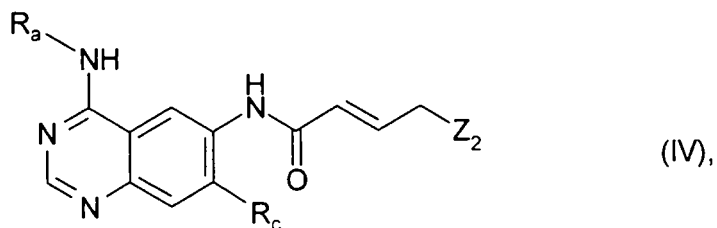
ES 2 326 617 T3

Z₁ representa un grupo lábil o un grupo hidroxilo, o

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

5

10



15

en la que

R_a y R_c están definidos como en las reivindicaciones 1 a 5, y

20

Z₂ representa un grupo lábil, con un compuesto de la fórmula general



25

en la que

R_b está definido como en las reivindicaciones 1 a 5 y,

30

en caso necesario, un radical protector utilizado en las reacciones precedentemente descritas se separa de nuevo, y/o

en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se separa en sus estereoisómeros, y/o

35

un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se transforma en sus sales, en particular para la administración farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles.

40

45

50

55

60

65