



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 582**

51 Int. Cl.:

C07D 239/94 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01973653 .7**

96 Fecha de presentación : **17.08.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1309568**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2003**

54

Título: **Compuestos [(quinazolin-4-il)piperazin-4-il]tiocarboxamida como inhibidores de la fosforilación de un receptor de PDGF.**

30

Prioridad: **18.08.2000 US 226121 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.06.2011

73

Titular/es: **Millennium Pharmaceuticals, Inc.**
256 East Grand Avenue
South San Francisco, Ca 94080, US
Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.

72

Inventor/es: **Pandey, Anjali;**
Scarborough, Robert, M.;
Matsuno, Kenji;
Ichimura, Michio;
Nomoto, Yugi;
Ide, Shinichi;
Tsukida, Eiji;
Irie, Junko y
Oda, Shoji

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 582 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

Compuestos [(quinazolin-4-il)piperazin-4-il]tiocarboxamida como inhibidores de la fosforilación de un receptor de PDGF.

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno y sus sales farmacéuticamente aceptables que tienen acción inhibitoria sobre la fosforilación de quinasas, que inhibe la actividad de tales quinasas. La invención también está relacionada con un procedimiento para inhibir quinasas y tratar estados de enfermedad en un mamífero por inhibición de la fosforilación de quinasas.

Técnica antecedente

- 10 Se sabe que el PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) actúa como un factor agravante de enfermedades proliferativas de células tales como arterioesclerosis, reobstrucción vascular después de angioplastia coronaria percutánea y operaciones de bypass, cáncer, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, psoriasis y reumatismo articular.[Cell, 46, 155-169 (1986); Science, 253, 1129-1132 (1991); Nipón Rinsho (Japanese J. of Clinical Medicine), 50, 3038-3045 (1992); Nephrol. Dial Transplant, 10, 787-795 (1995); Kidney International, 43 (Supl. 39), 86-89 (1993); Journal of Rheumatology, 21, 1507-1511 (1994); Scandinavian Journal of Immunology, 27, 285-294 (1988), etc.].

- 20 En cuanto a derivados de quinazolina que son útiles como fármacos, la N,N-dimetil-4-(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)-1-piperazincarboxamida se describe como broncodilatador en la patente sudafricana n°. 67 06512 (1968). Los derivados de dimetoxiquinazolina se describen como inhibidores de la fosforilación de receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) en la solicitud de patente japonesa no examinada publicada n°. 208911/93 y documento WO 96/09294. Se describen derivados de quinolina que tienen actividad agonista de receptor de benzodiazepina en Pharmacology Biochemistry and Behaviour, 53, 87-97 (1996) y European Journal of Medicinal Chemistry, 31, 417-425 (1996), y se describen derivados de quinolina que son útiles como agentes antiparasitarios en Indian Journal of Chemistry, 26B, 550-555 (1987).

- 25 Entre los inhibidores de fosforilación del receptor de PDGF conocidos hasta ahora figuran compuestos bisonocíclicos y bicíclicos de arilo y heteroarilo (WO 92/20642), derivados de quinoxalina [Cancer Research, 54, 6106 (1994)], derivados de pirimidina (solicitud de patente japonesa no examinada publicada n°. 87834/94) y derivados de dimetoxiquinolina [Abstracts of the 16th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan (Kanazawa) (1996), 2. p. 275, 29(C2) 15-2]. La publicación de patente europea n°. 08827/7 describe inhibidores de PDGFR.

Presentación de la invención

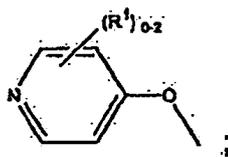
- 35 Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen acción inhibitoria sobre la fosforilación de quinasas, que inhibe la actividad de las quinasas. En particular, una inhibición importante de quinasa de acuerdo con la invención es la del receptor de tirosinaquinasas, incluidos el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), Flt3, CSF-1R, receptor del factor de crecimiento epidérmico (BGRF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y otros. Otra clase de inhibición de quinasa de acuerdo con la invención son las tirosinaquinasas no receptoras de acción inhibitoria, incluidas src y ab1 y similares. Una tercera clase de inhibición de quinasa de acuerdo con la invención es la acción inhibitoria hacia serinas/treonina
- 40 quinasas, incluidas quinasas tales como MAPK, MEK y quinasas dependientes de ciclina (las CDK) que median la proliferación celular, AKT y CDK tales que median la supervivencia celular y NIK que regulan respuestas inflamatorias. La inhibición de tales quinasas se puede usar para tratar enfermedades que implican supervivencia, proliferación y migración de células, incluidas enfermedad cardiovascular tal como arterioesclerosis y reobstrucción vascular, cáncer, glomeruloesclerosis, enfermedades fibróticas e inflamación, así como tratamiento general de
- 45 enfermedades proliferativas de células.

- En una realización preferente, la presente invención proporciona compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que inhiben o impiden la fosforilación de al menos un receptor de PDGF por al menos una tirosinaquinasa. Tal inhibición de la quinasa de receptor de PDGF puede impedir un crecimiento celular anormal y el desplazamiento celular, por lo que tales compuestos son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades proliferativas celulares tales como arterioesclerosis, reobstrucción vascular, cáncer y glomeruloesclerosis.

- La presente invención se refiere a compuestos de piperaziniourea. Tales compuestos preferidos son compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno representados por la fórmula I (g) que se presenta seguidamente, en la que

R es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por:

- (a) fenilo, que está sustituido independientemente con 0-2 sustituyentes R^1 ,
 (b) naftilo, que está sustituido independientemente con 0-2 sustituyentes R^1 y
 5 (c) un sistema anular heterocíclico monocíclico o condensado bicíclico que tiene de 5 a 10 átomos de anillo, en el que 1-4 átomos de anillo del sistema anular se seleccionan entre el grupo constituido por N, O y S, pudiendo estar sustituido el sistema anular con 0-2 sustituyentes R^1 , y
 (d)



R^1 es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por:

- 10 halo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquil C_{0-4} cicloalquilo C_{3-8} , $-CN$, $-NO_2$, $-(CH_2)_mNR^2R^3$, $SO_2NR^2R^3$, SO_2R^2 , CF_3 , OR^2 , y un sistema heterocíclico aromático de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, pudiendo estar reemplazados 1-4 átomos de hidrógeno del sistema heterocíclico aromático independientemente con un miembro seleccionado entre el grupo constituido por halo, alquilo C_{1-4} , $-CN$, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquil C_{0-4} cicloalquilo C_{3-8} y $-NO_2$,

- 15 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por

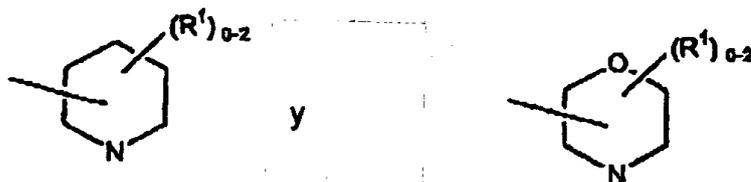
- H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquil C_{0-4} cicloalquilo C_{3-8} , alquil C_{0-4} fenilo, alquil C_{0-4} naftilo, alquil C_{0-4} indolilo y alquil C_{0-4} isoquinolinilo, pudiendo estar reemplazados 1-4 átomos de hidrógeno de los átomos de anillo de los restos de fenilo, naftilo, indolilo e isoquinolinilo independientemente con un miembro seleccionado entre el grupo constituido por halo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquil C_{0-4} cicloalquilo C_{3-8} , $-CN$ y $-NO_2$.

20

m es un número entero de 0-2,

n es 2 o 3,

R^5 es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por



- 25 y todas las sales, hidratos y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables

- Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) incluyen sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácido, sales metálicas, sales amónicas, sales orgánicas de adición de aminas, sales de adición de aminoácidos, etc. Son ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) sales de adición de ácidos inorgánicos tales como cloruro, sulfato y fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como las sales acetato, maleato, fumarato, tartrato, citrato y metanosulfonato. Son ejemplos de sales metálicas farmacéuticamente aceptables sales de metales alcalinos tales como sales sódicas, sales potásicas, sales de metales alcalinotérreos tales como las sales magnésicas y las cálcicas, sales de aluminio y sales de zinc. Son ejemplos de sales amónicas farmacéuticamente aceptables las sales de amonio y las de tetrametilamonio. Entre los ejemplos de sales orgánicas de adición de amina farmacéuticamente aceptables figuran las sales de amina heterocíclica tales como las sales de morfolina y piperidina. Son ejemplos de sales de adición de aminoácido farmacéuticamente aceptables las sales con lisina, glicina y fenilalanina. El alcance de la presente invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier materia considerada aquí que no está dentro de las reivindicaciones se aporta sólo a efectos informativos.

35

Descripción detallada de la invención

Definiciones

De acuerdo con la presente invención y tal como se usan aquí, los siguientes términos se definen con los significados siguientes, a no ser que explícitamente se indique lo contrario,

- 5 El término "alquenilo" se refiere a un radical alifático insaturado trivalente de cadena lineal o cadena ramificada. El término "alquinilo" (o "alquiniilo") se refiere a un radical alifático de cadena lineal o ramificada que incluye al menos dos átomos de carbono unidos por un triple enlace. Si no se especifica un número de carbonos, alquenilo y también alquinilo se refieren a radicales que tienen 2-12 átomos de carbono.
- 10 El término "alquilo" se refiere a grupos alifáticos saturados, incluidos los de cadena lineal, cadena ramificada y grupos cíclicos, que tienen el número de átomos de carbono especificado y, si no se especifica el número, que tienen hasta 12 átomos de carbono. El término "cicloalquilo" tal como se usa aquí se refiere a un anillo mono-, bi- o tricíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono y, preferiblemente, de 3 a 7 átomos de carbono.
- 15 Tal como se usan aquí, los términos "estructura de anillo carbocíclico" y "estructura de anillo carbocíclico C₃₋₈ mono-, bi- o tricíclico" o similares significan, cada uno de ellos, estructuras anulares estables que tienen sólo átomos de carbono como átomos de anillo, siendo la estructura anular un miembro sustituido o no sustituido seleccionado entre el grupo constituido por: un anillo monocíclico estable que es un anillo aromático ("arilo") que tienen seis átomos en el anillo; un anillo monocíclico no aromático estable que tiene de 3 a 7 átomos de anillo en el anillo; una estructura anular bicíclica estable que tiene un total de 7 a 12 átomos en los dos anillos, seleccionándose la estructura anular bicíclica entre el grupo constituido por estructuras anulares en las que ambos anillos son aromáticos, estructuras anulares en las que uno de los anillos es aromático y estructuras anulares en las que ambos anillos son no aromáticos; y una estructura anular tricíclica estable que tiene un total de 10 a 16 átomos en los tres anillos, seleccionándose la estructura anular tricíclica entre el grupo constituido por: estructuras anulares en las que tres de los anillos son aromáticos, estructuras anulares en las que dos de los anillos son aromáticos y estructuras anulares en las que tres de los anillos son no aromáticos. En cada caso, los anillos no aromáticos, cuando están presentes en la estructura anular monocíclica, bicíclica o tricíclica pueden estar, independientemente, saturados, parcialmente saturados o totalmente saturados. Entre los ejemplos de tales estructuras de anillo carbocíclico figuran, no limitativamente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo o tetrahidronaftilo (tetralina). Además, las estructuras anulares descritas aquí pueden unirse a uno o varios grupos salientes mediante cualquier átomo de carbono dando por resultado una estructura estable. El término "sustituido" cuando se usa junto con estructuras anulares carbocíclicas significa que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono de anillo de las estructuras anulares descritas aquí pueden estar sustituidos con uno o varios de los sustituyentes indicados para esa estructura si tal(es) sustitución(es) diera(n) por resultado un compuesto estable.
- 25
- 30
- 35 El término "arilo" que está incluido en el término "estructura anular carbocíclica" se refiere a un anillo aromático no sustituido o sustituido, sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilamino inferior, hidroxilo, halógeno, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, carboxaldehído, carboxilo, carboalcoxi y carboxamida, incluidos, pero no limitativamente, grupos arilo carbocíclico, arilo heterocíclico y biarilo, y similares, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos. Entre los grupos arilo preferidos figuran fenilo, halofenilo, alquilfenilo inferior, naftilo, bifenilo, fenantrenilo y naftacenilo.
- 40
- El término "arilalquilo" que está incluido en el término "arilo carbocíclico" se refiere a uno, dos o tres grupos arilo que tienen el número de átomos de carbono designado anexo a un grupo alquilo que tiene el número de átomos de carbono designado. Entre los grupos arilalquilo adecuados figuran, no limitativamente, bencilo, picolilo, naftilmetilo, fenetilo, bencilhidrido, tritilo y similares, todos los cuales opcionalmente pueden estar sustituidos.
- 45
- 50 Tal como se usa aquí, el término "anillo heterocíclico" o "sistema anular heterocíclico" significa un miembro sustituido o no sustituido seleccionado entre el grupo constituido por un anillo monocíclico estable que tiene 5-7 miembros en el propio anillo y que tiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S; una estructura anular bicíclica estable que tiene un total de 7 a 12 átomos en los dos anillos, en la que al menos uno de los dos anillos tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, incluidas estructuras anulares bicíclicas en las que cualquiera de los anillos heterocíclicos monocíclicos estables descritos está condensado a un anillo hexano o de benceno; y una estructura heterocíclica tricíclica estable que tiene un total de 10 a 16 átomos en los tres anillos, en la que al menos uno de los tres anillos tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S. Cualesquier átomos de nitrógeno y azufre presentes en un anillo heterocíclico de tal estructura anular heterocíclica pueden estar oxidados. A no ser que se indique lo contrario, los términos "anillo heterocíclico" o "sistema anular heterocíclico" incluyen anillos aromáticos así como anillos no aromáticos que pueden ser saturados, parcialmente saturados o totalmente saturados. También, a no ser que se indique lo contrario, el término "sistema
- 55

anular heterocíclico” incluye estructuras anulares en las que todos los anillos contienen al menos un heteroátomo así como estructuras en las que menos de la totalidad de los anillos de la estructura contienen al menos un heteroátomo, por ejemplo, las estructuras anulares bicíclicas en las que un anillo es un anillo de benceno y uno de los anillos tiene uno o varios heteroátomos están incluidas en el término “sistemas anulares heterocíclicos”, así como estructuras anulares bicíclicas en las que cada uno de los dos anillos tiene al menos un heteroátomo. Además, las estructuras anulares descritas aquí pueden estar unidas a uno o varios grupos salientes mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono dando por resultado una estructura estable. Además, el término “sustituido” significa que uno o varios de los átomos de hidrógeno en un(os) átomo(s) de carbono de anillo o un(os) átomos de nitrógeno de cada uno de los anillos de las estructuras anulares descritas aquí puede(n) estar reemplazado(s) con uno o varios de los sustituyentes indicados si tales reemplazos dieran por resultado un compuesto estable. Los átomos de nitrógeno en una estructura anular pueden estar cuaternizados, pero estos compuestos se indican específicamente como “sal farmacéuticamente aceptable” o están incluidos en el término “una sal farmacéuticamente aceptable” para un compuesto particular. Cuando el número total de átomos de O y S en un anillo heterocíclico individual es mayor que 1, se prefiere que tal átomo no sea adyacente a otro igual. Preferiblemente, no hay más de 1 átomo de anillo O o S en el mismo anillo de una estructura anular heterocíclica.

Son ejemplos de sistemas anulares heterocíclicos monocíclicos y bicíclicos, en orden alfabético, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilo, carbozolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cloromenilo, cinocinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzoimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidro-isoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiínilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydro-quinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. Entre las estructuras anulares heterocíclicas preferidas figuran, no exclusivamente, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, indolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, oxazolinilo o isatinoilo. También figuran anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, las estructuras anulares heterocíclicas anteriores.

Tal como se usa aquí, el término “sistema anular heterocíclico aromático” tiene esencialmente el mismo significado que para sistemas anulares monocíclicos y bicíclicos, excepto que al menos un anillo del sistema anular es un anillo heterocíclico aromático o que el anillo bicíclico tiene un anillo heterocíclico aromático o no aromático condensado a una estructura anular carbocíclica aromática.

Los términos “halo” o “halógeno” tal como se usan aquí se refieren a los sustituyentes Cl, Br, F o I. El término “haloalquilo” y similar se refiere a radicales de carbono alifáticos que tienen como mínimo un átomo de hidrógeno reemplazado por un átomo de Cl, Br, F o I, incluidas mezclas de diferentes átomos de halógeno. Tioalquilo incluye trifluorometilo y similares como radicales diferentes, por ejemplo.

El término “metileno” se refiere a $-CH_2-$. El término “Bu” se refiere a butilo o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$; el término “Ph” se refiere a fenilo; el término “Me” se refiere a metilo o $-CH_3$; el término “Et” se refiere a etilo o $-CH_2CH_3$; el término “Bu(t)” o “t-Bu” se refiere a t-butilo o $-C(CH_3)_3$.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” incluye sales de compuestos derivados de la combinación de un compuesto y un ácido orgánico o inorgánico. Estos compuestos son útiles en forma de base libre y de sal. En la práctica, el uso de la forma de sal iguala al uso de la forma de base; ambas sales de adición de ácido y de adición de base están dentro del alcance de la presente invención.

“Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que no son indeseable desde el punto de vista biológico u otro, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

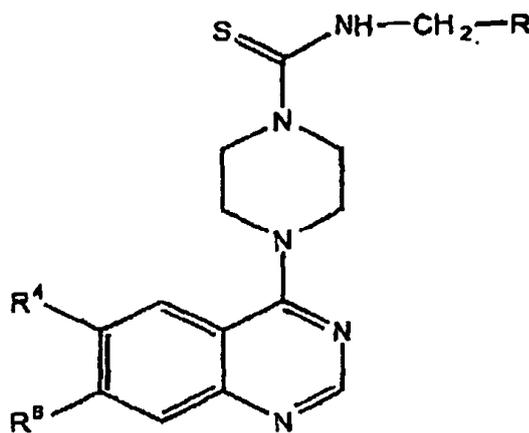
Entre las "sales de adición de base farmacéuticamente aceptables" figuran las derivadas de bases inorgánicas tales como las de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Son particularmente preferidas las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Entre las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables figuran sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas incluidas las aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperizina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas poliamina y similares. Son bases orgánicas no tóxicas particularmente preferidas isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

"Propiedad biológica" significa, a los fines de la presente invención, una función o actividad in vivo efectora o antigénica que es realizada por un compuesto de esta invención que a menudo se pone de manifiesto por ensayos in vitro. Entre las funciones efectoras están incluidas la unión de receptor o ligando, cualquier actividad enzimática o actividad moduladora enzimática, cualquier actividad de unión de vehículo, cualquier actividad hormonal, cualquier actividad en la promoción o inhibición de la adherencia de células a una matriz extracelular o moléculas superficiales de cualquier papel estructural. Las funciones antigénicas incluyen la posesión de un epitopo o sitio antigénico que es capaz de reaccionar con anticuerpos enfrentados a él.

En los compuestos de esta invención, los átomos de carbono unidos a cuatro sustituyentes no idénticos son asimétricos. Consecuentemente, los compuestos pueden existir como diastereoisómeros, enantiómeros y mezclas de ellos. La síntesis descrita aquí puede emplear racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida o intermedios. Los productos diastereómeros resultantes de tales síntesis se pueden separar por métodos cromatográficos o de cristalización, o por otros métodos conocidos en la técnica. Análogamente, las mezclas de productos enantiómeros se pueden separar usando las mismas técnicas o por otros métodos conocidos en la técnica. Cada uno de los átomos de carbono asimétricos, cuando están presentes en los compuestos de esta invención, puede estar en una de dos configuraciones (R o S) y ambas están dentro del alcance de la presente invención.

Realizaciones preferentes

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos tiourea que contienen nitrógeno incluidos en la siguiente fórmula I:

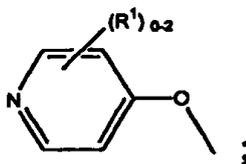


30 en la que

R es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por

- (a) fenilo que está sustituido independientemente con 0-2 sustituyentes R^1 ,
- (b) naftilo que está sustituido independientemente con 0-2 sustituyentes R^1 ,
- 35 (c) un sistema anular heterocíclico monocíclico o bicíclico condensado que tiene de 5 a 10 átomos de anillo, seleccionándose 1-4 átomos de anillo del sistema anular entre el grupo constituido por N, O y S, pudiendo estar sustituido el sistema anular con 0-2 sustituyentes R^1 , y

(d)



R^1 es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por

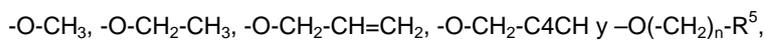
- 5 halo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquil C_{0-4} cicloalquilo C_{3-8} , $-CN$, $-NO_2$, $-(CH_2)_mNR^2R^3$, $SO_2NR^2R^3$, SO_2R^2 , CF_3 , OR^2 y un sistema heterocíclico aromático de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, pudiendo estar reemplazados 1-4 átomos de hidrógeno del sistema heterocíclico aromático independientemente con un miembro seleccionado entre el grupo constituido por halo, alquilo C_{1-4} , $-CN$, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquil C_{0-4} cicloalquilo C_{3-8} y $-NO_2$,

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por

- 10 H, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquil C_{0-4} cicloalquilo C_{3-8} , alquil C_{0-4} fenilo, alquil C_{0-4} naftilo, alquil C_{0-4} indolilo y alquil C_{0-4} isoquinolinilo, pudiendo estar reemplazados 1-4 átomos de hidrógeno de los átomos de anillo de los restos de fenilo, naftilo, indolilo e isoquinolinilo independientemente con un miembro seleccionado entre el grupo constituido por halo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquil C_{0-4} cicloalquilo C_{3-8} , $-CN$ y $-NO_2$.

- 15 m es un número entero de 0-2,

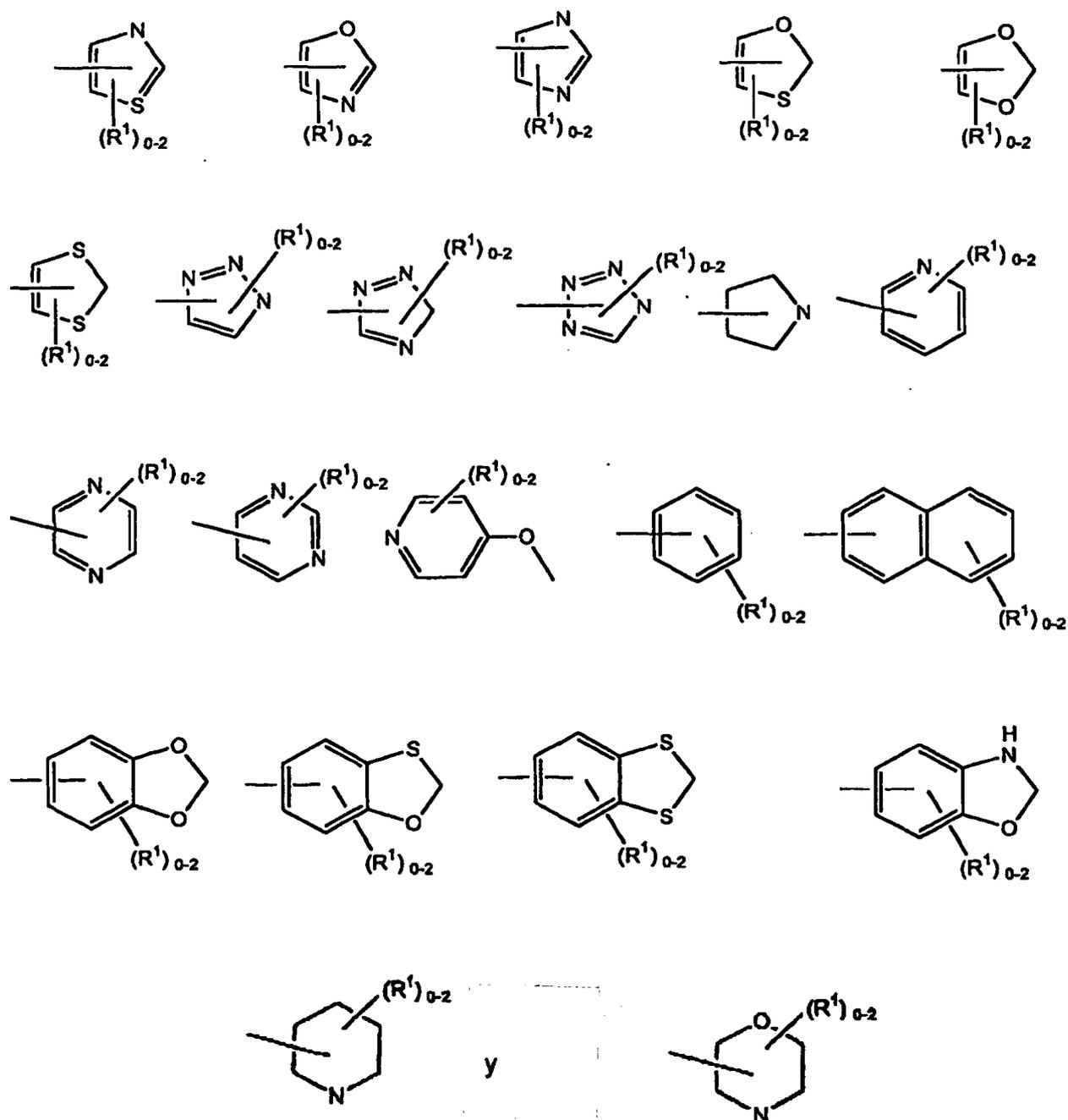
R^4 y R^6 son, cada uno independientemente, un miembro seleccionado entre el grupo constituido por:



n es 2 o 3,

R^5 es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por

- 20 $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2-CH_3$, $-NH_2$, $-N(-CH_3)_2$, $-NH(-CH_2\text{-fenilo})$, $-NH(-\text{fenilo})$, $-CN$



y todas las sales, hidratos y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

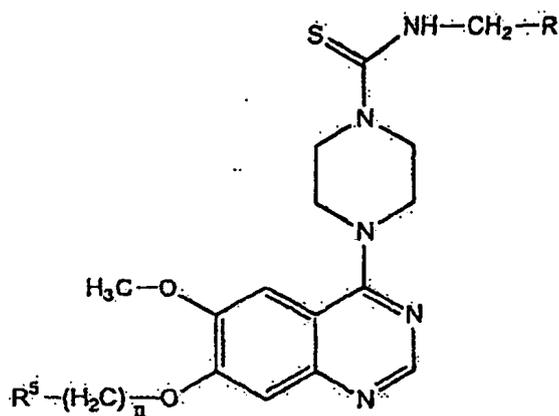
- 5 Son compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la fórmula anterior aquellos en los que R^1 es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por CN, -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -O-butilo, -O-t-butilo, -O-isoamilo, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi, 4-indoliloxi, 5-indoliloxi, 5-isoquinoliloxi, e isómeros de posición y homólogos de los mismos, y todas las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

- 10 También son compuestos particularmente preferidos compuestos tales en los que R^6 y R^4 son diferentes y uno de R^6 y R^4 es $-O-CH_3$, y todas las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

- 15 Entre las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) figuran sales de adición de ácido y sales metálicas farmacéuticamente aceptables, sales amónicas, sales de amina orgánica, sales de adición de aminoácido farmacéuticamente aceptables, etc. Son ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) sales de adición de ácido inorgánico tales como hidrocloreuro, sulfato y fosfato, y sales de adición de ácido orgánico tales como las sales acetato, maleato, fumarato, tartrato, citrato y metanosulfonato. Son ejemplos de sales metálicas farmacéuticamente aceptables sales de metales

5 alcalinos tales como las de sodio y las de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las de magnesio y las de calcio, sales de aluminio y sales de zinc. Son ejemplos de sales amónicas farmacéuticamente aceptables las sales de amonio y las de tetrametilamonio. Entre los ejemplos de sales de adición de amina orgánica farmacéuticamente aceptables figuran las sales de amina heterocíclica tales como las sales de morfolina y las de piperidina. Son ejemplos de sales de adición de aminoácido farmacéuticamente aceptables las sales con lisina, glicina y fenilalanina.

La presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la siguiente fórmula (I)g

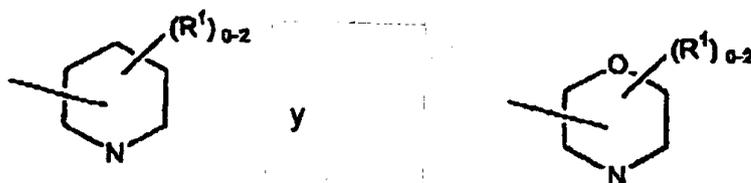


Fórmula I(g)

en la que

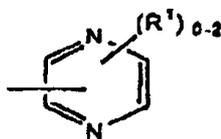
10 R y n representan lo descrito antes para la fórmula I,

R⁵ es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por



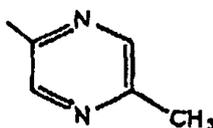
y todas las sales, hidratos y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

15 Otra realización preferente de la invención es un grupo de compuestos de la reivindicación 1 en los que R tiene la fórmula



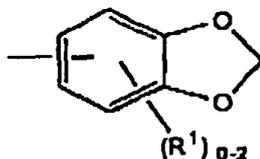
y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Más preferiblemente R tiene la fórmula siguiente:



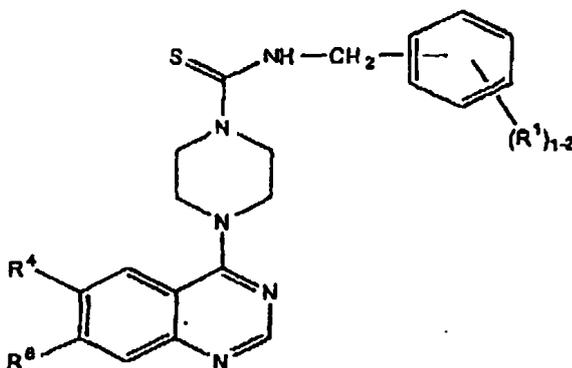
y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferente de la invención R tiene la fórmula siguiente:



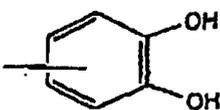
y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

5 Otra realización preferente de la invención es un grupo de compuestos en los que R tiene la fórmula siguiente:



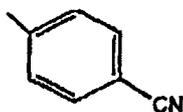
y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Otra realización preferente de la invención es un grupo de compuestos en los que R tiene la fórmula siguiente:



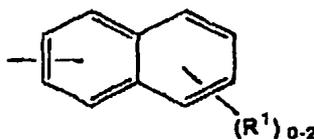
10 y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

También son preferentes los compuestos en los que R tiene la fórmula siguiente:



y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Otra realización preferente de la invención es un grupo de compuestos en los que R tiene la fórmula siguiente:

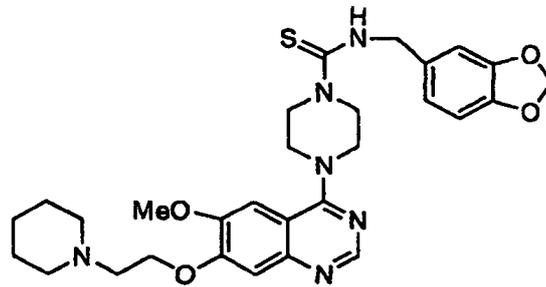


15

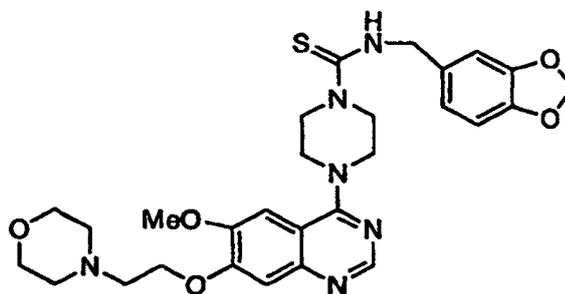
y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Otra realización preferente de la invención es un grupo de compuestos de fórmula I que tienen las fórmulas siguientes:

[(2H-benzo[d]1,3-dioxolan-5-ilmetil)amino]{4-[6-metoksi-7-(2-piperidiletoksi)quinazolin-4-il]piperazinil}metan-1-tiona

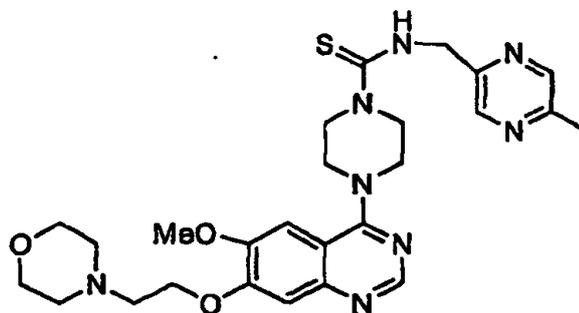


[(2H-benzo[d]1,3-dioxolan-5-ilmetil)amino]{4-[6-metoksi-7-(2-morfolin-4-iletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}metan-1-tiona

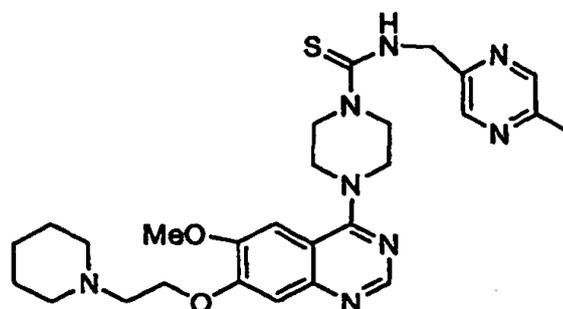


5

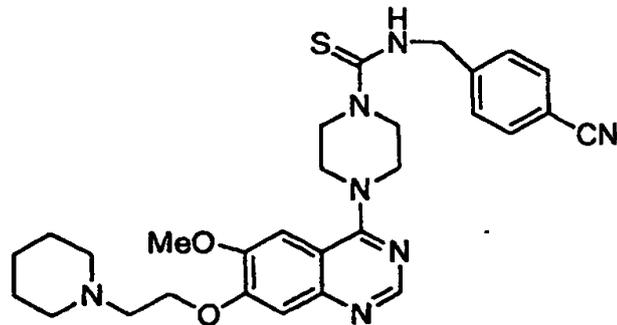
{4-[6-metoksi-7-(2-morfolin-4-iletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}{[(5-metilpirazin-2-il)metil]amino}metan-1-tiona



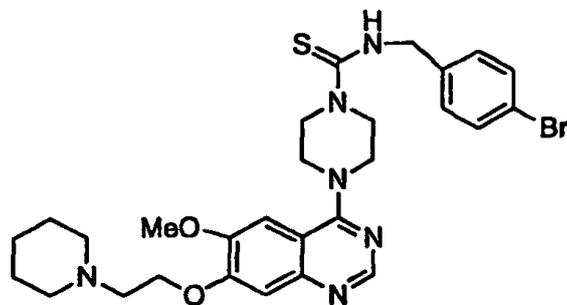
{4-[6-metoksi-7-(2-piperidiletoksi)quinazolin-4-il]piperazinil}{[(5-metilpirazin-2-il)metil]amino}metan-1-tiona



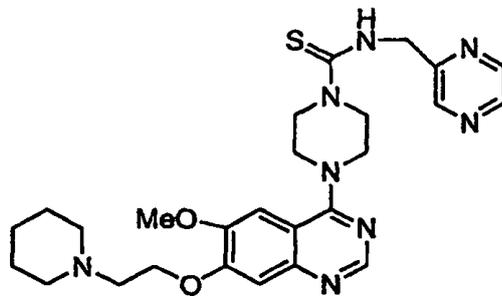
4-[[[4-[6-metoxi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil]tioxometil]amino]metil]bencenocarbonitrilo



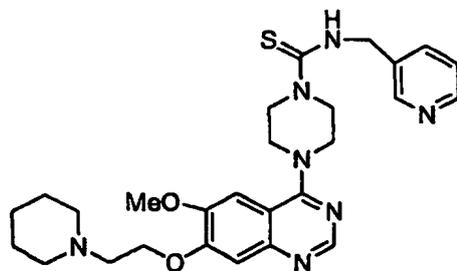
[[4-(4-bromofenil)metil]amino]{4-(6-metoxi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil)metan-1-tiona



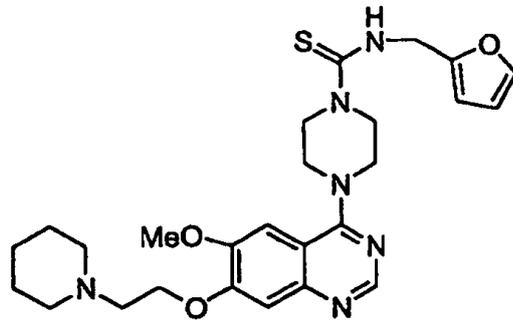
5 4-[6-metoxi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil[(pirazin-2-ilmetil)amino]metan-1-tiona



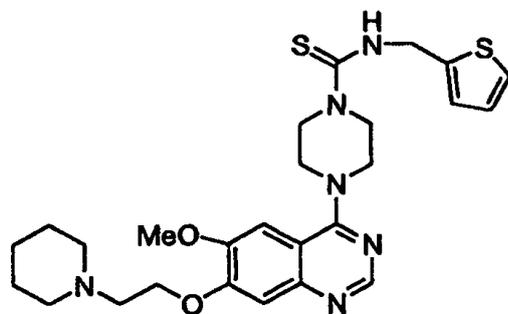
{4-[6-metoxi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}[(3-piridilmetil)amino]metan-1-tiona



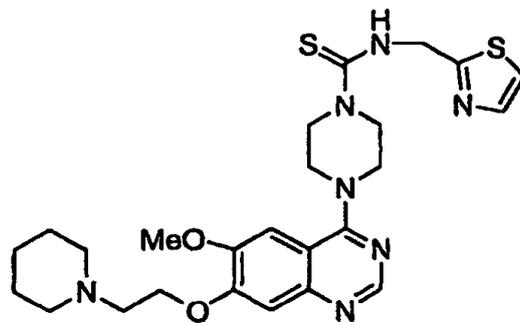
[(2-furilmetil)amino]{4-[6-metoksi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}metan-1-tiona



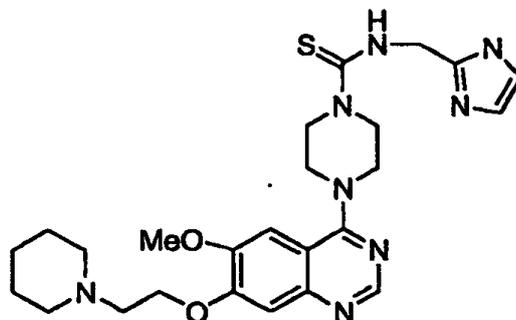
{4-[6-metoksi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}[(2-tienilmetil)amino]metan-1-tiona



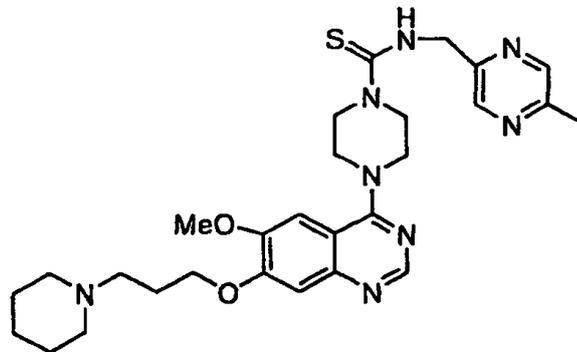
5 {4-[6-metoksi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]-metan-1-tiona



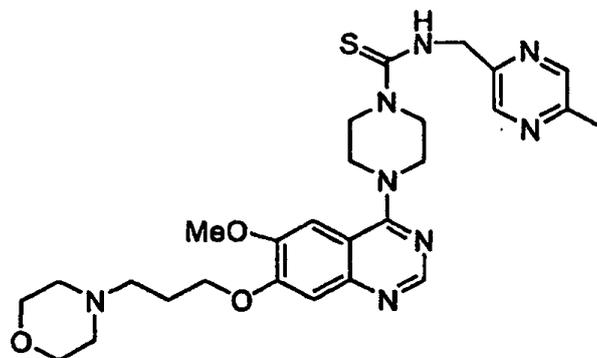
(imidazol-2-ilmetil)amino]{4-[6-metoksi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil} metan-1-tiona



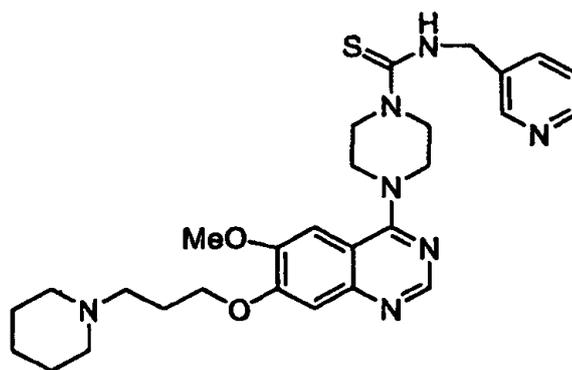
{4-[6-metoxi-7-(3-piperidilpropoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}{[(5-metilpirazin-2-il)metil]-amino}metan-1-tiona



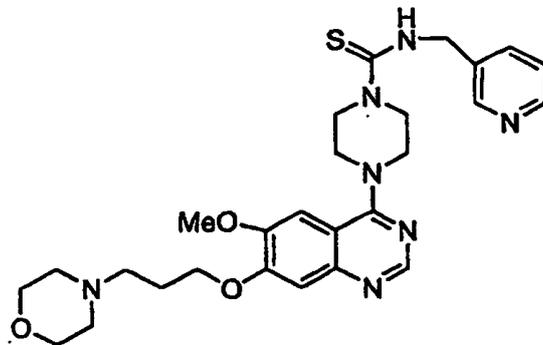
{4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}{[(5-metilpirazin-2-il)metil]amino}metan-1-tiona



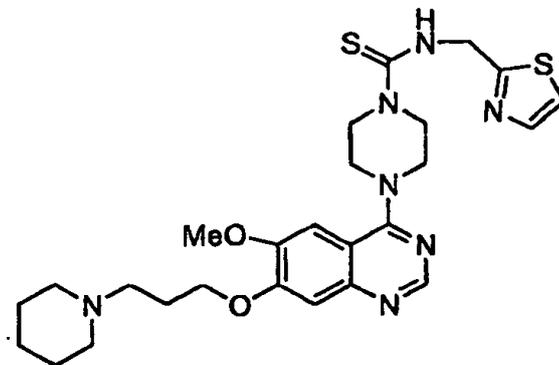
5 {4-[6-metoxi-7-(3-piperidilpropoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}{[(3-piridilmetil)amino]-metan-1-tiona



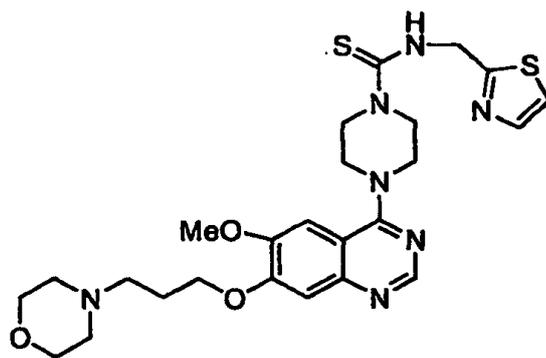
(4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il)propoxi]quinazolin-4-il]piperazinil)[(3-piridilmetil)amino]metan-1-tiona



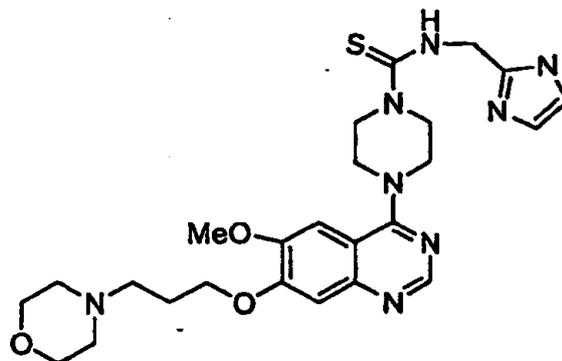
{4-[6-metoxi-7-(3-piperidilpropoxi)quinazolin-4-il]piperazinil)[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]metan-1-tiona



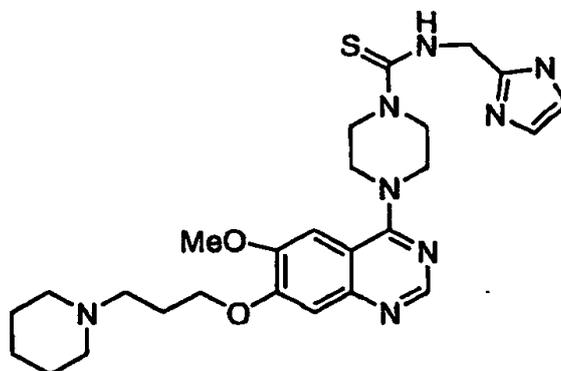
5 (4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il)propoxi]quinazolin-4-il]piperazinil)[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]metan-1-tiona



[(imidazol-2-ilmetil)amino]{4-[6-metoksi-7-(3-morfolin-4-ilpropoksi)quinazolin-4-il]piperazinil}metan-1-tiona

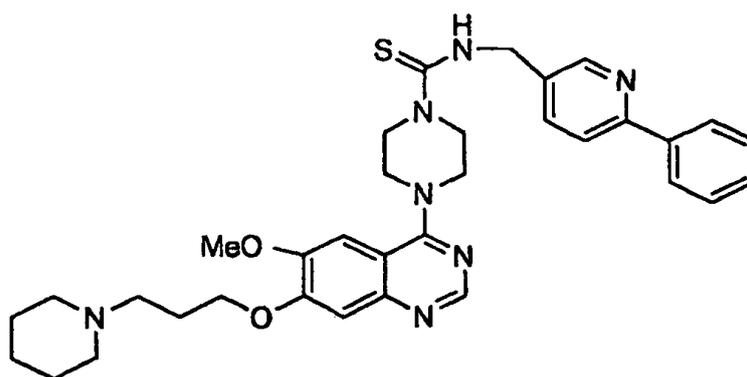


[(imidazol-2-ilmetil)amino]{4-[6-metoksi-7-(3-piperidilpropoksi)quinazolin-4-il]piperazinil}metan-1-tiona

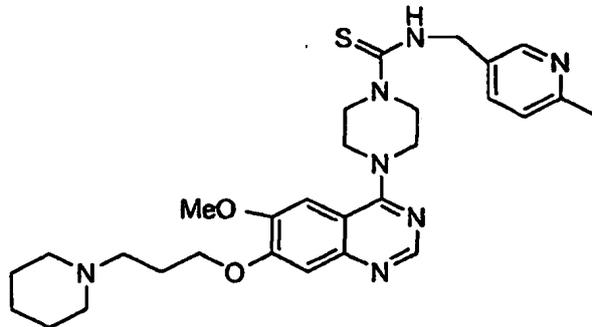


5

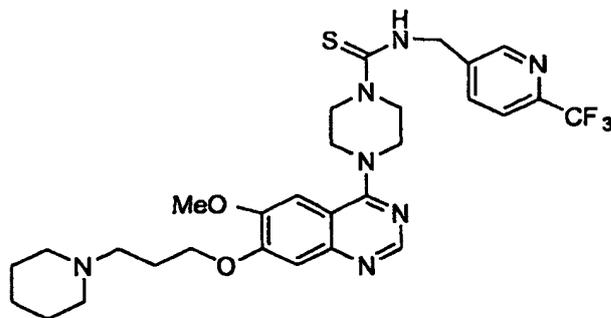
(4-[6-metoksi-7-(3-piperidilpropoksi)quinazolin-4-il]piperazinil){[(6-fenil(3-piridil))metil]amino}metan-1-tiona



(4-[6-metoxi-7-(3-piperidilpropoxi)quinazolin-4-il]piperazinil){[(6-metil(3-piridil))metil]amino}metan-1-tiona

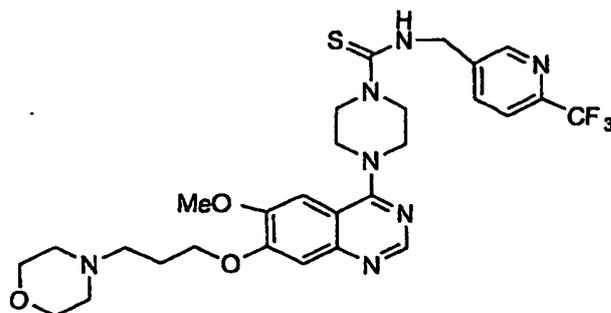


{4-[6-metoxi-7-(3-piperidilpropoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}{[(6-trifluorometil)(3-piridil)]metil}amino}metan-1-tiona

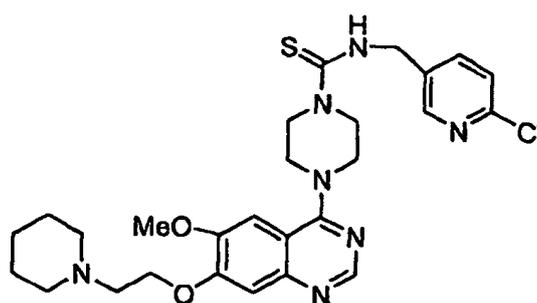


5

{- [6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il)propoxi]quinazolin-4-il]piperazinil}{[(6-trifluorometil)(3-piridil)]metil}amino}metan-1-tiona

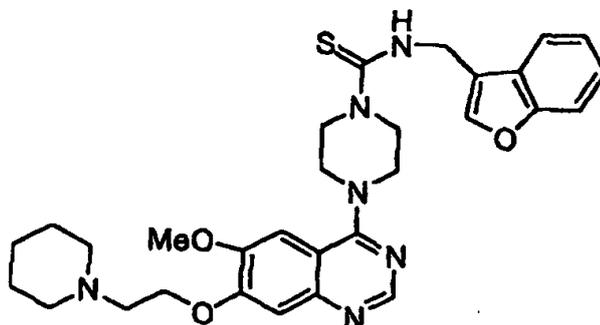


[[6-cloro(3-piridil)]metil]amino}{4-[6-metoxi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}metan-1-tiona

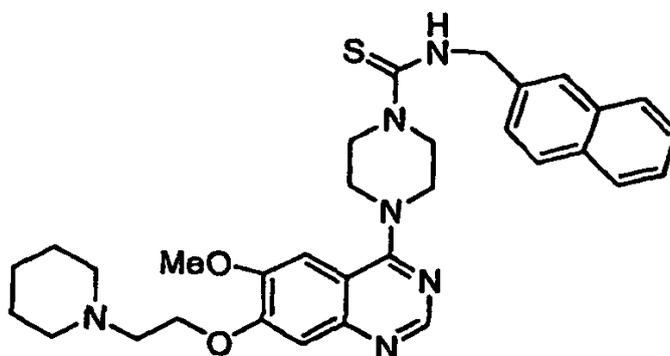


10

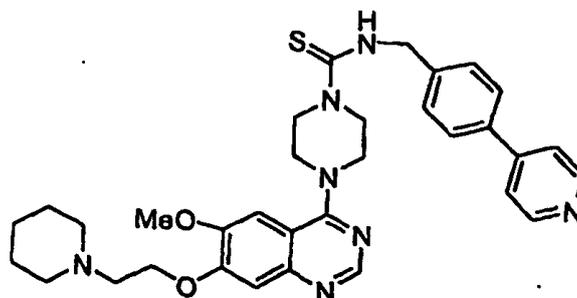
[(benzo[b]furan-3-ilmetil)amino]{4-(6-metoxi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}metan-1-tiona



{4-[6-metoxi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}{(2-naftilmetil)aminometan-1-tiona



5 {4-[6-metoxi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}{[(4-(4-piridil)fenil)metil]-amino}metan-1-tiona



y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

10 Los compuestos se pueden preparar usando métodos y procedimientos como los descritos en general en el documento WO 98/14431, publicado el 12 de septiembre de 1998. Los materiales de partida se pueden hacer u obtener como se describe también en ese documento. Cuando es necesario, se pueden usar grupos salientes tales como halógeno, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilo inferior sulfoniloxi, arilsulfoniloxi, etc., excepto para el punto de reacción, a lo que sigue la desprotección. Son grupos protectores de amino adecuados los descritos, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, por T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1981) etc., tales como etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, acetilo y bencilo. Los grupos protectores se pueden introducir y eliminar de acuerdo con métodos convencionales usados en química orgánica de síntesis [por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, por T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1981)].

15 En tales procedimientos, si los grupos definidos cambian en las condiciones del método de trabajo o no son apropiados para realizar el procedimiento, se puede obtener el compuesto deseado usando los métodos para introducir y eliminar grupos protectores que se usan convencionalmente en química orgánica de síntesis [por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, por T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1981)], etc. La conversión de los grupos funcionales contenidos en los sustituyentes se puede realizar por métodos conocidos [por ejemplo, R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989)] además de los procedimientos antes

20

descritos, y algunos de los compuestos activos de fórmula I se pueden utilizar como intermedios para sintetizar después nuevos derivados de acuerdo con la fórmula I.

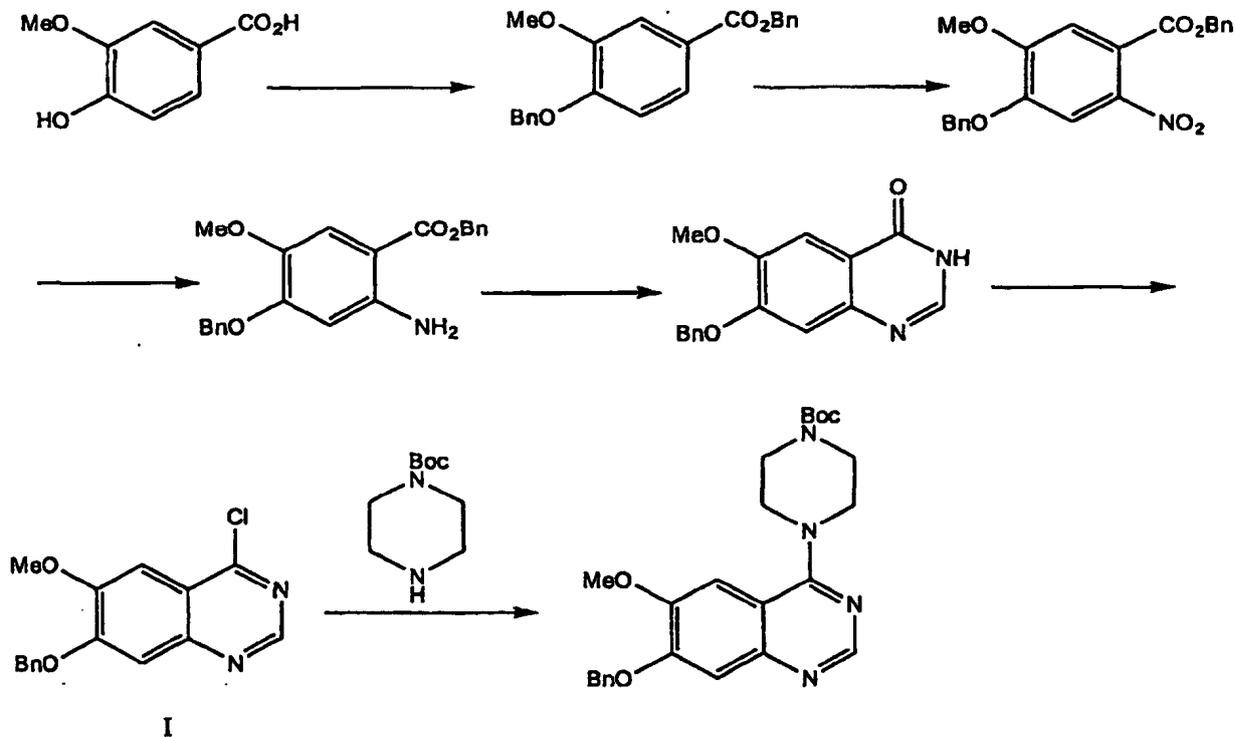
5 Los intermedios y los compuestos deseados en los procedimientos descritos antes se pueden aislar y purificar por métodos de purificación convencionalmente usados en la química orgánica de síntesis, por ejemplo, neutralización, filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización y varias clases de cromatografía. Los intermedios se pueden someter a la reacción subsiguiente sin purificación.

Puede haber tautómeros para algunos compuestos de fórmula I y la presente invención cubre todos los posibles isómeros, incluidos tautómeros y sus mezclas. Cuando los carbonos quirales conducen en sí a dos diferentes enantiómeros, se contemplan ambos enantiómeros así como los procedimientos para separar los dos enantiómeros.

10 En el caso en que se desee una sal de un compuesto de fórmula I y se produzca el compuesto en forma de la sal deseada, se puede someter como tal a purificación. En el caso en que se produzca un compuesto de fórmula I en estado libre y se desee su sal, se disuelve o se pone en suspensión el compuesto de fórmula I en un disolvente orgánico adecuado y seguidamente se añade un ácido o una base para formar una sal.

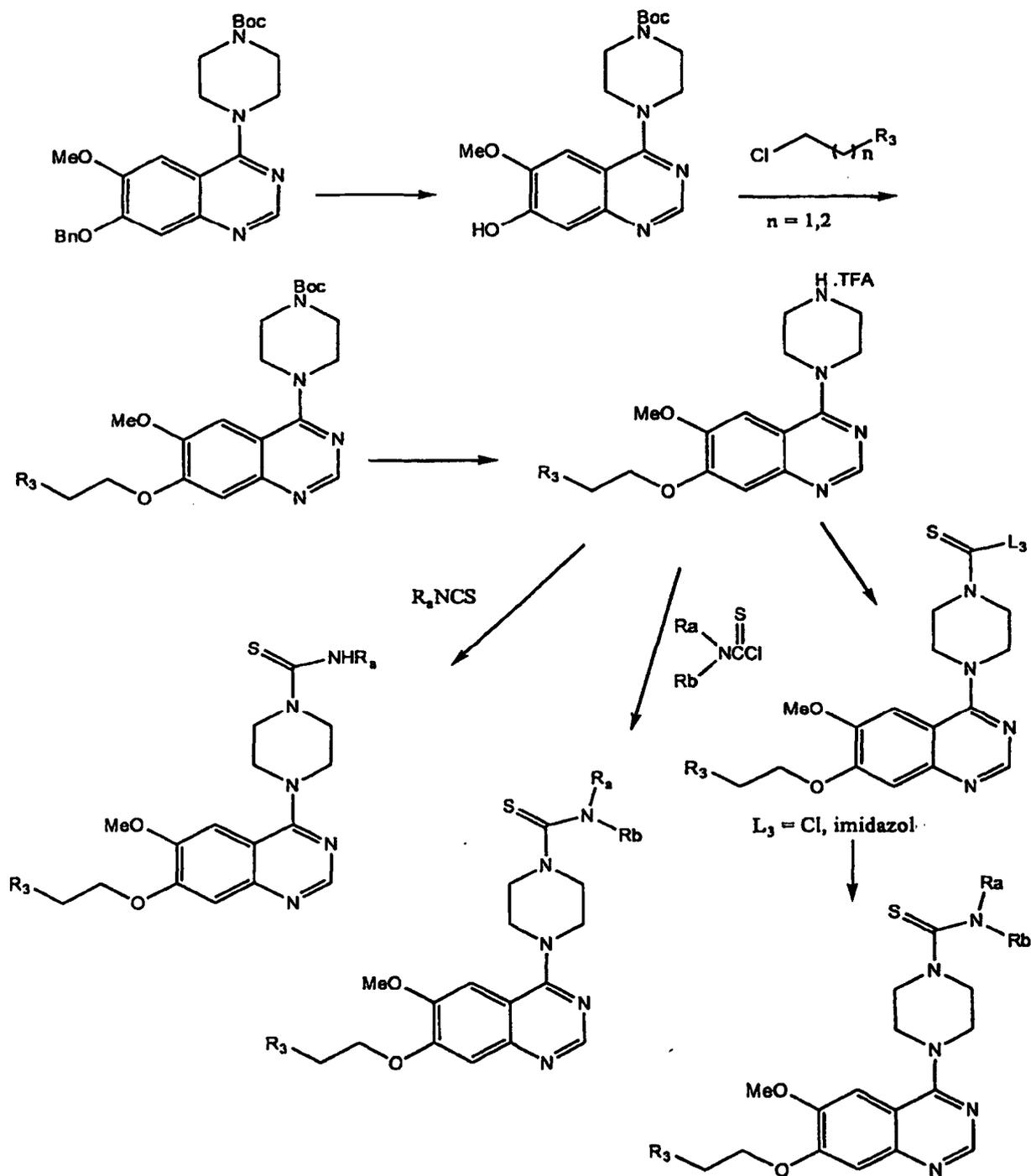
15 Los siguientes Esquemas de reacción no limitativos I y II ilustran realizaciones preferentes de la invención respecto a la síntesis de compuestos de acuerdo con la invención.

Esquema I



Esta síntesis de un compuesto 4-[6-metoxi-7-(fenilmetoxi)quinazolin-4-il]-piperazincarboxilato de t-butilo proporciona un intermedio que se puede utilizar en la síntesis de varios compuestos (el esquema se puede adaptar para producir isómeros bicíclicos de posición) como se ha descrito antes para la fórmula I. El ácido vainílico se bencila y seguidamente se nitra con ácido nítrico a aproximadamente 100°C. La funcionalidad nitro se reduce con un agente reductor tal como cloruro de estaño, o similar, a lo que sigue ciclación con una base tal como formamida a elevada temperatura, preferiblemente en el intervalo de 100 a 200°C para que resulte quinazolina. La síntesis de 4-Cl-quinazolina se realiza tratando quinazolina con reactivos halogenantes tales como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y oxiclورو de fósforo en presencia de un disolvente tal como tolueno o tetracloruro de carbono. Este intermedio se produce tratando la 4-Cl-quinazolina con Boc-piperazina en un disolvente apropiado tal como isopropanol, acetonitrilo o THF a temperatura ambiente o a reflujo durante 1-6 h en presencia de trietilamina o piridina como base.

Esquema 2



Este Esquema 2 ilustrado proporciona la síntesis de varios intermedios tiourea sustituida a partir del intermedio obtenido en el Esquema 1 o por otros procedimientos. El intermedio del Esquema 1 (o su isómero de posición bicíclico) se desbencila en condiciones de hidrogenación y seguidamente se alquila con varios haluros de alquilo sustituido. La desprotección del grupo Boc se realiza con ácido trifluoroacético y seguidamente se trata con varios isotiocianatos para obtener los compuestos tiourea finales. En los casos en los que no haya tioisotiocianatos adecuados comercialmente disponibles, el intermedio piperazina se puede tratar con tiosfogeno para obtener el intermedio cloruro de tiocarbamoilo, a lo que sigue la reacción con diversas anilinas o bencilaminas sustituidas o heteroarilaminas. El intermedio piperazina también se puede tratar con tiocarbonildiimidazol para obtener un intermedio tioacilimidazol que se puede tratar con diversas anilinas o bencilaminas o heteroarilaminas para obtener

las deseadas tioureas. Si el compuesto tiourea tiene un grupo terminal NH₂ (o uno o varios de los átomos de hidrógeno en este grupo amino está(n) reemplazado(s) por un sustituyente desplazable), este compuesto puede utilizarse como un compuesto intermedio con el que producir un compuesto tiourea terminado con un grupo -NH-CH₂-fenil-R¹. Alternativamente, si se desea un grupo R¹ diferente en el grupo fenilo, se puede desplazar un grupo saliente reemplazable en la posición para después del acoplamiento para obtener el sustituyente particular R¹ como se describe en la fórmula I dada antes.

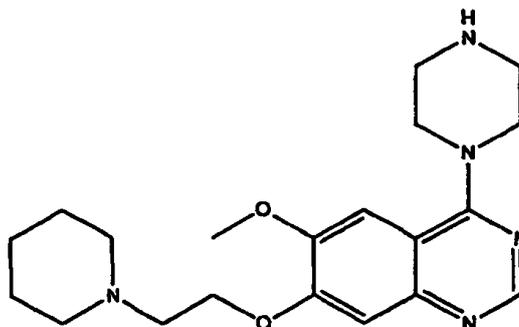
Tales procedimientos para producir los compuestos reivindicados son meramente ilustrativos de un aspecto preferente de la invención. Un experto en la técnica de cualificación normal identificará otros procedimientos y adaptaciones a la vista de estos esquemas y las estructuras de los compuestos de acuerdo con la invención. Tales procedimientos han de considerarse incluidos en el alcance de la invención.

Asimismo, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en forma de aductos con agua (hidratos) o diversos disolventes, que también están dentro del alcance de la presente invención.

Se presentan los siguientes ejemplos no limitativos para una mejor ilustración de la invención.

Ejemplo 1

Síntesis del intermedio 6-metoxi-7-(2-piperidiletoksi)-4-piperazinilquinazolina



Etapa A: A la solución en DMF (300 ml) del ácido vainílico (25 g, 149 mmol) se añadió K₂CO₃ (102,7 g, 744 mmol), BnBr (44,2 g, 372 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción, se añadió EtOAc y la solución se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice dio 55 g (96%) del producto intermedio. EM (ES) 349 (M+H)⁺.

Etapa B: A la solución en CH₂Cl₂ (100 ml) de material protegido con bencilo de la Etapa A (20 g, 57,4 mmol) a -10°C se añadió lentamente ácido acético (100 ml). A esta solución fría se añadió lentamente HNO₃ conc. (25,8 ml, 574,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, manteniéndose seguidamente a reflujo a 100°C durante la noche. Después se vertió la mezcla de reacción sobre hielo, el producto se sometió a extracción con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. Se eliminó el disolvente en vacío, obteniéndose el producto intermedio deseado como un sólido amarillo (21,8 g, 96,5%). EM (ES) 416 (M+Na).

Etapa C: A la solución en EtOAc (100 ml) del material nitro de la Etapa B (10,9 g, 27,7 mmol) se añadió SnCl₂•H₂O (18,7 g, 83,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se lavó con solución de NaHCO₃ al 10% y se sometió a extracción con EtOAc. Se secaron y evaporaron las capas orgánicas, obteniéndose el producto amino intermedio como un sólido pardo (9,5 g, 95). EM (ES) 364 (M+H).

Etapa D: El producto amino (3 g, 8,3 mmol) de la Etapa C se disolvió en formamida (20 ml) y a esta solución se añadió formiato amónico (781 mg, 12,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 4 h. Durante este período se consumió todo el material de partida por HPLC; después de enfriar la mezcla de reacción se vertió en agua, obteniéndose un material cremoso: Se recogió por filtración el precipitado, que es el intermedio deseado, 7-benciloxi-6-metoxi-4-quinazolinona ciclada (1,9, 81%). EM (EE) 283 (M+H).

Etapa E: Se calentó a reflujo durante 4 h una mezcla de la 7-benciloxi-6-metoxi-4-quinazolinona (1 g, 3,5 mmol, de la Etapa D), cloruro de tionilo (5 ml) y DMF (5 gotas). Después de enfriar se eliminó por evaporación el exceso de cloruro de tionilo y el residuo se separó por evaporación azeotrópica con tolueno, obteniéndose el intermedio 4-cloro-6-metoxi-7-benciloxiquinazolina como un sólido amarillo (652 mg, 62%). EM (ES) 301 (M+H).

Etapa F: A la solución de 4-cloro-6-metoxi-7-benciloxiquinazolina (1,8 g, 6 mmol) en THF (20 ml) se añadió Boc-piperazina (2,2 g, 12 mmol) y seguidamente DIEA (4,2 ml, 24 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante la

noche a 50°C. Se evaporó el disolvente, el residuo se disolvió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Se secó la capa de EtOAc, se filtró y se evaporó, obteniéndose el intermedio 4-[6-metoxi-7-fenilmetoxi]quinazolin-4-il]piperazincarboxilato de t-butilo como un sólido blanco (2,2 g, 81%). EM (ES) 451 (M+H).

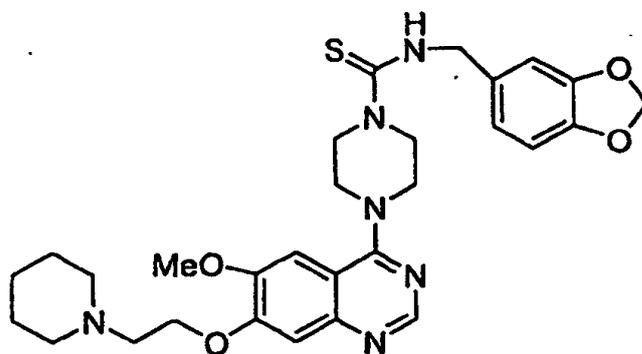
5 Etapa G: El compuesto benciloxi de la Etapa F (500 mg, 1,1 mmol) se disolvió en EtOH (5 ml), se añadió a esta solución Pd(OH)₂/C (50 mg) y la mezcla se puso en un hidrogenador de Parr a una presión de H₂ de 0,34 MPa durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se lavó con EtOH, luego se evaporó el disolvente, obteniéndose el material intermedio desbencilado (400 mg, 98%). EM (ES) 361 (M+H).

10 Etapa H: A la solución de 4-[7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-il]piperazincarboxilato de t-butilo (1,8 g, 5 mmol), Cs₂CO₃ (3,3 g, 10 mmol) en DMF (10 ml) se añadió tosilato de 1-cloroetilo (1,8 g, 10 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el residuo en bruto se purificó por RP-HPLC, obteniéndose el intermedio 4-[6-metoxi-7-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-il]piperazincarboxilato de t-butilo como el producto deseado (850 mg, 40%). EM (ES) 423 (M+H).

15 Etapa I: A la solución en DMF (10 ml) del material de partida (450 mg, 1,2 mmol) de la Etapa H se añadió piperazina (1,2 g, 12 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. Se evaporó el disolvente y el residuo en bruto se purificó por RP-HPLC cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa), obteniéndose 4-[6-metoxi-7-(2-piperidiletotoxi)quinazolin-4-il]piperazincarboxilato de t-butilo como el compuesto deseado (310 mg, 55%). EM (ES) 472 (M+H).

20 Etapa H: Al 4-[6-metoxi-7-(2-piperidiletotoxi)quinazolin-4-il]piperazincarboxilato de t-butilo de la Etapa I (111 mg, 0,3 mmol) se añadió HCl 4 N/dioxano (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el disolvente y se destiló varias veces el azeótropo con pentano, obteniéndose el material deboc, esto es, el material sin el grupo protector Boc.

Síntesis de [2H-benzo[d]1,3-dioxolan-5-ilmetil]amino}{4-[6-metoxi-7-(2-piperidiletotoxi)-quinazolin-4-il]piperazinil}-metan-1-tiona

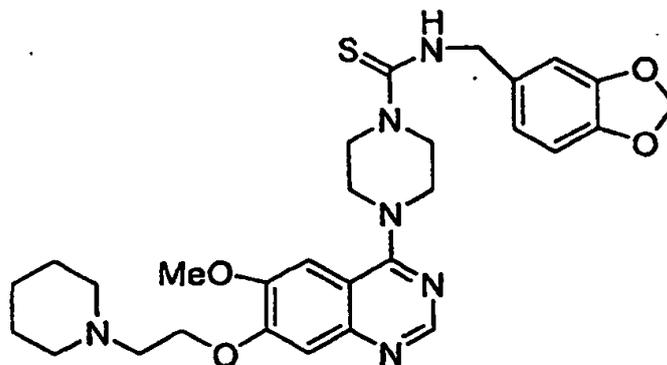


25 A la solución en CH₂Cl₂ (40 ml) de tiosgeno (2,51 g, 21,8 mmol) a -10°C se añadió a gotas a lo largo de 10 min una solución de piperonilamina (3,3 g, 21,8 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). A esta suspensión se añadió a gotas a lo largo de 10 min Et₃N (7,6 ml, 52,16 mmol) y la solución resultante se agitó a 0°C durante 3 h. A esta solución se añadió luego 6-metoxi-7-(2-piperidiletotoxi)-4-piperazinilquinazolina (5 g, 18,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4-5 h. El material insoluble se eliminó por filtración y al filtrado se añadió EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con agua, se secó, se filtró y se evaporó, obteniéndose el producto deseado como un sólido pardo (82%) EM (ES) 565 (m+H).

30

Ejemplo 2

{4-[6-metoxi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}{[(5-metilpirazin-2-il)metil]-amino}metan-1-tiona



5 Se sintetizó el intermedio 6-metoxi-7-(2-piperidiletoxi)-4-piperazinilquinazolina como se ha descrito antes en el
Ejemplo 1, Etapa H. A la solución de tiosfogeno (0,083 ml, 1,09 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a -10°C se añadió a gotas
solución en CH₂Cl₂ (4 ml) de 6-metoxi-7-(2-piperidiletoxi)-4-piperazinilquinazolina (0,274 g, 1 mmol) y Et₃N (0,348 ml,
2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, se evaporó el disolvente y el residuo se redisolvió en
DMF (2ml); a esta solución se añadió solución de 2-aminometil-5-metilpirazina (0,115 ml, 1 mmol) en DMF (2 ml). La
10 solución se calentó a 70°C durante 3 h, se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en EtOAc. La capa de EtOAc
se lavó con agua, se secó, se filtró y se evaporó, obteniéndose el producto deseado, {4-[6-metoxi-7-(2-
piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}{[(5-metilpirazin-2-il)metil]amino}metan-1-tiona, como un sólido blancuzco
(0,250 g, 60%). EM (ES) 537 (M+H).

Las actividades farmacológicas de los compuestos de la presente invención se obtienen siguiendo los
procedimientos de ejemplos de ensayo siguientes, por ejemplo.

15 Tipo 1 de ensayo biológico

*Efecto inhibitor de compuestos en la autofosforilación del receptor β del factor de crecimiento derivado de plaquetas-
PDGF*

(1) Ensayo de fosforilación de HR5

20 La línea de células HR5 es una línea de células CHO tratadas por ingeniería para hiperexpresar β-PDGFR humano,
línea de células asequible de la ATCC. El nivel de expresión de β-PDGFR en células HR5 es de aproximadamente 5
x 10⁵ receptores por célula. Para el ensayo de fosforilación de acuerdo con la invención, se hicieron crecer a
confluencia las células HR5 en placas de microtitulación de 96 pocillos en condiciones de cultivo de tejido estándar, a
lo que siguió suero-estarcación durante 16 h. Se incubaron células quiescentes a 37°C sin o con concentraciones
25 crecientes del compuesto del título (0,01-30 uM) durante 30 min y seguidamente se añadió PDGF BB 8 nM durante
10 min. Las células se lisaron en Tris 100 mM, pH 7,5, NaCl 750 mM, 0,5% de Triton X-100, pirofosfato sódico 10
mM, NaF 50 mM, 10 ug/ml de aprotina, 10 ug/ml de leupeptina, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM, vanadato sódico
1 mM y el lisado se clarificó por centrifugación a 15.000 x g durante 5 min. Los lisados clarificados se pasaron a una
segunda placa de microtitulación en la que los pocillos fueron revestidos previamente con 500 ng/pocillo de 1B5B11
30 anti-β PDGFR mAb y luego se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente. Después de lavar tres veces con
tampón de unión (0,3% de gelatina, Hepes 25 mM de pH 7,5, NaCl 100 mM, 0,01% de Tween-20), se añadieron 250
ng/ml de anticuerpo antifosfotirosina policlonal de conejo (Transduction Laboratory) y las placas se incubaron a 37°C
durante 60 minutos. Posteriormente cada pocillo se lavó tres veces con tampón de unión y se incubó con 1 ug/ml de
anticuerpo de caballo anticonejo conjugado a peroxidasa de rábano (Boehringer Mannheim) a 37°C durante 60 min.
Se lavaron los pocillos antes de añadir ABTS (Sigma) y la velocidad de formación del sustrato se controló a 650 nm.
35 Los resultados del ensayo se dan como CI₅₀ (expresado como la concentración de un compuesto de acuerdo con la
invención que inhibe en 50% la forforilación del receptor de PDGF) en comparación con células de control que no
están expuestas a un compuesto de acuerdo con la invención.

Los ejemplos de tales resultados de ensayo, CI₅₀, en el ensayo de HR5 para los compuestos de acuerdo con la
invención figuran más adelante en la Tabla 1.

(2) Endayo de fosforilación de MG63

5 La línea de células MG63 es una línea de células tumorales de osteosarcoma humana asequible de ATCC. Este ensayo es para medir la fosforilación de β -PDGFR endógeno en células MG63. Las condiciones de ensayo son las mismas que las descritas para la célula HR5, excepto que la estimulación de PDGFR se realiza en presencia o ausencia de plasma humano al 45%. Los resultados del ensayo de MG63 se dan como CI_{50} (expresado como la concentración de un compuesto de acuerdo con la invención que inhibe en 50% la forforilación del receptor de PDGF) en comparación con células de control que no están expuestas a un compuesto de acuerdo con la invención.

Los ejemplos de tales resultados de ensayo, CI_{50} , en el ensayo de MG63 para los compuestos de acuerdo con la invención figuran en la siguiente Tabla 1.

10 Los resultados del ensayo para los Ejemplos 1 y 2 de compuesto se dan en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto del Ejemplo	Pasma humano/MG63 CI_{50} (μ M)	HR5 CI_{50} (μ M)
Ejemplo 1	0,129	0,05
Ejemplo 2	0,047	0,02

Tipo 2 de ensayo biológico

Inhibición del crecimiento frente a células de músculo liso

15 Se aislan de una aorta de cerdo células de músculo liso vascular por explantación y se usaron para el ensayo. Las células se ponen en los pocillos de una placa de 96 pocillos (8000 células/pocillo) y se cultivaron durante cuatro días en medio de Eagle modificado por Dulbeccois (DMEM, Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) que contenía 10% de suero fetal bovino (FBS; Hyclone). Luego se cultivan nuevamente las células en DMEM que contenía 0,1% de FBS durante tres días y se sincronizan en la fase estacionaria del crecimiento celular.

20 A cada pocillo se añade DMEM que contiene 0,1% de FBS y una muestra de ensayo a una concentración variable, y el crecimiento de las células se realiza por PDGF-BB (Sigma, concentración final: 20 ng/ml). Después de cultivo durante 3 días se mide el crecimiento de las células usando un kit de ensayo de crecimiento de células (Boehringer Mannheim) de acuerdo con el método XTT [J. Immunol. Methods, 142, 257-265 (1991)] y se calcula la puntuación del crecimiento de las células con la ecuación siguiente.

$$\text{Puntuación del crecimiento de las células} = 100 \times \{1 - (M - PO) / (P100 - PO)\},$$

25 en la que P100 = absorbancia por el reactivo XTT cuando se estimula por PDGF-BB; PO = absorbancia por el reactivo XTT cuando no se estimula por PDGF-BB, y M = absorbancia por el reactivo XTT después de la adición de una muestra cuando se estimula por PDGF-BB.

Los resultados de ensayo se expresan como la concentración de un compuesto de ensayo que inhibe el crecimiento de la célula en 50% (CI_{50}).

30 Tipo 3 de ensayo biológico*Efecto inhibitor sobre la hipertrofia de la túnica íntima*

35 Se anestesian con pentobarbital sódico (50 mg/kg. (i.p.) ratas SD macho (peso 375-445 g, Charles River, estándar de oro) y luego se hace una incisión en el cuello de cada animal por la parte media, insertándose seguidamente retrocediendo un catéter con globo (2F, Edwards Laboratories) en la carótida externa izquierda. Después de haber repetido el tratamiento anterior 7 veces, se saca el catéter, se liga la carótida externa izquierda y se sutura la herida. Se pone un compuesto de ensayo en suspensión en una solución al 0,5% de Tween 80 en una solución acuosa de cloruro sódico a una concentración de 20 mg/ml en el caso de administración peritoneal y en una solución al 0,5% de metilcelulosa 400 a una concentración de 6 mg/ml en el caso de administración oral. La suspensión se administra una vez al día en el caso de administración intraperitoneal y una o dos veces al día en el caso de administración oral

40 durante un período de 15 días a partir del día anterior a la lesión con el balón. El día 14 tras la lesión con el balón, se sacrifica el animal y se extirpa su carótida izquierda. Se fijan los tejidos con formalina, se envuelven en parafina y se

cortan, a lo que sigue tinción con Elastica Wangeeson. Se mide con un analizador de imagen (Luzex F, NIRECO) la zona de la sección transversal de los tejidos vasculares (íntima y media) y se considera la relación de la superficie íntima/media (μM) como el grado de hipertrofia de la túnica íntima vascular.

5 De los resultados obtenidos resulta evidente cuándo la hipertrofia de la íntima vascular es inhibida significativamente por administración de los compuestos de la presente invención.

Tipo 4 de ensayo biológico

Evaluación del uso de un modelo de artritis coadyuvante de rata

10 Se destruyen células muertas de *Mycobacterium bacterium* (Difco Laboratories Inc.) en mortero de ágata y se ponen en suspensión en parafina líquida a una concentración final de 6,6 mg/ml, a lo que sigue la esterilización con vapor de agua a alta presión. Luego se inyectan subcutáneamente 100 ml de la suspensión en la almohadilla plantar de la parte trasera de la pata derecha de cada animal de los grupos de ratas Lewis hembra de 8 semanas (Charles River Japan) (6 animales/grupo) para inducir artritis coadyuvante. Se pone en suspensión un compuesto de ensayo en una solución al 0,5% de metilcelulosa a la concentración final de 3 mg/ml, y desde justo antes de la inducción de artritis, se administra oralmente la suspensión en una cantidad de 100 ml/100 g de peso corporal una vez al día, 5 días una semana. A un grupo de control se administra una solución al 0,0% de metilcelulosa. A un grupo normal no se da tratamiento coadyuvante o compuesto de ensayo. La administración del compuesto de ensayo se continúa hasta el día 18 después del tratamiento coadyuvante. El día 17 se hace el recuento del número de leucocitos en sangre periférica y el día 18 se recoge toda la sangre y seguidamente se hace la disección.

20 Se miden y evalúan el cambio de peso corporal con el paso del tiempo, el cambio de edema en la pata trasera con el paso del tiempo, el peso del bazo y el timo, el número de leucocitos en sangre periférica, el contenido de hidroxiprolina de la orina, el contenido de glucosaminoglicano de la orina, la concentración de SH en suero, la concentración de monóxido de nitrógeno en suero y la concentración de mucoproteína en suero. El volumen de cada una de las patas traseras se mide usando un dispositivo de medida de edema de las patas traseras de ratas (TK-101, Unicom). El recuento del número de leucocitos en sangre periférica se realiza usando un contador automático multicanal de células de sangre (Sysmex K-2000, Toa Iyo Denshi Co., Ltd.). El contenido de hidroxiprolina en la orina se mide de acuerdo con el procedimiento descrito por Ikeda y otros, Annual Report of Tokio Metroprolitan Research Laboratories P.H., 36, 277 (1985) y el contenido de glucosaminoglicano se mide de acuerdo con el método descrito por Moriyama y otros, Hinyo Kiyu, 40, 565 (1994) y Kolmpmakers y otros, Analytical Biochemistry 153, 80 (1986). La concentración de SH en suero se mide de acuerdo con el método de Miesel y otros, Inflammation, 17, 595 (1993) y la concentración de monóxido de nitrógeno se mide de acuerdo con el método de Tracey y otros, Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics, 272, 1011 (1995). La concentración de mucoproteína se mide usando un kit Aspro GP (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.). La inhibición porcentual para cada indicación se calcula de acuerdo con la ecuación siguiente:

$$\% \text{ de inhibición} = \left\{ \frac{\text{grupo de control} - \text{grupo de compuesto administrado}}{\text{grupo de control} - \text{grupo normal}} \right\} \times 100.$$

35 De los resultados obtenidos en tales ensayos es evidente cuándo el compuesto de acuerdo con la invención inhibe la presencia de artritis coadyuvante.

Tipo 5 de ensayo biológico

Actividad en un modelo de glomerulonefritis mesangial proliferativa

40 Se administra a ratas Wister-Kyoto macho (Charles River Japan, 160 g, 6 animales/grupo) anticuerpo monoclonal anti-rat Thy 1,1 OX-7 (Sedaren) en una cantidad de 1,0 mg/kg por inyección intravenosa a través de la vena de la cola. Se pone en suspensión un compuesto de ensayo en una suspensión al 0,5% de metilcelulosa y la suspensión resultante se administra a cada una de las ratas dos veces al día durante un período de 7 días que se inicia el día anterior a la administración de OX-7. El día 7 después de la administración de OX-7, cuando es prominente el crecimiento de células mesangiales y la hipertrofia de la matriz, se extirpa el riñón izquierdo de cada rata, se fija durante 6 horas en formalina al 20% tamponada y se envuelve en parafina, cortándose seguidamente en rodajas. Las piezas obtenidas se someten a tinción de tejido inmune usando anticuerpo PC10 (DAKO) frente a un antígeno intranuclear de células proliferativas. Después de tinción comparativa con solución de verde de metilo usando diaminobencidina como revelador del color, se encierran las piezas de parafina. Se observa la mitad de los glomérulos en una pieza de riñón y se calcula el número de las células de un glomérulo que son positivas al antígeno intranuclear de células proliferativas. El ensayo para el significado de diferencia es el ensayo de Wiklcoxon.

50 A la luz de tales resultados, es evidente cuándo los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan una actividad de alivio de la glomerulonefritis mesangial proliferativa.

Los compuestos de fórmula (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar como tales, pero usualmente se prefiere administrarlos en forma de composiciones farmacéuticas que se usan para seres humanos y animales.

5 Se prefiere emplear la vía de administración que es más eficaz para el tratamiento. Por ejemplo, la administración se hace oralmente o no oralmente por vía intrarrectal, intraoral, subcutánea, intramuscular o intravenosa.

Son ejemplos de las formas de administración cápsulas, comprimidos, gránulos, polvos, jarabes, emulsiones, supositorios e inyecciones.

10 Las composiciones líquidas tales como emulsiones y jarabes que son apropiadas para administración oral se pueden preparar usando agua, azúcares tales como sacarosa, sorbitol y fructosa, glicoles tales como polietilenglicol y propilenglicol, aceites tales como aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de soja, conservantes tales como benzoatos, agentes saboreadores tales como sabor de fresa y menta piperácea, etc.

15 Las cápsulas, los comprimidos, polvos y gránulos se pueden preparar usando excipientes tales como lactosa, glucosa, sacarosa y manitol, agentes desintegrantes tales como almidón y alginato sódico, lubricantes tales como estearato magnésico y talco, aglomerantes tales como poli(alcohol de vinilo), hidroxipropilcelulosa y gelatina, tensioactivos tales como ésteres de ácido graso, plastificantes tales como glicerina, etc.

Las composiciones adecuadas para administración no oral preferiblemente comprenden una preparación acuosa esterilizada que contiene un compuesto activo que es isotónico a la sangre del receptor. Por ejemplo, las inyecciones se preparan usando un vehículo que comprende una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de una solución salina y una solución de glucosa

20 Las composiciones para aplicación tópica se preparan disolviendo o poniendo en suspensión un compuesto activo en una o varias clases de disolventes tales como aceite mineral, vaselina y alcohol polihidroxílico, u otras bases usadas para fármacos tópicos.

Las composiciones para administración intestinal se preparan usando vehículos ordinarios tales como manteca de cacao, grasa hidrogenada y ácido carboxílico graso hidrogenado, y se presentan como supositorios.

25 Adicionalmente, las composiciones para administración no oral se pueden formular de manera que contengan una o varias clases de aditivos seleccionados entre glicoles, aceites, agentes saboreadores, conservantes (incluidos antioxidantes), excipientes, agentes desintegrantes, lubricantes, aglomerantes, tensioactivos y plastificantes que se usan para la preparación de composiciones para administración oral.

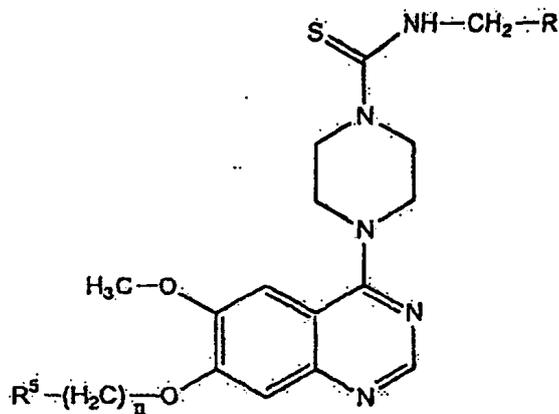
30 La dosis eficaz y el programa de administración para cada uno de los compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente eficaz variará dependiendo de la vía de administración, la edad y peso corporal del paciente y el tipo o gravedad de las enfermedades a tratar. Sin embargo, generalmente es apropiado administrar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en una dosis de 0,01-1000 mg/adulto/día, preferiblemente de 5-500 mg/adulto/día, en una o varias partes.

35 Todos los compuestos de la presente invención se pueden aplicar inmediatamente para el tratamiento de enfermedades de mamíferos dependientes de quinasa como inhibidores de quinasa, específicamente, aquellas que están relacionadas con la tirosinaquinasa. Son específicamente preferidos compuestos que tienen una CI_{50} dentro del intervalo de 10 nM-10 μ M. Son aún más preferidos compuestos que tienen un valor de CI_{50} dentro del intervalo de 10 μ M a 1 μ M. Los más preferidos son los compuestos que tienen un valor de CI_{50} que es menor que 1 μ M.

40 Se pueden seleccionar compuestos específicos de la presente invención que tienen una actividad para inhibir específicamente uno de los tres tipos de proteinaquinasa (por ejemplo, quinasa que fosforila tirosina, quinasa que fosforila tirosina y treonina, y quinasa que fosforil treonina). Entre las enfermedades dependientes de tirosinaquinasa figuran disfunción hiperproliferativa que está causada o mantenida por una actividad anormal de la tirosinaquinasa. Entre los ejemplos de ellas figuran psoriasis, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis, cáncer, aterosclerosis y anti-angiopoesis (por ejemplo, crecimiento tumoral y retinopatía diabética). El conocimiento actual de la relación entre
45 otras clases de quinasas y enfermedades específicas es insuficiente. Sin embargo, los compuestos que tienen una actividad inhibidora de PTK tienen un efecto de tratamiento útil. También se han valorado igualmente otras clases de quinasas. La quercetina, la genisteína y la estaurosporina, todas ellas inhibidores de PTK, inhiben muchas clases de proteinaquinasa además de la tirosinaquinasa. Sin embargo, debido a su falta de especificidad, su citotoxicidad es alta. Por tanto, se puede identificar usando un ensayo corriente para medir la citotoxicidad un inhibidor de PTK (o un
50 inhibidor de otras clases de quinasa) que sea capaz de ocasionar efectos secundarios indeseados a causa de la falta de selectividad.

REIVINDICACIONES

1, Un compuesto que tiene la fórmula I(g) siguiente:

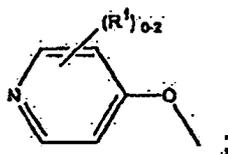


Fórmula I(g)

5 en la que

R es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por

- (a) fenilo que está sustituido independientemente con 0-2 sustituyentes R^1 ,
- (b) naftilo que está sustituido independientemente con 0-2 sustituyentes R^1 ,
- 10 (c) un sistema anular heterocíclico monocíclico o bicíclico condensado que tiene de 5 a 10 átomos de anillo, seleccionándose 1-4 átomos de anillo del sistema anular entre el grupo constituido por N, O y S, pudiendo estar sustituido el sistema anular con 0-2 sustituyentes R^1 , y
- (d)



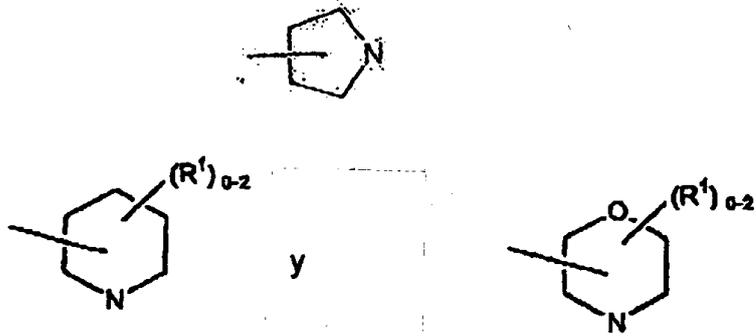
R^1 es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por

- 15 halo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquil C_{0-4} cicloalquilo C_{3-8} , -CN, -NO₂, -(CH₂)_mNR²R³, SO₂NR²R³, SO₂R², CF₃, OR², fenilo, naftilo y un sistema heterocíclico aromático de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, pudiendo estar reemplazados 1-4 átomos de hidrógeno del sistema heterocíclico aromático independientemente con un miembro seleccionado entre el grupo constituido por halo, alquilo C_{1-4} , -CN, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquil C_{0-4} cicloalquilo C_{3-8} y -NO₂,
- 20 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por
- H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquil C_{0-4} cicloalquilo C_{3-8} , alquil C_{0-4} fenilo, alquil C_{0-4} naftilo, alquil C_{0-4} indolilo y alquil C_{0-4} isoquinolinilo, pudiendo estar reemplazados 1-4 átomos de hidrógeno de los átomos de anillo de los restos de fenilo, naftilo, indolilo e isoquinolinilo independientemente con un miembro seleccionado entre el grupo constituido por halo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquil C_{0-4} cicloalquilo C_{3-8} , -CN y -NO₂.
- 25

m es un número entero de 0-2,

n es 2 o 3,

R⁵ es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por:



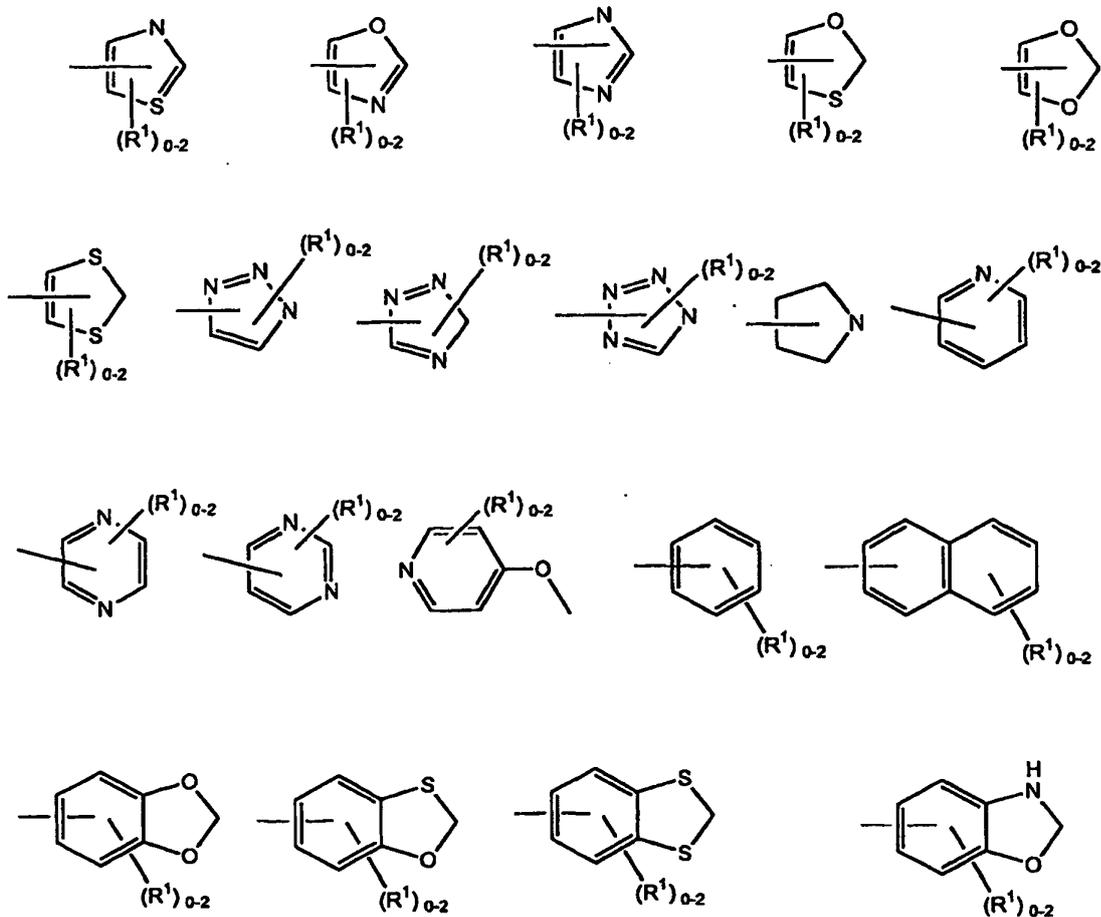
5

y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

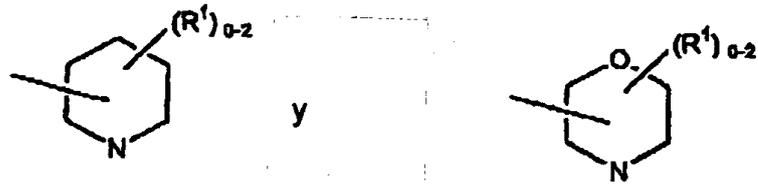
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por CN, -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -O-butilo, -O-t-butilo, -O-isoamilo, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi, 4-indoliloxi, 5-indoliloxi y 5-isoquinoliloxi, y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

10

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por

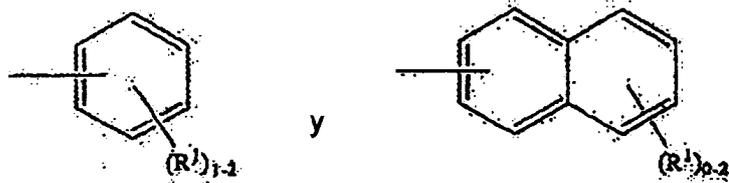


15



siendo R^1 lo definido en la reivindicación 1, y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

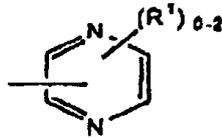
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por:



5

siendo R^1 lo definido en la reivindicación 1, y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

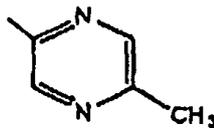
5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R tiene la fórmula:



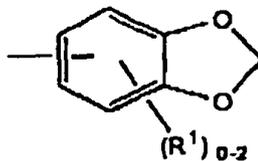
10

siendo R^1 lo definido en la reivindicación 1, y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de la reivindicación 4 en el que R tiene la fórmula:

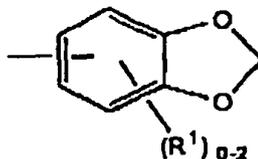


siendo R^1 lo definido en la reivindicación 1, y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.



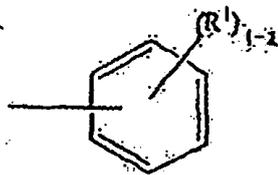
15

7. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R tiene la fórmula:



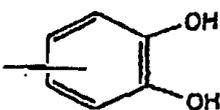
siendo R¹ lo definido en la reivindicación 1, y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R tiene la fórmula:



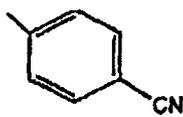
siendo R¹ lo definido en la reivindicación 1, y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

5 9. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R tiene la fórmula:



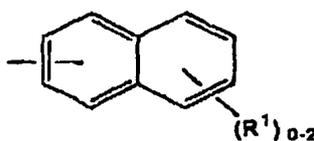
siendo R¹ lo definido en la reivindicación 1, y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

10. El compuesto de la reivindicación 4 en el que R tiene la fórmula:



10 y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

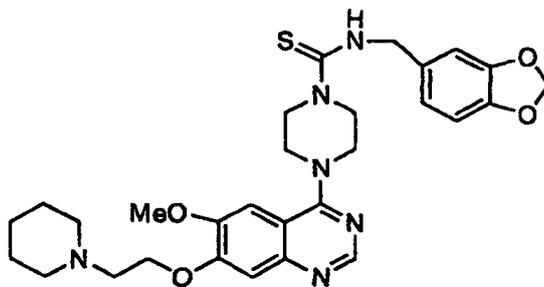
11. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R tiene la fórmula:



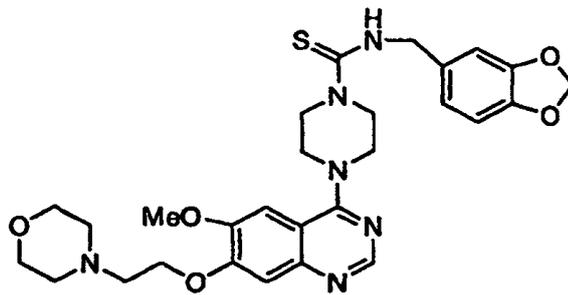
siendo R¹ lo definido en la reivindicación 1, y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo constituido por:

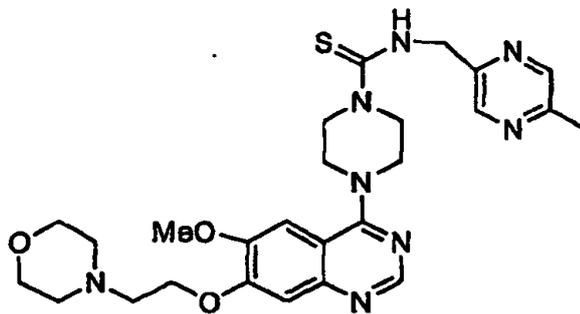
15 [(2H-benzo[d]1,3-dioxolan-5-ilmetil)amino]{4-[6-metoxi-7-(2-piperidiletoksi)quinazolin-4-il]piperazinil}metan-1-tiona



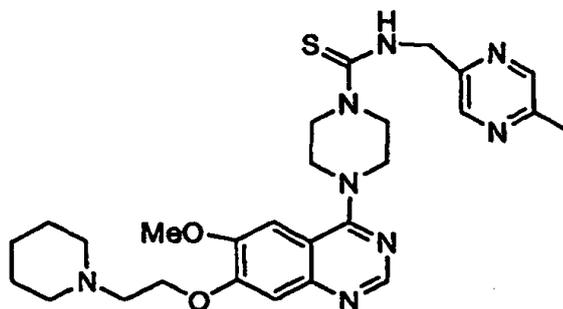
[(2H-benzo[d]1,3-dioxolan-5-ilmetil)amino]{4-[6-metoxi-7-(2-morfolin-4-iletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}metan-1-tiona



{4-[6-metoksi-7-(2-morfolin-4-iletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}{[(5-metilpirazin-2-il)metil]amino}metan-1-tiona

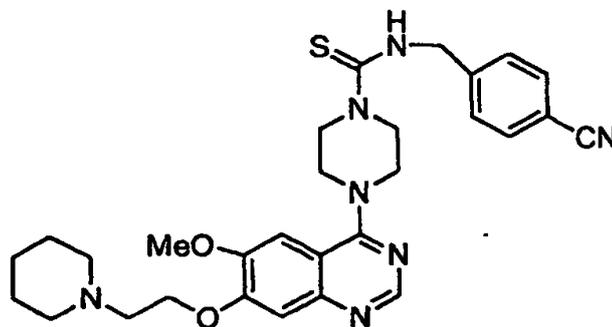


{4-[6-metoksi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}{[(5-metilpirazin-2-il)metil]amino}metan-1-tiona

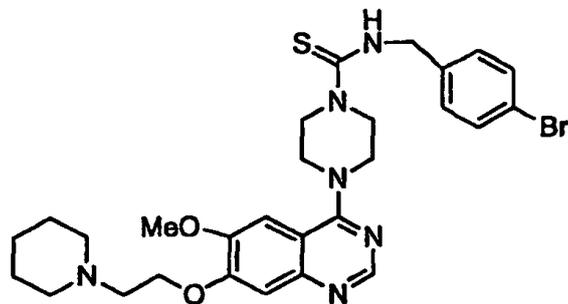


5

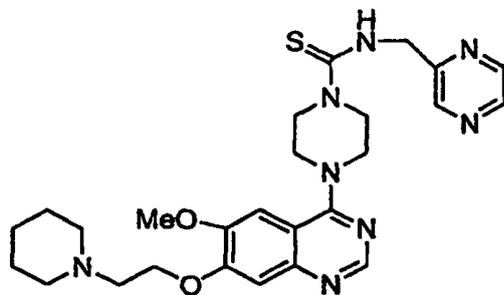
4-[[[4-[[6-metoksi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil]tioxometil]amino]metil]bencenocarbonitrilo



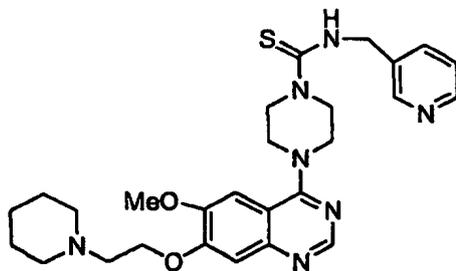
{[(4-bromofenil)metil]amino}{4-[6-metoksi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}metan-1-tiona



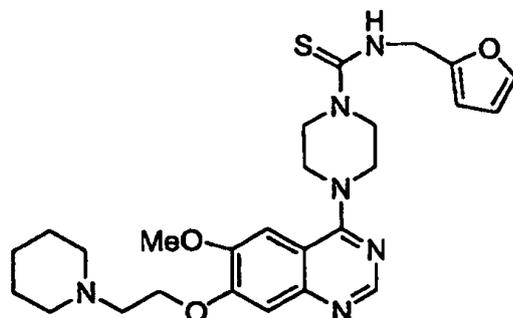
4-[6-metoksi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}[(pirazin-2-ilmetil)amino]metan-1-tiona



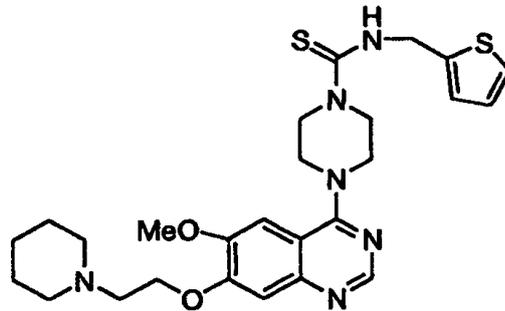
5 4-[6-metoksi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}[(3-piridilmetil)amino]metan-1-tiona



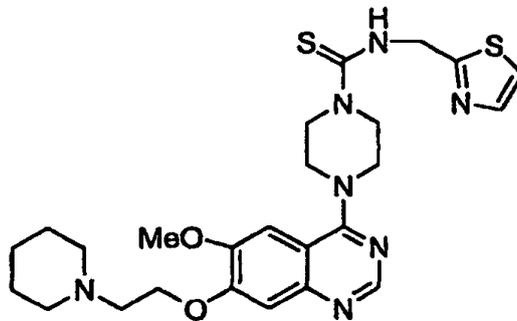
[(2-furilmetil)amino]{4-[6-metoksi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}metan-1-tiona



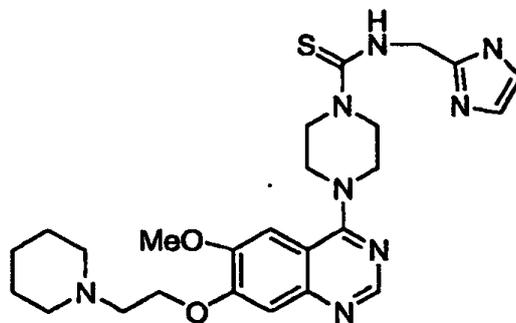
{4-[5-metoksi-7-(2-piperidiletoksi)quinazolin-4-il]piperazinil}[(2-tienilmetil)amino]metan-1-tiona



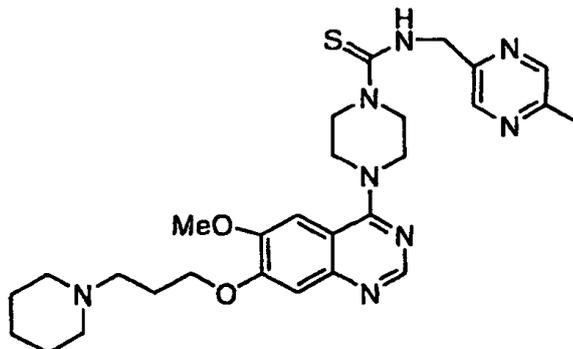
{4-[6-metoksi-7-(2-piperidiletoksi)quinazolin-4-il]piperazinil}[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]-metan-1-tiona



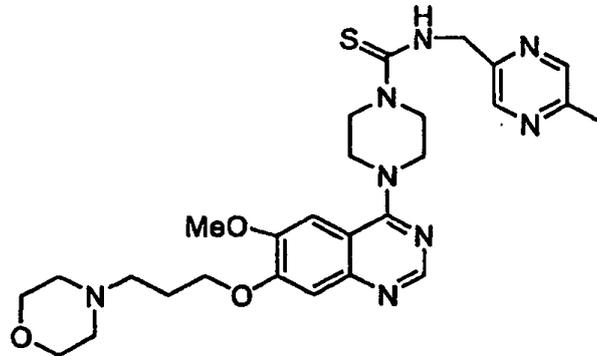
5 (imidazol-2-ilmetil)amino}{4-[6-metoksi-7-(2-piperidiletoksi)quinazolin-4-il]piperazinil}metan-1-tiona



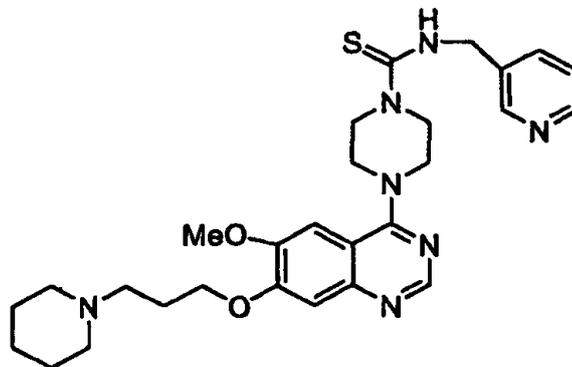
{4-[6-metoksi-7-(3-piperidilpropoksi)quinazolin-4-il]piperazinil}{[(5-metilpirazin-2-ilmetil)-amino]metan-1-tiona



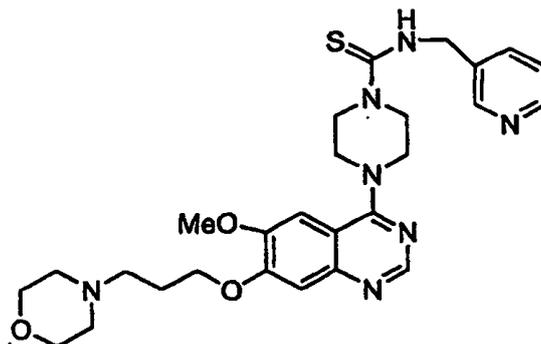
{4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}[(5-metilpirazin-2-il)metil]amino}metan-1-tiona



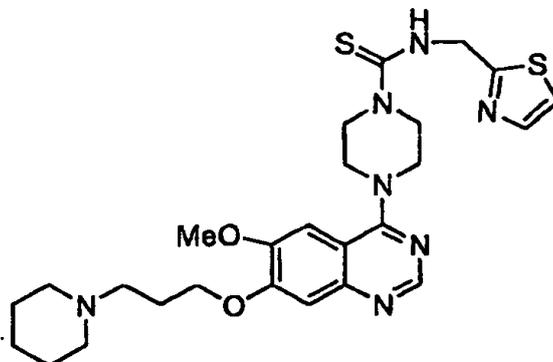
{4-[6-metoxi-7-(3-piperidilpropoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}[(3-piridilmetil)amino]-metan-1-tiona



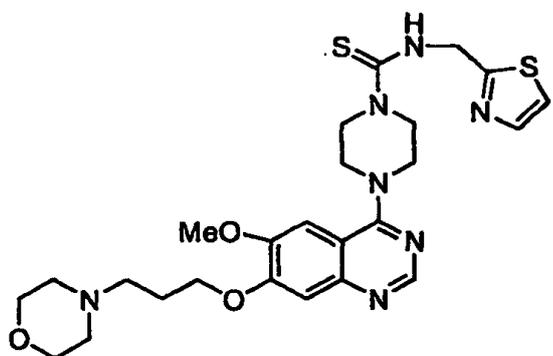
5 (4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il]propoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}[(3-piridilmetil)amino]metan-1-tiona



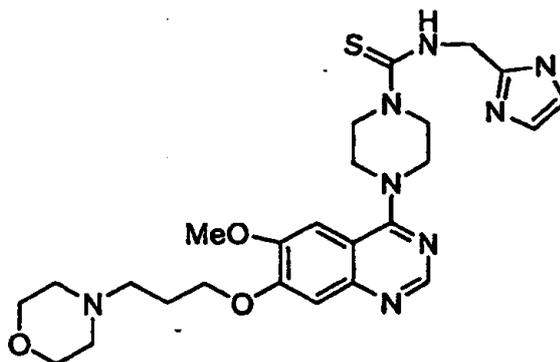
{4-[6-metoxi-7-(3-piperidilpropoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]metan-1-tiona



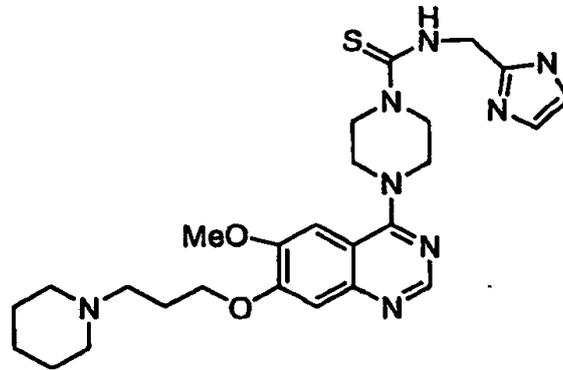
(4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il]propoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]metan-1-tiona



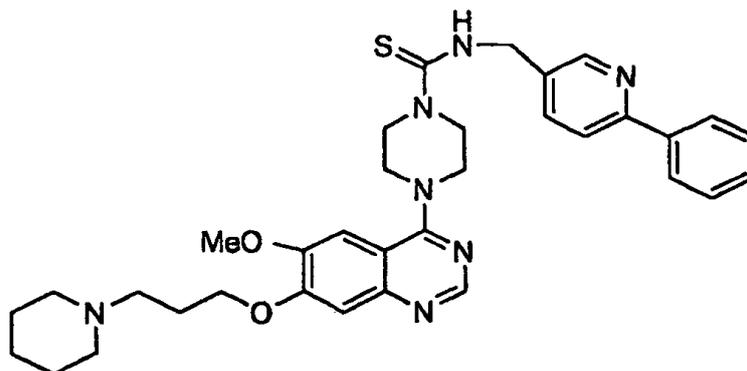
5 [(imidazol-2-ilmetil)amino]{4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}metan-1-tiona



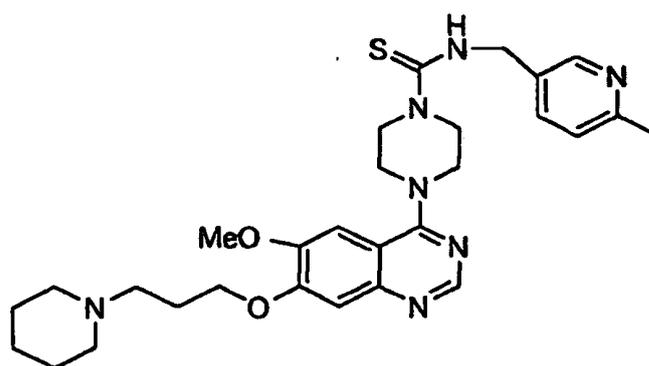
[(imidazol-2-ilmetil)amino]{4-[5-metoksi-7-(3-piperidilpropoksi)quinazolin-4-il]piperazinil}metan-1-tiona



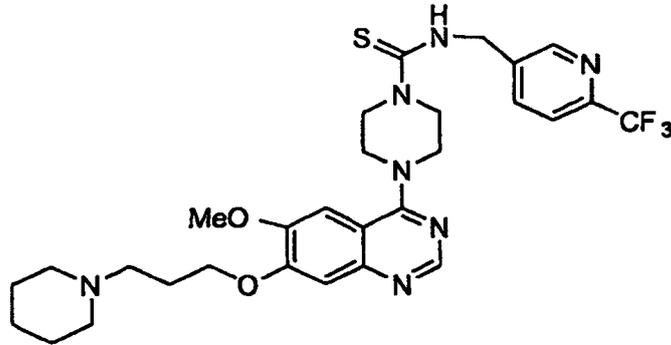
5 (4-[6-metoksi-7-(3-piperidilpropoksi)quinazolin-4-il]piperazinil){[(6-fenil(3-(4-[6-metoksi-7-(3-piperidilpropoksi)quinazolin-4-il]piperidinil)metil)amino)metan-1-tiona



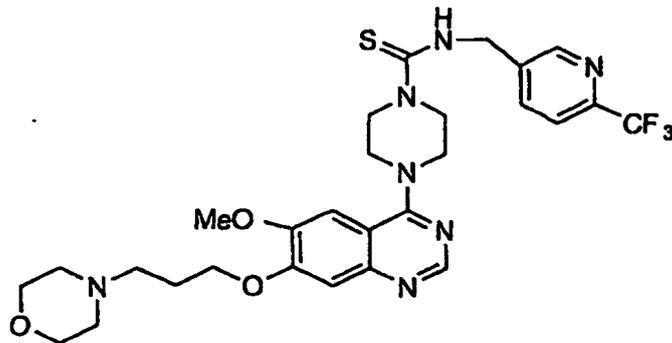
(4-[6-metoksi-7-(3-piperidilpropoksi)quinazolin-4-il]piperazinil){[(6-metil(3-piridil)metil)amino]metan-1-tiona



(4-[6-metoxi-7-(3-piperidilpropoxi)quinazolin-4-il]piperazinil){[6-(trifluorometil)(3-piridil)]metil}amino)metan-1-tiona

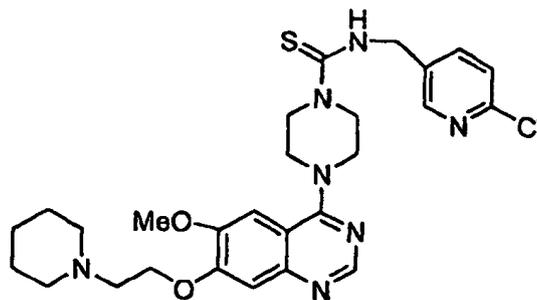


(4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)quinazolin-4-il]piperazinil){[6-(trifluorometil)(3-piridil)]metil}amino)metan-1-tiona

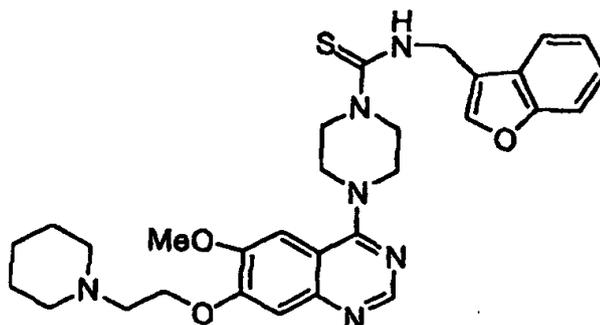


5

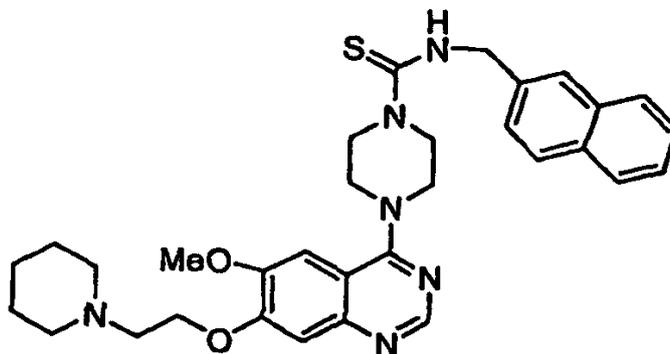
{[6-cloro(3-piridil)]metil}amino){4-[6-metoxi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}metan-1-tiona



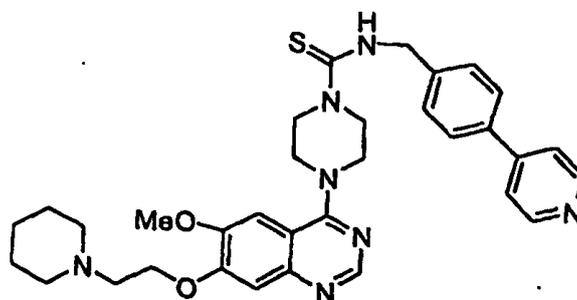
[(benzo[b]furan-3-ilmetil)amino]{4-(6-metoxi-7-(2-piperidiletoxi)quinazolin-4-il]piperazinil}metan-1-tiona



{4-[6-metoxi-7-(2-piperidiletoksi)quinazolin-4-il]piperazinil}[(2-naftilmetil)aminometan-1-tiona



{4-[6-metoxi-7-(2-piperidiletoksi)quinazolin-4-il]piperazinil}[(4-(4-piridil)fenil)metil]amino}metan-1-tiona



- 5 y todas sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.
13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 14. Un procedimiento para inhibir la fosforilación del receptor de PDGF in vitro, que comprende poner en contacto el mencionado receptor con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal o solvato del mismo.
15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad proliferativa celular.
- 15 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular, enfermedad proliferativa celular que se selecciona entre el grupo constituido por arterioesclerosis, reobstrucción vascular, reestenosis, cáncer y glomeruloesclerosis.
- 20 17. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular.
18. El uso de la reivindicación 17, en el que la enfermedad proliferativa celular es el del grupo constituido por arterioesclerosis, reobstrucción vascular, reestenosis, cáncer y glomeruloesclerosis.