



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 112**

51 Int. Cl.:
C07D 239/94 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01992708 .6**

96 Fecha de presentación : **01.11.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1330444**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2003**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos nitrogenados y proceso para hacerlos.**

30 Prioridad: **01.11.2000 US 244655 P**
08.01.2001 US 259859 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.10.2011

73 Titular/es: **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, Inc.**
73 Sidney Street
Cambridge, Massachusetts 02139, US

72 Inventor/es: **Kanter, James;**
Pandey, Anjali;
Robinson, James y
Scarborough, Robert, M.

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 366 112 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 heterocíclicos nitrogenados y proceso para hacerlos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen actividad inhibitora sobre la fosforilación de quinasas, lo que inhibe la actividad de tales quinasas. La invención también se refiere a un proceso para hacer compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno y compuestos intermedios de los mismos, y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. La invención se refiere además a un método de uso de los compuestos de la presente invención inhibiendo quinasas y tratando estados de enfermedad en un mamífero mediante inhibición de la fosforilación de quinasas por la administración de una cantidad efectiva de un compuesto según la invención a un paciente en necesidad del mismo.

15 Antecedentes de la invención

Se sabe que el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) actúa como un factor agravante para enfermedades de células proliferativas tales como arterioesclerosis, reobstrucción vascular después de angioplastia coronaria percutánea y revascularización quirúrgica, cáncer, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, psoriasis y reumatismo articular. Véase, Cell, 46: 155-169 (1986); Science, 253: 1129-1132 (1991); Nippon 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).

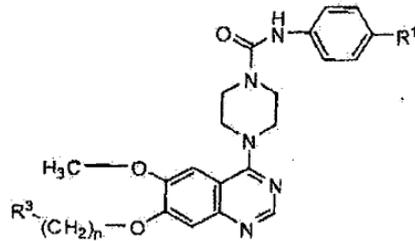
De los derivados de quinazolina que son útiles como fármacos, se describe N,N-dimetil-4-(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)-1-piperazina carboxamida como un broncodilatador en la patente sudafricana nº 67 06512 (1968). Los derivados de dimetoxiquinazolina se describen como inhibidores de fosforilación del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

Los inhibidores de la fosforilación del receptor de PDGF conocidos hasta ahora incluyen compuestos arilo bisono- y bicíclicos y compuestos heteroarilo (documento WO 92/20642), derivados de quinoxalina. Véase Cancer Research, 54: 6106 (1994), derivados de pirimidina (solicitud de patente japonesa no examinada publicada nº 87834/94) y derivados de dimetoxiquinolina Resúmenes del 16º Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan (Kanazawa) (1996), 2: 275; 29(C2): 15-21. Los compuestos heterocíclicos nitrogenados también se describen en el documento WO 98/14431 publicado el 9 de abril, 1998. El documento WO describe varios procesos para hacer tales compuestos y la actividad de inhibición de la fosforilación de los mismos.

Compendio de la invención

La presente invención se dirige a compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos tienen actividad inhibitora sobre la fosforilación de quinasas, que inhibe la actividad de las quinasas. Más en particular, la inhibición importante de quinasas según la presente invención es de tirosinas quinasas receptores incluyendo el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), Flt3, CSF-1R, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGRF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y otros. Otra clase de inhibición de quinasas según la invención es actividad inhibitora de tirosinas quinasas no receptores incluyendo src y abl, y similares. Una tercera clase de inhibición de quinasas según la invención es actividad inhibitora hacia serina/treonina quinasas, incluyendo tales quinasas como MAPK, MEK y quinasas dependientes de ciclinas (CDK) que media la proliferación celular, AKT y CDK de modo que media la supervivencia celular y NIK que regula las respuestas inflamatorias. La inhibición de tales quinasas se puede usar para tratar enfermedades que implican supervivencia, proliferación y migración celulares, incluyendo enfermedades cardiovasculares, tales como arterioesclerosis y reobstrucción vascular, cáncer, glomeruloesclerosis, enfermedades fibróticas e inflamación, así como el tratamiento general de enfermedades de células proliferativas.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para hacer un compuesto según la fórmula A(2):



Fórmula A(2)

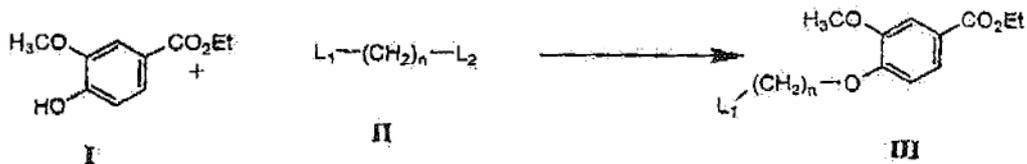
en donde

5 R¹ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:
-CN, -O-alquilo de C₁₋₈ que es de cadena lineal o ramificada; -O-fenilo, -O-naftilo, -O-indolilo y -O-isoquinolilo;
n es de 2 a 5;

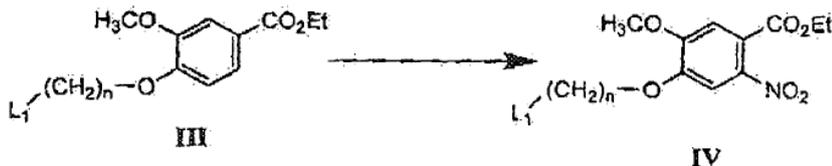
R³ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:
10 piperidina, pirrolidina, morfolina, piperazina, 4-metil-piperidina y 2-metil-piperidina;
y todas las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo;

que comprende los pasos de:

15 (a) eterificar el grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula I con un compuesto de fórmula II en donde L₁ y L₂ es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alcoxi, ariloxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, en donde L₁ es menos reactivo que el grupo saliente L₂ en condiciones de eterificación básicas en presencia de un disolvente a temperatura de reflujo del disolvente durante 2-6 horas para producir un compuesto de fórmula III como sigue:



20 (b) nitrar el compuesto según la fórmula III, para dar un compuesto según la fórmula IV, a una temperatura desde 0°C hasta 80°C en ácido nítrico y un disolvente, como sigue:



(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV, con un compuesto que contiene amina, en presencia de un catalizador básico y un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula V, como sigue:



25 (d) reducir el grupo nitro en el compuesto de fórmula V a un grupo amino y producir de esta manera un compuesto de fórmula VI, como sigue:



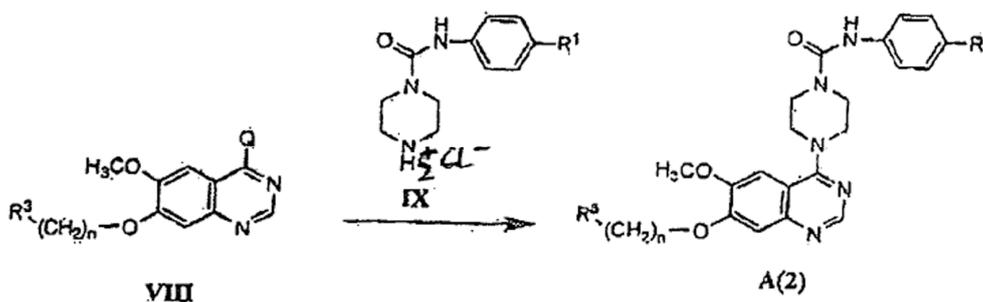
30 (e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VI con formato de amonio y formamida a una temperatura desde 100°C hasta 200°C para producir un derivado de quinazolina ciclado de fórmula VII, como sigue:



(f) reemplazar el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula VII con un grupo saliente Q seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alcoxi, ariloxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi para proporcionar un compuesto de fórmula VIII, como sigue:



5 (g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII con un compuesto de la fórmula IX para sustituir el grupo saliente Q y proporcionar un compuesto de de fórmula A(2), como sigue:



(h) y opcionalmente, producir una sal del compuesto de fórmula A(2).

10 Preferiblemente el grupo saliente L₁ en el paso (a) se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, p-toluenosulfonato y metilsulfonato.

15 Más preferiblemente, el grupo saliente L₂ en el paso (a) se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, p-toluenosulfonato y metilsulfonato.

De forma ventajosa, el disolvente en el paso (a) se selecciona del grupo que consiste en tolueno, metanol, etanol, éter y THF.

20 Preferiblemente, la base en el paso (a) se selecciona del grupo que consiste en carbonato de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.

Preferiblemente además, el catalizador en el paso (c) se selecciona del grupo que consiste en carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y yoduro de sodio.

25 De forma ventajosa, el disolvente en el paso (c) se selecciona del grupo que consiste en tolueno, etanol, éter, THF, glima (1,2-dimetoxietano), diglima y MTBE.

30 Preferiblemente, el grupo saliente Q se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, p-toluenosulfonato y metilsulfonato.

Preferiblemente además, R¹ se selecciona del grupo que consiste en CN y -O-isopropilo, n es 2 o 3 y todas las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 De forma ventajosa, en donde R³ es un radical piperidinilo, 4-metil-piperidinilo, 2-metil-piperidinilo o pirrolidinilo, y todas las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

Preferiblemente, en donde n es 3, R¹ es -O-isopropilo o CN y todas las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

Preferiblemente además, en donde R³ es N-piperidina o N-pirrolidina, y todas las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 Otros aspectos, objetos, características y ventajas de la presente invención serán aparentes para el experto en la materia a partir de la siguiente descripción detallada que ilustra las formas de realización preferidas de la invención.

Descripción detallada de la invención

10 Definiciones

Según la presente invención y como se usan el presente documento, los siguientes términos se definen con los siguientes significados, a menos que explícitamente se especifique de otra manera.

- 15 El término “alqueno” se refiere a un radical alifático insaturado trivalente de cadena lineal o cadena ramificada. El término “alquino” se refiere a un radical alifático de cadena lineal o ramificada que incluye al menos dos carbonos unidos por un triple enlace. Si no se especifica número de carbonos alqueno y alquino se refieren cada uno a radicales que tienen de 2-12 átomos de carbono.

- 20 El término “alquilo” se refiere a grupos alifáticos saturados incluyendo de cadena lineal, de cadena ramificada y grupos cíclicos que tienen el número de átomos de carbono especificado, o si no se especifica número, que tienen hasta 12 átomos de carbono. El término “cicloalquilo” como se usa aquí se refiere a un anillo alifático mono-, bi- o tricíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono y preferiblemente de 3 a 7 átomos de carbono.

- 25 Como se usan aquí los términos “estructura de anillo carbocíclico” y “estructura de anillo carbocíclico de C₃₋₁₆ mono, bi o tricíclico” o similares se pretende que cada una signifique estructuras de anillos estables que tienen solo átomos de carbono como átomos del anillo en donde la estructura del anillo es un miembro sustituido o sin sustituir seleccionado del grupo que consiste en: un anillo monocíclico estable que es un anillo aromático (“arilo”) que tiene seis átomos de anillo; un anillo monocíclico estable no aromático que tiene de 3 a 7 átomos de anillo en el anillo; una
30 estructura de anillo bicíclico estable que tiene un total de 7 a 12 átomos de anillo en los dos anillos en donde la estructura de anillo bicíclico se selecciona del grupo que consiste en estructuras de anillo en las que ambos anillos son aromáticos, estructuras de anillo en las que uno de los anillos es aromático y estructuras de anillo en las que ambos anillos son no aromáticos; y una estructura de anillo tricíclico estable que tiene un total de 10 a 16 átomos en los tres anillos en donde la estructura de anillo tricíclico se selecciona del grupo que consiste en: estructuras de anillo en las
35 que los tres anillos son aromáticos, estructuras de anillo en las que dos de los anillos son aromáticos y estructuras de anillos en las que los tres anillos son no aromáticos. En cada caso, los anillos no aromáticos cuando están presentes en la estructura de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico pueden estar independientemente saturados, parcialmente saturados o completamente saturados. Ejemplos de tales estructuras de anillos carbocíclicos incluyen, pero no están limitados a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctano,
40 [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo o tetrahidronaftilo (tetralina). Además, las estructuras de anillos descritas aquí pueden estar unidas a uno o más grupos indicados que cuelgan de ellas a través de cualquier átomo de carbono lo que produce una estructura estable. El término “sustituido” como se usa junto con estructuras de anillos carbocíclicos significa que átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono del anillo de las estructuras de anillos descritas aquí pueden estar
45 sustituidos por uno o más de los sustituyentes indicados para esa estructura si tal(es) sustitución(es) produjera(n) un compuesto estable.

- El término “arilo” que se incluye con el término “estructura de anillo carbocíclico” se refiere a un anillo aromático sustituido o sin sustituir, sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alcoxi inferior, alquilo inferior,
50 alquilamino inferior, hidroxilo, halógeno, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, carboxaldehído, carboxilo, carboalcoxi y carboxamida, incluyendo, pero no limitado a, grupos arilo carbocíclico, arilo heterocíclico y biarilo y similares, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos arilo preferidos incluyen fenilo, halofenilo, alquilo inferior-fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrenilo y naftacenilo.

- 55 El término “arilalquilo” que se incluye con el término “arilo carbocíclico” se refiere a uno, dos o tres grupos arilo que tienen el número de átomos de carbono designado, unido a un grupo alquilo que tiene el número de átomos de carbono designado. Los grupos arilalquilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, bencilo, picolilo, naftilmetilo, fenetilo, benzhidrilo, tritilo, y similares, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos.

- 60 Como se usa aquí, el término “anillo heterocíclico” o “sistema de anillos heterocíclico” se pretende que signifique un miembro sustituido o sin sustituir seleccionado del grupo que consiste en anillo monocíclico estable que tiene de 5-7 miembros en el anillo mismo y que tiene de 1 a 4 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; una estructura de anillo bicíclico estable que tienen un total de 7 a 12 átomos en los dos anillos en donde al menos uno de los dos anillos tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, incluyendo estructuras de
65 anillo bicíclico en donde cualquiera de los anillos heterocíclicos monocíclicos estables descritos está fusionado a un anillo de hexano o benceno; y una estructura de anillo heterocíclico tricíclico estable que tiene un total de 10 a 16

átomos en los tres anillos en donde al menos uno de los tres anillos tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. Cualquier átomo de nitrógeno y azufre presente en un anillo heterocíclico de tal estructura de anillo heterocíclico se puede oxidar. A menos que se indique de otra manera, los términos “anillo heterocíclico” o “sistema de anillos heterocíclico” incluye anillos aromáticos, así como anillos no aromáticos que pueden ser anillos no aromáticos saturados, parcialmente saturados o completamente saturados. Además, a menos que se indique de otra manera el término “sistema de anillos heterocíclico” incluye estructuras de anillos en donde todos los anillos contienen al menos un heteroátomo así como estructuras que tienen menos de todos los anillos en la estructura de anillo que contienen al menos un heteroátomo, por ejemplo, estructuras de anillos bicíclicos en donde un anillo es un anillo de benceno y uno de los anillos tiene uno o más heteroátomos están incluidas en el término “sistemas de anillos heterocíclicos” así como estructuras de anillos bicíclicos en donde cada uno de los dos anillos tienen al menos un heteroátomo. Además, las estructuras de anillo descritas aquí pueden estar unidas a uno o más grupos que cuelgan de ellas a través de de cualquier heteroátomo o átomo de carbono lo que produce una estructura estable. Además, el término “sustituido” significa que uno o más de los átomos de hidrógeno en el/los átomo(s) de carbono o átomo(s) de nitrógeno del anillo de cada uno de los anillos en las estructuras de anillos descritas aquí se puede cambiar por uno o más de los sustituyentes indicados si tal(es) cambio(s) produjera(n) un compuesto estable. Los átomos de nitrógeno en una estructura de anillos se pueden cuaternizar, pero tales compuestos se indican específicamente o están incluidos dentro del término “una sal farmacéuticamente aceptable” para un compuesto particular. Cuando número total de átomos de O y S en un único anillo heterocíclico es mayor de 1, se prefiere que tales átomos no estén adyacentes uno al otro. Preferiblemente, no hay más de 1 átomo de O o S en el mismo anillo de una estructura de anillos heterocíclica determinada.

Ejemplos de sistemas de anillos heterocíclicos monocíclicos y bicíclicos, en orden alfabético, son acridinilo, azocinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazalinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, cromanilo, cromenilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofurano, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 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. Las estructuras de anillos heterocíclicas preferidas incluyen, pero no están limitadas a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, indolilo, benzimidazolilo, 1H-indazolilo, oxazolinilo o isatinoilo. También están incluidos anillos fusionados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, las estructuras heterocíclicas de anillos anteriores.

Como se usa aquí el término “sistema aromático heterocíclico de anillos” tiene esencialmente la misma definición que para los sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos excepto que al menos un anillo del sistema de anillos es un anillo heterocíclico aromático o el anillo bicíclico tiene un anillo heterocíclico aromático o no aromático fusionado a una estructura de anillo carbocíclico aromático.

Los términos “halo” o “halógeno” como se usan aquí se refieren a sustituyentes Cl, Br, F o I. El término “haloalquilo”, y similares, se refiere a un radical alifático de carbono que tiene al menos un átomo de hidrógeno sustituido por un átomo de Cl, Br, F o I, incluyendo mezclas de diferentes átomos de halógeno. Trihaloalquilo incluye trifluorometilo y similares como radicales preferidos, por ejemplo.

El término “metileno” se refiere a $-CH_2-$.

El término “grupo saliente” en la definición de L₁, L₂ y Q incluye átomos de halógeno, grupos alcoxi sustituidos o sin sustituir, grupos ariloxi sustituidos o sin sustituir, grupos alquiltio sustituidos o sin sustituir, grupos alquilsulfonilo sustituidos o sin sustituir, grupos alquilsulfonilo sustituidos o sin sustituir, grupos alquilsulfoniloxi sustituidos o sin sustituir, grupos arilsulfoniloxi sustituidos o sin sustituir, y similares. El átomo de halógeno, grupo alcoxi, grupo ariloxi, grupo alquiltio y grupo alquilsulfonilo tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente, la parte alquilo del grupo alquilsulfonilo y grupo alquilsulfoniloxi tiene el mismo significado que el grupo alquilo definido anteriormente, y la parte arilo del grupo arilsulfoniloxi tiene el mismo significado que el arilo definido anteriormente. Ejemplos del sustituyente incluyen átomos de halógeno, grupos alquilo, un grupo nitro, y similares, y el átomo de halógeno tiene el mismo significado que el átomo de halógeno definido anteriormente. Otros ejemplos incluyen metanosulfonato y p-toluenosulfonato.

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 tanto en forma de base libre como de sal.

En la práctica, el uso de la forma sal equivale al uso de la forma base; tanto las sales de adición ácida como de base están dentro del ámbito de la presente invención.

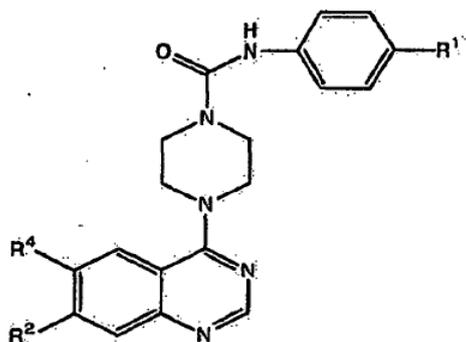
5 “Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que mantienen la eficacia biológica y propiedades de las bases libres y que no son biológicamente o de otra manera indeseables, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, 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.

10 “Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables” incluyen las derivadas de bases inorgánicas tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo 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 de poliamina y similares. Las bases orgánicas no tóxicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

15 La presente divulgación también abarca derivados profármacos de los compuestos contenidos en el presente documento. El término “profármaco” se refiere a un derivado farmacológicamente inactivo de una molécula de fármaco parental que requiere biotransformación, bien espontánea o bien enzimática, en el organismo para liberar el fármaco activo. Los profármacos son variaciones o derivados de los compuestos de esta invención que tienen grupos escindibles en condiciones metabólicas. Los profármacos se convierten en los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos in vivo, cuando experimentan solvolisis en condiciones fisiológicas o experimentan degradación enzimática. Los compuesto profármacos de esta invención se pueden denominar único, doble, triple, etc., dependiendo de número de pasos de biotransformación requeridos para liberar el fármaco activo en el organismo e indican el número de funcionalidades presentes en la forma de tipo precursor. Las formas de profármacos con frecuencia ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retrasada en el organismos mamífero (véase, Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Ámsterdam 1985 y Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992). Los profármacos comúnmente conocidos en la técnica incluyen derivados ácidos que conocen bien los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, ésteres preparados mediante reacción de los ácidos parentales con un alcohol adecuado, o amidas preparadas mediante reacción del compuesto ácido parental con una amina, o grupos básicos que se han hecho reaccionar para formar un derivado de base acilada. Además, los derivados profármacos de esta invención se pueden combinar con otras características enseñadas aquí para aumentar la biodisponibilidad.

20 “Propiedad biológica” para los fines del presente documento significa un efecto *in vivo* o función antigénica o actividad que se realiza de forma directa o indirecta por un compuesto de esta invención que con frecuencia se muestran mediante ensayos *in vitro*. Las funciones efectoras incluyen unión a receptor o ligando, cualquier actividad enzimática o actividad moduladora de enzima, cualquier actividad de unión a transportador, cualquier actividad hormonal, cualquier actividad en fomentar o inhibir la adhesión de células a una matriz extracelular o moléculas de superficie celular, o cualquier papel estructural. Las funciones antigénicas incluyen posesión de un epítipo o sitio antigénico que es capaz de reaccionar con anticuerpos producidos contra él.

25 La presente divulgación se refiere a un proceso para hacer compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno representados por la fórmula A como sigue:



A

en donde

R¹ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:

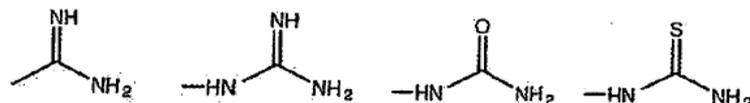
-CN, -O-alquilo de C₁₋₈ que es de cadena lineal o ramificada; -O-fenilo, -O-naftilo, -O-indolilo y -O-isoquinolilo;

R² y R⁴ son cada uno independientemente un miembro seleccionado del grupo que consiste en:

5 hidrógeno, -O-CH₃, -O(-CH₂)-CH₃, -O(-CH₂)₂-CH₃, -O-CH₂-CH=CH₂, -O-CH₂-C≡CH y -O(-CH₂)_n-R³; en donde uno de los grupos R² y R⁴ es -O(-CH₂)_n-R³ y el grupo R² o R⁴ restante es diferente de -O(-CH₂)_n-R³; n es de 2 a 5;

R³ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:

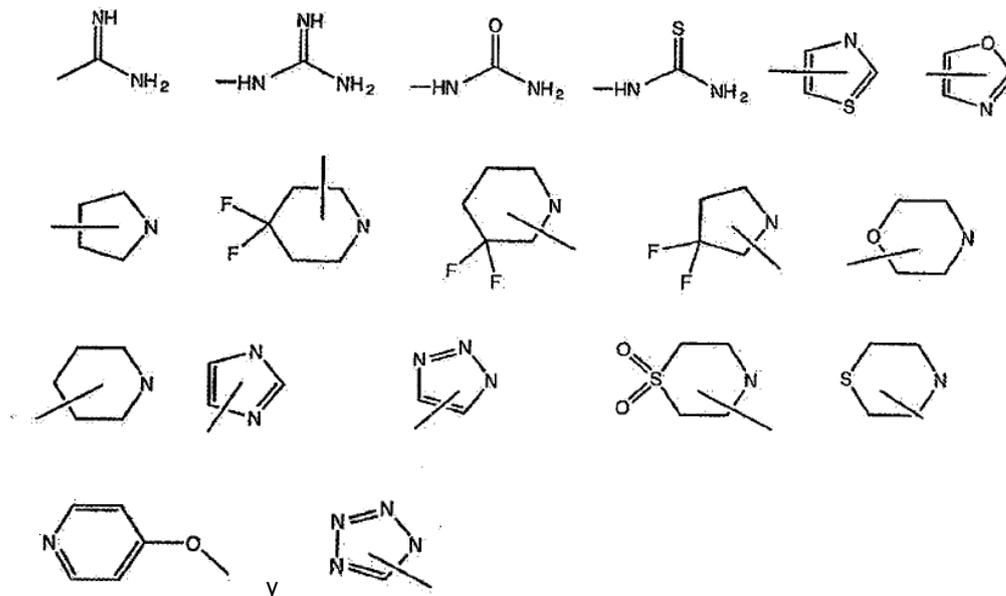
-OH, -O-CH₃, -O-CH₂-CH₃, -NH₂, -N(-CH₃)₂, -NH(-CH₂-fenilo), -NH(-fenilo), -CN,



10 y un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 10 miembros mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene al menos un átomo de nitrógeno y de 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, en donde el sistema de anillo puede estar sin sustituir o puede estar sustituido por de 1 a 4 miembros seleccionados del grupo que consiste en H, halo, halo-alquilo inferior, alquilo inferior, alquinilo inferior, acilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, nitro, amino y similares, en donde el sistema de anillos
15 puede estar unido directamente al grupo metileno adyacente o puede estar unido a través de un enlace éter, y todos los isómeros, sales, hidratos, solvatos y derivados profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

Un proceso preferido de la presente divulgación es un proceso para la producción de tales compuestos en donde R³ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:

20 -OH, -O-CH₃, -O-CH₂-CH₃, -NH₂, -N(-CH₃)₂, -NH(-CH₂-fenilo), -NH(-fenilo), -CN,



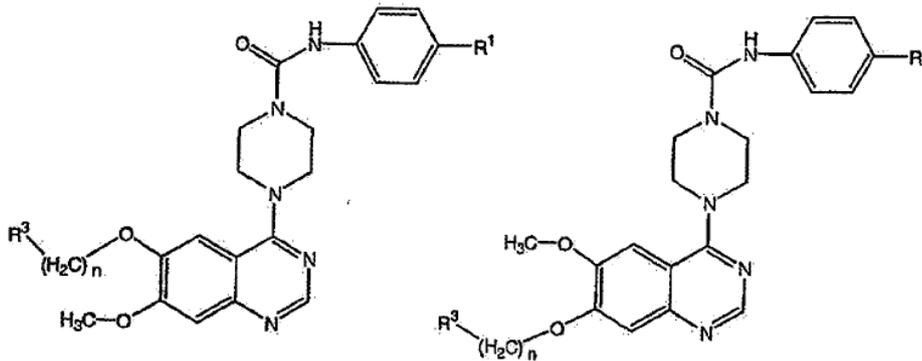
y todos los isómeros, sales, hidratos, solvatos y derivados profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 Un proceso particularmente preferido de la presente divulgación es un proceso para hacer compuestos según la fórmula A anterior en donde R¹ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en 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-isoquinililoxi, e isómeros de posición y homólogos de los mismos, y todos los isómeros, sales, hidratos, solvatos y derivados profármacos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos. Más preferido es un proceso divulgado para hacer
30 compuestos en donde n es 2 o 3 y R¹ es -O-isopropilo o CN y R³ es una amina cíclica.

El proceso divulgado también prevé hacer sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la fórmula (A) que incluyen sales de adición ácida, sales metálicas, sales de amonio, sales de adición de aminas orgánicas, sales de adición de aminoácidos etc., farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales de adición ácida
35 farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (A) son sales de adición de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, sulfato y fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato, citrato y metanosulfonato. Ejemplos de sales metálicas farmacéuticamente aceptables son sales de metales alcalinos tales como sal de sodio y sal de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sal de magnesio y sal de calcio, sal de aluminio y sal de zinc. Ejemplos de sales de amonio farmacéuticamente aceptables son sal de amonio y sal de tetrametilamonio. Ejemplos de sales de adición de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables
40 incluyen sales de aminas heterocíclicas tales como sales de morfolina y piperidina. Ejemplos de sales de adición de

aminoácidos farmacéuticamente aceptables son sales con lisina, glicina y fenilalanina. El proceso también prevé hacer isómeros, hidratos, solvatos y derivados profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la fórmula (A) y serían aparentes para el experto en la materia.

- 5 El proceso ahora divulgado se puede adaptar fácilmente para hacer otros compuestos en la técnica, tales como los compuestos heterocíclicos nitrogenados descritos en el documento WO 98/14431 publicado el 9 de abril, 1998. Según esto, la presente divulgación también prevé hacer tales compuestos usando los presentes procedimiento o variaciones fácilmente aparentes de los mismos.
- 10 En una forma de realización preferida la divulgación proporciona un proceso para hacer compuestos según la fórmula A(1) y la fórmula A(2) como sigue:



Fórmula A(1)

Fórmula A(2)

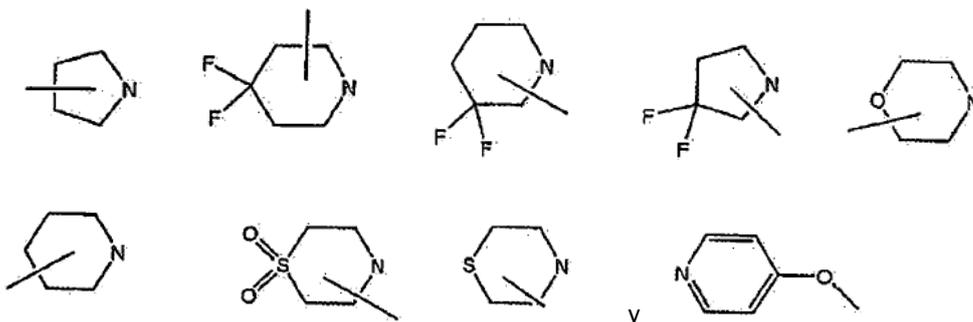
15 en donde

R¹ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:

-CN, -O-alkilo de C₁₋₈ que es de cadena lineal o ramificada; -O-fenilo, -O-naftilo, -O-indolilo y -O-isoquinolilo; y todos los isómeros, sales, hidratos, solvatos y derivados profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

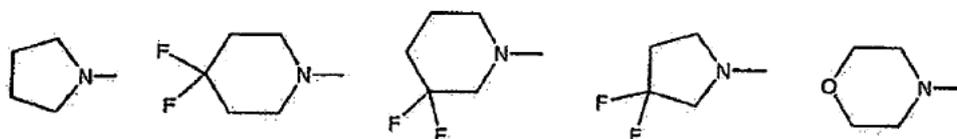
20 Un proceso particularmente preferido de la presente divulgación es un proceso para hacer compuestos según la fórmula A(1) o A(2) anteriores en donde R¹ es -O-isopropilo o CN, n es 2 o 3 y R³ es una amina cíclica, así como isómeros de posición y homólogos de los mismos, y todos los isómeros, sales, hidratos, solvatos y derivados profármacos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

25 Un proceso más preferido de la divulgación es un proceso para hacer compuestos según la fórmula A(1) o A(2) anteriores en donde n es 3, R¹ es -O-isopropilo o CN y R³ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:

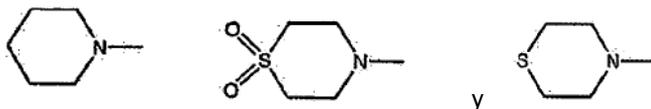


30 y todos los isómeros, sales, hidratos, solvatos y derivados profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Adicionalmente preferido es tal proceso de la divulgación en donde n es 3, R¹ es -O-isopropilo o CN y R³ es una amina cíclica saturada de 4-6 miembros seleccionada del grupo que consiste en:



35



y todos los isómeros, sales, hidratos, solvatos y derivados profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

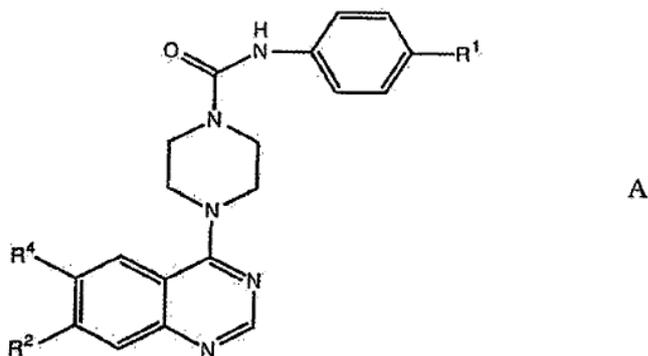
- 5 Lo más preferible es un proceso de la divulgación para hacer compuestos de fórmula A(1) o A(2) en donde n es 3, R¹ es -O-isopropilo o CN y R³ es N-piperidina o N-pirrolidina.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la fórmula (A) incluyen sales de adición ácida, sales metálicas, sales de amonio, sales de adición de aminas orgánicas, sales de adición de aminoácidos etc., farmacéuticamente aceptables.

15 El proceso ahora divulgado no está limitado por los compuestos enumerados anteriormente, sino incluye intermedios para hacer tales compuestos u otros compuestos relacionados. Se contemplan análogos de los compuestos bicíclicos y serían aparentes para el experto en la materia.

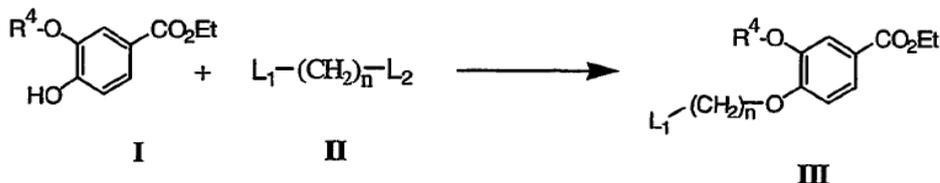
Los compuestos se pueden preparar usando métodos y procedimientos en general como se describe posteriormente, sin embargo se pueden utilizar otros grupos salientes.

20 La presente divulgación se dirige a un proceso para preparar un compuesto heterocíclico que contienen nitrógeno de fórmula A y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

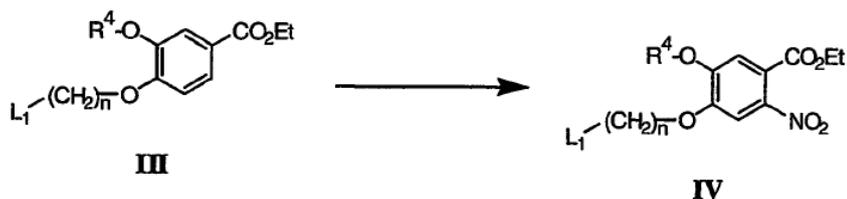


que comprende los pasos de:

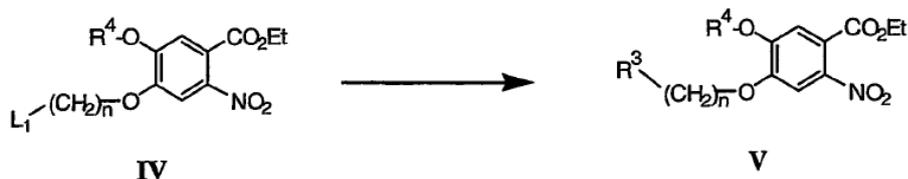
- 25 (a) eterificar el grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula I o su isómero de posición con un compuesto de fórmula II en donde L₁ es un grupo saliente tal como Cl y similares, que es menos reactivo que un grupo saliente formador de éter L₂ tal como Br y similares, en condiciones de eterificación básicas, preferiblemente en donde la base es preferiblemente carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares, en presencia de un disolvente apropiado tal como tolueno, metanol, etanol, éter, THF y similares, preferiblemente etanol o tolueno, a temperatura de reflujo del disolvente alrededor de 2-6 horas, preferiblemente alrededor de 3 a 4 horas para producir un compuesto de fórmula III o su isómero de posición como sigue:



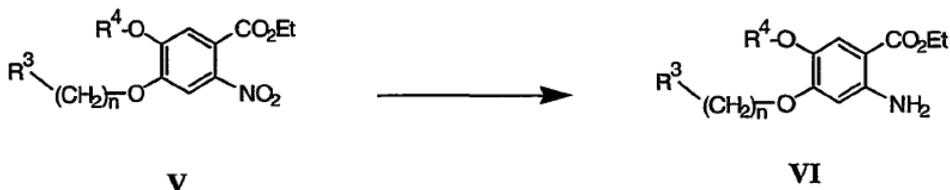
- 35 (b) nitrar un compuesto según la fórmula III, o su isómero de posición, para dar un compuesto según la fórmula IV, o su isómero de posición, preferiblemente a una temperatura desde alrededor de 0°C hasta 80°C, preferiblemente alrededor de 0 a 20°C en ácido nítrico y un disolvente apropiado tal como una mezcla de ácido acético y diclorometano, como sigue:



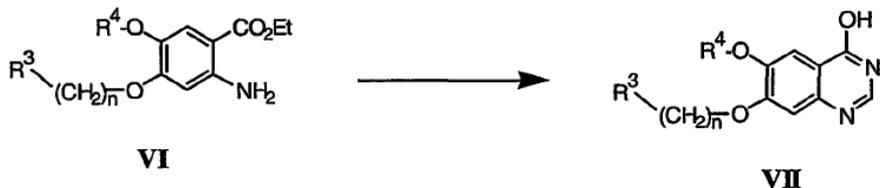
- 5 (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV, o su isómero de posición, con un compuesto que contiene amina para el grupo R^3 apropiado, tal como una piperidina, pirrolidina, morfolina, piperazina, 4-metilpiperidina o 2-metilpiperidina, en presencia de un catalizador básico tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, y similares, preferiblemente carbonato de potasio y yoduro de sodio y un disolvente tal como tolueno, etanol, THF, éter, glima (1,2-dimetoxietano), diglima, MTBE, o similares, para sustituir el grupo L_1 con un grupo R^3 , y proporcionar un compuesto de fórmula V, o su isómero de posición como sigue:



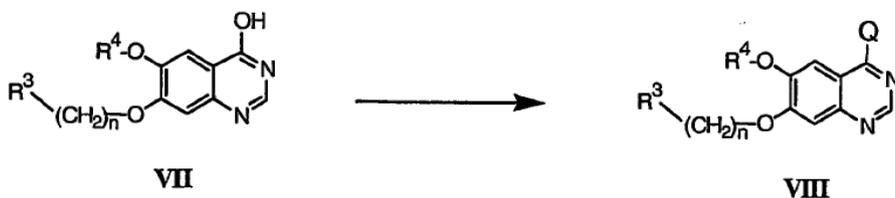
- 10 (d) reducir el grupo nitro en el compuesto de fórmula V, o en su isómero de posición, a un grupo amino y producir de esta manera un compuesto de fórmula VI, o su isómero de posición, como sigue:



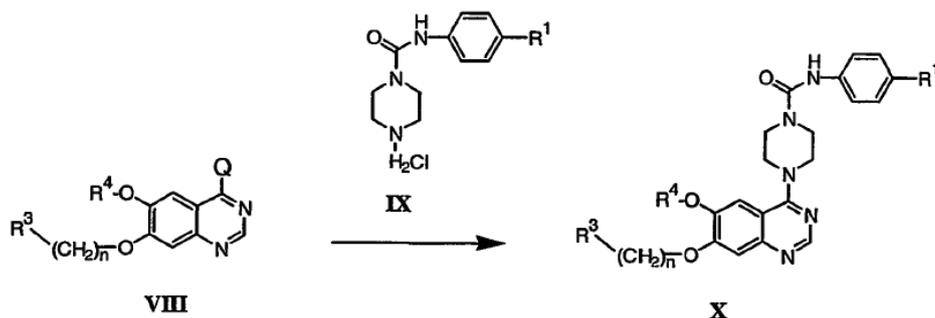
- (e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V, o su isómero de posición, con formato de amonio y formamida a alrededor de 120°C a 140°C, preferiblemente, a alrededor de 130°C para producir un derivado ciclado de quinazolina de fórmula VII, o su isómero de posición, como sigue:



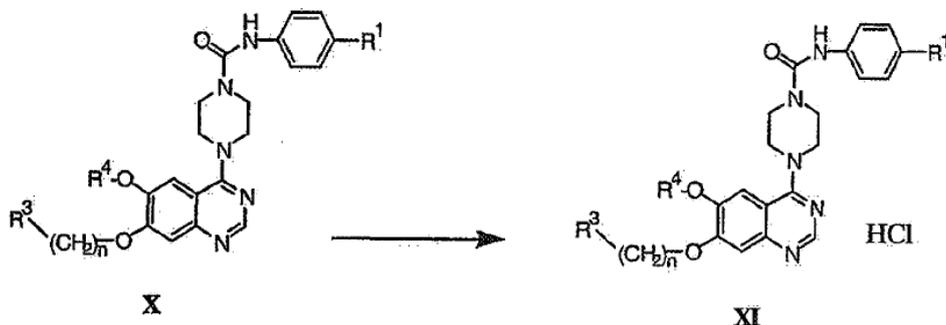
- 15 (f) sustituir el grupo hidroxilo del compuesto VII, o su isómero de posición, con un grupo saliente Q, preferiblemente Q es el grupo saliente bromo, cloro, p-toluenosulfonato, metilsulfonato y similares, preferiblemente cloro que deriva de un agente de cloración tal como cloruro de tionilo, para proporcionar un compuesto de fórmula VIII, o su isómero de posición, como sigue:



- 20 (g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII, o su isómero de posición, con un compuesto que contiene un grupo amino de la fórmula IX para sustituir el grupo saliente Q y proporcionar un compuesto de fórmula X, o su isómero de posición, como sigue:

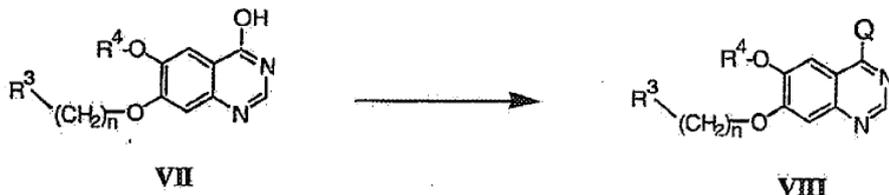


(h) y opcionalmente, producir una sal, tal como la sal halohidrato, del compuesto de fórmula X, o su isómero de posición, como sigue:



5 y todos los isómeros, sales, hidratos, solvatos y derivados profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

La divulgación también proporciona un proceso para preparar un compuesto intermedio que tiene la fórmula VIII como sigue:



10 en donde
n, R³ y R⁴ se definen como anteriormente, y
Q es un grupo saliente diferente de un grupo hidroxilo, que se puede sustituir por un grupo amino u otro grupo intermedio que se sustituye posteriormente por un grupo amino, o una sal del mismo.

15 En el proceso anterior se pueden utilizar grupos salientes tales como halógeno, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, arilsulfonilo inferior, etc., cuando sea necesario excepto para punto de la reacción, seguido por desprotección. Los grupos protectores amino son, por ejemplos los descritos en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. (1981), etc., tales como etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, acetilo, bencilo y similares que serían aparentes para el experto en la materia. Los grupos protectores se pueden introducir y
20 eliminar según métodos convencionales usados en química sintética orgánica, por ejemplo, T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. (1981).

Los disolventes apropiados incluyen un alcohol inferior, tal como metanol, etanol, isopropanol, etc., un hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo, diclorometano, etc., un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno, etc., un
25 disolvente éter, tal como éter dietílico, THF, 1,4-dioxano, etc., un disolvente aprótico polar, tal como dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, piridina, etc., o un disolvente mezcla de los mismos, opcionalmente en presencia de una base. Los ejemplos de bases incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, piridina, etc., bases inorgánicas, tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, etc., alcóxidos de metales, tales como metóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, etc., y similares.

30 En tales procesos, si los grupos definidos cambian en las condiciones del método de trabajo o no son apropiados para llevar a cabo el método, se puede obtener el compuesto deseado usando los métodos para introducir y eliminar grupos protectores que se usan convencionalmente en la química sintética orgánica. Véase, por ejemplo, T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. (1981), etc. La conversión de grupos

funcionales contenidos en los sustituyentes se puede llevar a cabo por métodos conocidos. Véase, por ejemplo, R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989), además de los procesos descritos anteriormente, y algunos de los compuestos activos de fórmula I se pueden utilizar como intermedios para la síntesis adicional de nuevos derivados según la fórmula A.

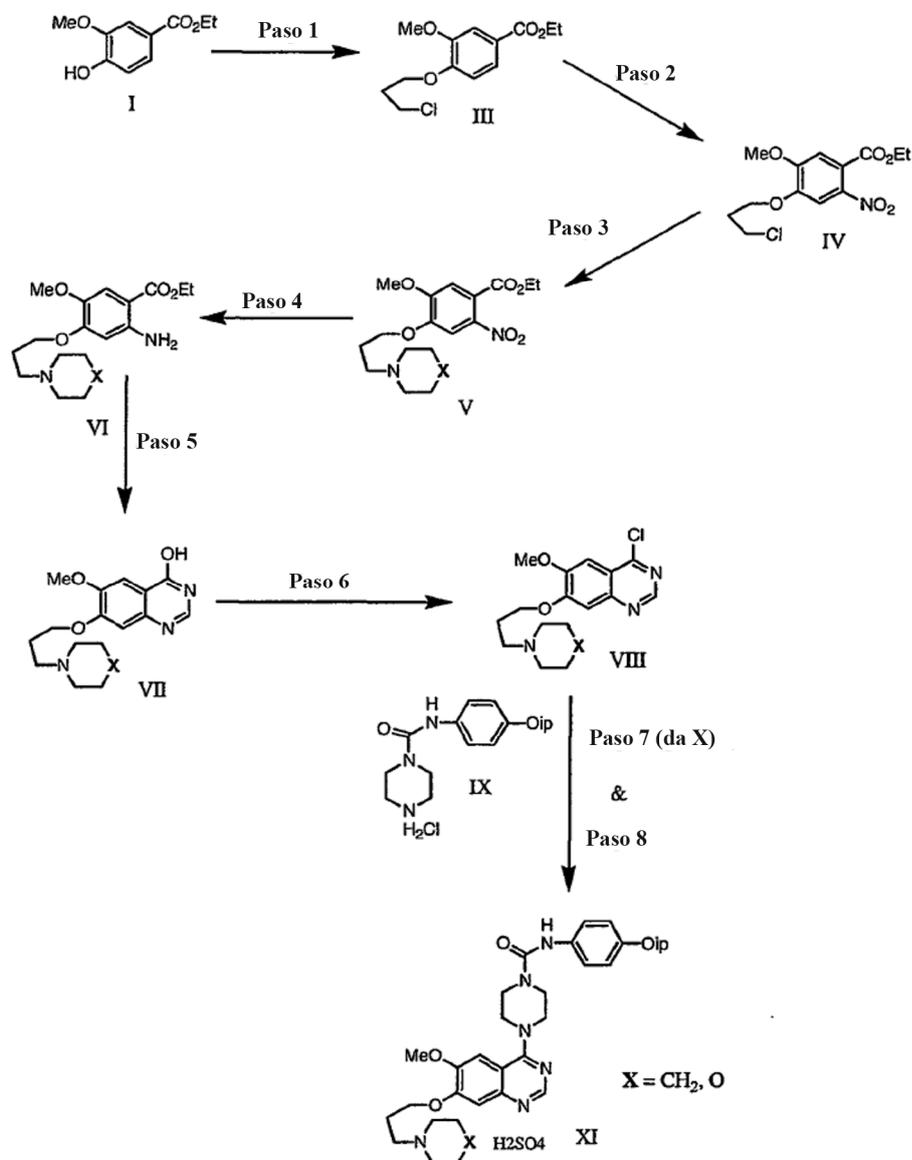
5 Los intermedios y los compuestos deseados en los procesos descritos anteriormente se pueden aislar y purificar por métodos de purificación convencionalmente usados en química sintética orgánica, por ejemplo, neutralización, filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización, y varios tipos de cromatografía. Los intermedios se pueden someter a la reacción posterior sin purificación.

10 Puede haber tautómeros para algunos de fórmula A, y la presente invención cubre todos los posibles isómeros incluyendo tautómeros y mezclas de los mismos, el proceso de hacerlos sería aparente para el experto en la materia. Cuando los carbonos quirales se prestan a dos enantiómeros diferentes, se contemplan ambos enantiómeros así como los procedimientos para separar los dos enantiómeros. En los compuestos de esta invención, los átomos de carbono unidos a cuatro sustituyentes no idénticos son asimétricos. Según esto, los compuestos también pueden existir como diastereoisómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos. Las síntesis descritas aquí pueden emplear racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida o intermedios. Los productos diastereoméricos resultantes de tales síntesis se pueden separar por métodos cromatográficos o de cristalización, o por otros métodos conocidos en la técnica. Asimismo, las mezclas de productos enantioméricos se pueden separar usando las mismas técnicas o por otros métodos conocidos en la técnica. Cada uno de los átomos asimétricos de carbono, cuando están presentes en los compuestos de esta invención, pueden estar en una de dos configuraciones (R o S) y ambas están dentro del ámbito de la presente invención. En los procesos descritos anteriormente, los productos finales pueden, en algunos casos, contener una pequeña cantidad de productos diastereoméricos o enantioméricos, sin embargo, estos productos no afectan a su aplicación terapéutica o diagnóstica.

25 En el caso donde se desea una sal de un compuesto de fórmula A y el compuesto se produce en forma de la sal deseada, se puede someter a purificación como tal. En el caso donde se produce un compuesto de fórmula A en estado libre y se desea su sal, el compuesto de fórmula A se disuelve o suspende en un disolvente orgánico adecuado, seguido por la adición de un ácido o una base para formar una sal. Preferiblemente el disolvente para la recristalización y la formación de sal es un alcohol inferior, preferiblemente metanol o etanol.

35 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención. No se pretende que los ejemplos limiten el ámbito de la presente invención y no se deben interpretar así. Las cantidades se dan en partes en peso o porcentajes en peso a menos que se indique de otra manera. Todas las patentes y publicaciones citadas se incorporan aquí mediante referencia. Los siguientes ejemplos específicos se proporcionan para asistir mejor al lector en varios aspectos de la práctica de la presente invención. Como estos ejemplos específicos son meramente ilustrativos, nada en la siguiente descripción se debe interpretar como limitante de la invención en modo alguno.

Esquema 1



5 Tales ejemplos del proceso según la invención son solamente una ilustración de un aspecto preferido de la invención. Otros procedimientos y adaptaciones serán aparentes para el experto en la materia tras examinar estos esquemas de reacción y las estructuras de los compuestos según la invención. Se considera que tales procedimientos están dentro del ámbito de la presente invención.

10 Además, los compuestos de fórmula A y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden existir en forma de aductos con agua (hidratos) o varios disolventes, que también están dentro del ámbito de la presente invención.

Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar mejor la presente invención.

15 **Ejemplo 1: Preparación de 4-(isopropoxi-fenil)-amida del ácido 4-[6-metoxi-7-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinazolin-4-il]-piperazina-1-carboxílico**

Paso 1

20 En un matraz de fondo redondo se cargó 1-cloro-3-bromopropano (1,28 moles) seguido por una disolución de carbonato potasio acuoso, vainillato de etilo (0,51 moles) y bromuro de N-butilamonio (0,0255 moles) y la mezcla de reacción resultante se calentó a alrededor de 70 hasta alrededor de 100°C durante 0,5-4 horas hasta que se confirmó la terminación de la reacción al compuesto III por análisis de HPLC/CCF. La mezcla de reacción se enfrió

hasta alrededor de 20-25°C y se añadió diclorometano. La mezcla bifásica resultante se separó. La fase orgánica se lavó con agua después disolución de salmuera y el disolvente se eliminó al vacío hasta aproximadamente 1/5 de su volumen original. Esta disolución de compuesto III en diclorometano se llevó al paso #2.

5 Paso 2

En un matraz de fondo redondo equipado con condensador, termómetro y agitador mecánico se cargó la disolución de III en diclorometano seguido por ácido acético (0,5 L) y la disolución marrón clara resultante se enfrió hasta alrededor de 0-5°C. A la disolución en agitación rápida se cargó gota a gota ácido nítrico al 70% (1,53 moles) durante alrededor de 40-60 minutos. La solución marrón clara resultante se calentó lentamente hasta alrededor de 50-70°C y se dejó agitar a esta temperatura durante alrededor de 2-10 horas hasta que se confirmó la terminación de la reacción por análisis de HPLC/CCF. La disolución de color naranja se echó en hielo/agua (1,0 L) y diclorometano (0,5 L). Se dejó calentar la solución hasta alrededor de 20°C, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó varias veces con agua desionizada seguido por salmuera. El disolvente se eliminó a presión reducida hasta aproximadamente 1/5 del volumen original momento en el que se introdujo etanol. La disolución etanólica se dejó enfriar hasta alrededor de 20°C durante 10-16 horas, después se enfrió adicionalmente hasta alrededor de 0-10°C durante alrededor de 1-3 horas. El sólido blancuzco se recogió por filtración al vacío para dar alrededor del 82% (basado en el peso de partida de I) de IV. La identidad del producto se confirmó por RMN de protón, carbono-13 y análisis de espectrometría de masas.

20 Paso 3

En un matraz de fondo redondo se cargó IV (0,31 moles) seguido por tolueno (500 ml), una disolución acuosa de carbonato de potasio, bromuro de N-butilamonio (0,0155 moles), yoduro de sodio (0,62 moles) y piperidina (0,93 moles) y la mezcla de reacción resultante se calentó a alrededor de 60-100°C durante alrededor de 1-10 horas hasta que se confirmó la terminación de la reacción por análisis de HPLC/CCF. La mezcla de reacción se enfrió hasta alrededor de 20-25°C y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, disolución de tiosulfato al 3% y después salmuera. El tolueno se eliminó a presión reducida hasta aproximadamente 1/5 de su volumen original momento en el que se añadieron etanol (500 ml) y agua (200 ml) y V se llevó en disolución al paso #4.

30 Paso 4

En un matraz de fondo redondo que contenía la solución de V en etanol/agua/tolueno se cargó catalizador de paladio sobre carbono (50% húmedo) y la mezcla de reacción se calentó hasta alrededor de 40-50°C. A esta mezcla de reacción calentada se cargó una solución hecha de antemano de formato de potasio (0,62 moles) y ácido fórmico (0,93 moles) en agua desionizada durante alrededor de 0,5-3 horas manteniendo la temperatura de la disolución entre 40-55°C y el pH de la disolución entre 3-6. La mezcla de reacción se dejó agitar durante alrededor de 0,5-4 horas a alrededor de 40-50°C momento en el que el análisis por HPLC/CCF confirmó la terminación de la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a presión atmosférica hasta que se alcanzó una temperatura del recipiente de alrededor de 80-90°C. La disolución acuosa restante se enfrió hasta alrededor de 20-25°C momento en el que se cargó acetato de etilo (600 ml) seguido por una disolución acuosa de carbonato de potasio suficiente para ajustar el pH a >10. Después de agitación vigorosa las fases se separaron, la fase acuosa básica se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido por disolución de salmuera. Esta disolución de acetato de etilo que contenía VI se llevó directamente al paso #5.

45 Paso 5

A un matraz de fondo redondo que contenía VI (0,31 moles) en acetato de etilo y uno equipado con agitador mecánico, termómetro y aparato de destilación se cargó formamida (210 ml) y se comenzó la destilación de acetato de etilo hasta que se alcanzó una temperatura del recipiente de alrededor de 120-130°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta alrededor de 60-80°C momento en el que se cargó formato de amonio (0,37 moles). La mezcla de reacción se calentó adicionalmente hasta alrededor de 110-150°C durante alrededor de 2-12 horas, preferiblemente a alrededor de 130°C durante alrededor de seis horas, hasta que se confirmó la terminación de la reacción por análisis de HPLC/CCF. La mezcla de reacción se enfrió hasta alrededor de 20-25°C momento en el que se cargaron en sucesión diglima (800 ml) seguido por metil-t-butil-éter (260 ml). La suspensión se dejó agitar a alrededor de 20-25°C durante alrededor de 1-10 horas, preferiblemente 3 horas, y después se enfrió hasta alrededor de 0-10°C durante alrededor de 1-3 horas. El producto se filtró, la torta se lavó con MTBE. La torta húmeda se transfirió a otro matraz de fondo redondo y al producto blanco se cargó MTBE (800 ml) y la suspensión se agitó vigorosamente durante alrededor de 1-4 horas a alrededor de 20-25°C. El producto se filtró y lavó con MTBE y después se secó a un peso constante a alrededor de 30-50°C al vacío para dar un rendimiento del 70% (basado en peso de partida de IV) de VII. La identidad del producto se confirmó por RMN de protón, de C-13 y análisis de espectrometría de masas.

60 Paso 6

65

En un matraz de fondo redondo equipado con agitador mecánico, termómetro, condensador y purga de nitrógeno se cargó tolueno (500 ml) seguido por VII (0,28 moles) y la suspensión resultante se enfrió a alrededor de 0-10°C momento en el que se cargó cloruro de tionilo (500 ml) en porciones durante varias horas manteniéndose la temperatura de la disolución de al menos <25°C. La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta alrededor de 10-15°C momento en el que se cargó dimetilformamida (100 ml) en porciones durante varias horas manteniéndose una temperatura de disolución de al menos <35°C. La mezcla de reacción se calentó hasta alrededor de 80-85°C donde se mantuvo durante alrededor de 1-5 horas hasta que se confirmó la terminación de la reacción por análisis de HPLC/CCF. A la mezcla de reacción se cargó tolueno (500 ml) manteniéndose la temperatura durante la adición hasta al menos >50°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alrededor de 20-25°C y se mantuvo a esta temperatura durante alrededor de 8-16 horas. El sólido precipitado resultante se filtró y la torta se lavó con tolueno. La torta aún húmeda con tolueno se añadió en porciones a una solución preparada de antemano de bicarbonato de potasio al 20% y diclorometano que se enfrió hasta alrededor de 0-5°C. Después de asegurar que se obtuvo un pH de la solución de al menos >10, las fases se separaron y la acuosa se extrajo una vez más con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y después salmuera. La disolución de diclorometano se evaporó a presión reducida a una temperatura de al menos <40°C hasta aproximadamente 1/5 de su volumen original momento en el que se cargó acetonitrilo (1800 ml). El sólido blanco precipitado resultante se enfrió hasta alrededor de 20-25°C y se dejó agitar a esta temperatura durante alrededor de 4 horas. El producto se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo para dar después de secar a un peso constante al vacío a alrededor de 35-50°C, un rendimiento del 72% de al menos >95% de VIII. La identidad de este producto se confirmó por análisis de protón, de C-13 y de espectrometría de masas.

Paso 7

En un matraz de fondo redondo equipado con agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo y purga de nitrógeno se cargó VIII (0,298 moles), dimetilformamida (800 ml), carbonato de potasio (0,746 moles) y IX (0,300 moles) y la mezcla de reacción se agitó a alrededor de 20-50°C durante alrededor de 2-24 horas, preferiblemente alrededor de 6 horas a alrededor de 40°C, hasta que se confirmó la terminación de la reacción por análisis de HPLC/CCF. La mezcla de reacción se enfrió hasta alrededor de 20-25°C momento en el que se cargó a una disolución de agua desionizada y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con disolución al 20% de cloruro de sodio, disolución al 20% de cloruro de amonio seguido por salmuera. El diclorometano (DCM) se eliminó hasta aproximadamente 1/5 de su volumen original por evaporación a presión reducida a una temperatura de al menos <40°C. A esta disolución de DCM se cargó etanol (1000 ml) y la disolución se calentó hasta alrededor de 40-50°C momento en el que se añadió carbón. La mezcla de reacción se agitó a alrededor de 40-50°C durante alrededor de 0,5-1,0 horas y después se filtró sobre celite para eliminar el carbón. El filtrado se volvió a calentar hasta alrededor de 40°C momento en que se añadió en porciones una disolución preparada de antemano de ácido sulfúrico en etanol hasta que se alcanzó un pH de la solución de alrededor de 2-4. La suspensión blanca resultante se enfrió hasta alrededor de 20-25°C y se agitó a esta temperatura durante alrededor de 2-8 horas. Se enfrió adicionalmente hasta alrededor de 0-10°C donde se agitó durante alrededor de 1-3 horas. El producto se recogió por filtración y la torta se lavó con etanol de alrededor de 0-10°C. El material se secó al vacío a alrededor de 40-50°C hasta que se obtuvo un peso constante para dar un rendimiento del 80% de X con al menos >90% de pureza por análisis de HPLC.

Paso 8

En un matraz de fondo redondo equipado con agitador mecánico, condensador, termómetro y purga de argón se cargó X crudo (0,167 moles) seguido por etanol (600 ml) y agua desionizada (200 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta alrededor de 55-60°C momento en que se alcanzó la disolución total. La disolución se enfrió hasta alrededor de 20-25°C durante al menos 1-4 horas, preferiblemente alrededor de 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió adicionalmente hasta alrededor de 0-5°C donde se mantuvo durante alrededor de 1-3 horas. El producto se recogió por filtración, la torta se lavó con etanol de aproximadamente 0-5°C y después se secó al vacío a alrededor de 35-55°C, preferiblemente alrededor de 45°C, hasta que se obtuvo XI con un LDD < 1%. El compuesto XI se aisló en un rendimiento del 83% y se determinó que era al menos >99% puro por análisis de HPLC sin impurezas de al menos >0,5%. La identidad del compuesto se confirmó por comparación a un estándar de referencia analítico previamente sintetizado y completamente caracterizado.

Ejemplo 2: Preparación de (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-4-il]-piperazina-1-carboxílico

Paso 1

En un matraz de fondo redondo se cargó 1-cloro-3-bromopropano (1,53 moles) seguido por una disolución de carbonato potasio acuoso, vainillato de etilo (0,51 moles) y bromuro de N-butilamonio (0,0255 moles) y la mezcla de reacción resultante se calentó a alrededor de 70-100°C durante alrededor de 0,5-4 horas hasta que se confirmó la terminación de la reacción del compuesto del título por análisis de HPLC/CCF. La mezcla de reacción se enfrió hasta alrededor de 20-25°C y se añadió diclorometano (500 ml) y la mezcla bifásica resultante se separó. La fase orgánica

se lavó con agua después disolución de salmuera y el disolvente se eliminó al vacío hasta aproximadamente 1/5 de su volumen original. Esta disolución de compuesto III en diclorometano se llevó al paso #2.

Paso 2

5 En un matraz de fondo redondo equipado con condensador, termómetro y agitador mecánico se cargó la disolución de III (0,51 moles) en diclorometano seguido por ácido acético (500 ml) y la disolución marrón clara resultante se enfrió hasta alrededor de 0-5°C. La disolución en agitación rápida se cargó gota a gota ácido nítrico al 70% (1,53 moles) durante alrededor de 40-60 minutos. La disolución marrón clara resultante se calentó lentamente hasta
10 alrededor de 50-70°C y se dejó agitar a esta temperatura durante alrededor de 2-10 horas hasta que se confirmó la terminación de la reacción por análisis de HPLC/CCF. La disolución de color rojo se echó en hielo/agua (1000 ml) y diclorometano (500 ml). Se dejó calentar la disolución hasta alrededor de 20°C, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó varias veces con agua desionizada seguido por salmuera. El disolvente se eliminó a presión reducida hasta aproximadamente 1/5 del volumen original momento en el que se introdujo etanol. La disolución se
15 dejó enfriar hasta alrededor de 20°C durante alrededor de 10-16 horas, después se enfrió adicionalmente hasta alrededor de 0-10°C durante alrededor de 1-3 horas. El sólido blancuzco se recogió por filtración al vacío para dar el 82% (basado en el peso de partida de I) de IV. La identidad del producto se confirmó por RMN de protón, carbono-13 y análisis de espectrometría de masas.

Paso 3

20 En un matraz de fondo redondo se cargó IV (0,315 moles) seguido por tolueno (500 ml), una disolución acuosa de carbonato de potasio, bromuro de N-butilamonio (0,0158 moles), yoduro de sodio (0,48 moles) y morfina (0,945 moles) y la mezcla de reacción resultante se calentó a alrededor de 60-100°C durante alrededor de 1-10 horas hasta
25 que se confirmó la terminación de la reacción por análisis de HPLC/CCF. La mezcla de reacción se enfrió hasta alrededor de 20-25°C y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, disolución de tiosulfato al 3% y después salmuera. El tolueno se eliminó a presión reducida hasta aproximadamente 1/5 de su volumen original momento en el que se añadieron etanol (500 ml) y agua (200 ml) y V se llevó en disolución al paso #4.

Paso 4

30 En un matraz de fondo redondo que contenía la disolución de V en etanol/agua/tolueno se cargó catalizador de paladio sobre carbono (50% húmedo) y la mezcla de reacción se calentó hasta alrededor de 40-50°C. A esta mezcla de reacción calentada se cargó una disolución hecha de antemano de formato de potasio (0,63 moles) y ácido fórmico (0,945 moles) en agua desionizada durante alrededor de 0,5-3 horas manteniendo la temperatura de la disolución entre 40-55°C y el pH de la disolución entre al menos 3-6. La mezcla de reacción se dejó agitar durante
35 alrededor de 0,5-4 horas a alrededor de 40-50°C momento en el que el análisis por HPLC/CCF confirmó la terminación de la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a presión atmosférica hasta que se alcanzó una temperatura del recipiente de alrededor de 80-90°C. La disolución acuosa restante se enfrió hasta alrededor de 20-25°C momento en el que se cargó acetato de etilo (500 ml) seguido por una disolución acuosa de carbonato de potasio suficiente para ajustar el pH a al menos >10. Después de agitación vigorosa las fases se separaron, la fase acuosa básica se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido por disolución de salmuera. Esta disolución de acetato de etilo que
40 contenía VI se llevó directamente al paso #5.

Paso 5

45 A un matraz de fondo redondo que contenía VI (0,315 moles) en acetato de etilo y uno equipado con agitador mecánico, termómetro y aparato de destilación se cargó formamida (210 ml) y se comenzó la destilación de acetato de etilo hasta que se alcanzó una temperatura del recipiente de alrededor de 120-130°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta alrededor de 60-80°C momento en el que se cargó formato de amonio (0,378 moles). La mezcla de reacción se calentó adicionalmente hasta alrededor de 110-150°C durante alrededor de 2-12 horas, preferiblemente a alrededor de 130°C durante alrededor de seis horas, hasta que se confirmó la terminación de la reacción por
50 análisis de HPLC/CCF. La mezcla de reacción se enfrió hasta alrededor de 20-25°C momento en el que se cargaron en sucesión diglima (800 ml) seguido por metil-t-butil-éter (225 ml). La suspensión se dejó agitar a alrededor de 20-25°C durante alrededor de 1-10 horas, preferiblemente 3 horas, y después se enfrió hasta alrededor de 0-10°C durante alrededor de 1-3 horas. El producto se filtró, la torta se lavó con MTBE. La torta húmeda se transfirió a otro matraz de fondo redondo y al producto blanco se cargó MTBE (800 ml) y la suspensión se agitó vigorosamente
55 durante alrededor de 1-4 horas a alrededor de 20-25°C. El producto se filtró y lavó con MTBE y después se secó a un peso constante a alrededor de 30-50°C al vacío para dar un rendimiento de al menos el 72% (basado en peso de partida de IV) de VII. La identidad del producto se confirmó por RMN de protón, de C-13 y análisis de espectrometría de masas.

Paso 6

En un matraz de fondo redondo equipado con agitador mecánico, termómetro, condensador y purga de nitrógeno se cargó tolueno (500 ml) seguido por VII (0,278 moles) y la suspensión resultante se enfrió a alrededor de 0-10°C momento en el que se cargó cloruro de tionilo (500 ml) en porciones durante varias horas manteniéndose la temperatura de la disolución de al menos <25°C. La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta alrededor de 10-15°C momento en el que se cargó dimetilformamida (100 ml) en porciones durante varias horas manteniéndose una temperatura de disolución de al menos <35°C. La mezcla de reacción se calentó hasta alrededor de 80-85°C donde se mantuvo durante alrededor de 1-5 horas hasta que se confirmó la terminación de la reacción por análisis de HPLC/CCF. A la mezcla de reacción se cargó tolueno (500 ml) manteniéndose la temperatura durante la adición hasta al menos >50°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alrededor de 20-25°C y se mantuvo a esta temperatura durante alrededor de 8-16 horas. El sólido precipitado resultante se filtró y la torta se lavó con tolueno. La torta aún húmeda con tolueno se añadió en porciones a una disolución preparada de antemano de bicarbonato de potasio al 20% y diclorometano que se enfrió hasta alrededor de 0-5°C. Después de asegurar que se obtuvo un pH de la disolución de al menos >10, las fases se separaron y la acuosa se extrajo una vez más con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y después salmuera. La disolución de diclorometano se evaporó a presión reducida a una temperatura de al menos <40°C hasta aproximadamente 1/5 de su volumen original momento en el que se cargó acetonitrilo (1400 ml). El sólido blanco precipitado resultante se enfrió hasta alrededor de 20-25°C y se dejó agitar a esta temperatura durante alrededor de 4 horas. El producto se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo para dar después de secar a un peso constante al vacío a alrededor de 35-50°C, un rendimiento de alrededor del 75% de al menos >95% de VIII. La identidad de este producto se confirmó por análisis de protón, de C-13 y de espectrometría de masas.

Paso 7

En un matraz de fondo redondo equipado con agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo y purga de nitrógeno se cargó VIII (0,298 moles), dimetilformamida (800 ml), carbonato de potasio (0,745 moles) y IX (0,300 moles) y la mezcla de reacción se agitó a alrededor de 20-50°C durante alrededor de 2-24 horas, preferiblemente alrededor de 6 horas a alrededor de 40°C, hasta que se confirmó la terminación de la reacción por análisis de HPLC/CCF. La mezcla de reacción se enfrió hasta alrededor de 20-25°C momento en el que se cargó a una disolución de agua desionizada y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con disolución al 20% de cloruro de sodio, disolución al 20% de cloruro de amonio seguido por salmuera. El diclorometano se eliminó hasta aproximadamente 1/5 de su volumen original por evaporación a presión reducida a una temperatura de al menos <40°C. A esta disolución de DCM se cargó etanol (800 ml) y la solución se calentó hasta alrededor de 40-50°C momento en el que se añadió carbón. La mezcla de reacción se agitó a alrededor de 40-50°C durante alrededor de 0,5-1,0 horas y después se filtró sobre celite para eliminar el carbón. El filtrado se volvió a calentar hasta alrededor de 40°C momento en que se añadió en porciones una disolución preparada de antemano de ácido sulfúrico en etanol hasta que se alcanzó un pH de la disolución de al menos alrededor de 2-3. La suspensión blanca resultante se enfrió hasta alrededor de 20-25°C y se agitó a esta temperatura durante alrededor de 2-8 horas. Se enfrió adicionalmente hasta alrededor de 0-10°C donde se agitó durante alrededor de 1-3 horas. El producto se recogió por filtración y la torta se lavó con etanol de alrededor de 0-10°C. El material se secó al vacío a alrededor de 40-50°C hasta que se obtuvo un peso constante para dar un rendimiento del 83% de X con al menos >90% de pureza por análisis de HPLC.

Paso 8

En un matraz de fondo redondo equipado con agitador mecánico, condensador, termómetro y purga de argón se cargó X crudo (0,166 moles) seguido por metanol (600 ml) y agua desionizada (40 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta alrededor de 50-55°C momento en que se alcanzó la disolución total. La disolución se enfrió hasta alrededor de 20-25°C durante alrededor de 1-4 horas, preferiblemente alrededor de 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió adicionalmente hasta alrededor de 0-5°C donde se mantuvo durante alrededor de 1-3 horas. El producto se recogió por filtración y la torta se lavó con metanol de aproximadamente 0-5°C y después se secó al vacío a alrededor de 35-55°C, preferiblemente alrededor de 45°C, hasta que se obtuvo XI con un LDD < 1%. El compuesto XI se aisló en un rendimiento de alrededor del 75% y se determinó que era al menos >99% puro por análisis de HPLC sin impurezas de al menos >0,5%. La identidad del compuesto se confirmó por comparación a un estándar de referencia analítico previamente sintetizado y completamente caracterizado.

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

Ejemplos de las formas para la administración son cápsulas, comprimidos, gránulos, polvos, jarabes, emulsiones, supositorios e inyecciones.

Las composiciones líquidas tales como emulsiones y jarabes que son apropiadas para la 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, saborizantes tales como sabor de fresa y menta, etc.

Se pueden preparar cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos usando excipientes tales como lactosa, glucosa, sacarosa y manitol, agentes disgregantes tales como almidón y alginato de sodio, lubricantes tales como estearato de magnesio y talco, aglutinantes tales como alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa y gelatina, tensioactivos tales como ésteres de ácidos grasos, plastificantes tal como glicerina, etc.

Las composiciones para la aplicación tópica se preparan disolviendo o suspendiendo un principio activo en uno o más tipos de disolventes tales como aceite mineral, vaselina y alcohol polihídrico, u otras bases usadas para fármacos tópicos.

Las composiciones para la administración intestinal se preparan usando soportes habituales tales como grasa de cacao, grasa hidrogenada y ácido carboxílico de grasa hidrogenada, y se suministran como supositorios.

Las composiciones adecuadas para la administración no oral preferiblemente comprenden una preparación acuosa estéril que contiene un principio activo que es isotónica con la sangre del receptor. Por ejemplo, las inyecciones se preparan usando un soporte que comprende una solución salina, una solución de glucosa, o una mezcla de una solución salina y una solución de glucosa. Las composiciones para administración no oral se pueden formular además para que contengan uno o más tipos de aditivos seleccionados de glicoles, aceites, saborizantes, conservantes (incluyendo antioxidantes), excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, aglutinantes, tensioactivos y plastificantes que se usan para la preparación de composiciones para la administración oral.

La dosis eficaz y el programa de administración para cada uno de los compuestos de fórmula (A) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos variará dependiendo de la vía de administración, la edad y peso corporal del paciente, y el tipo y grado de la enfermedad que se va a tratar. Sin embargo, en general es apropiado administrar un compuesto de fórmula (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 0,01-1000 mg/adulto/día, preferiblemente de 5-500 mg/adulto/día, en una o varias partes.

Todos los compuestos de la presente invención producidos por el proceso según la invención se pueden aplicar inmediatamente al tratamiento de enfermedades dependientes de quinasas de mamíferos como inhibidores de quinasas, específicamente, las relacionadas con tirosinas quinasas. Específicamente se prefieren compuestos que tienen una CI_{50} en el intervalo desde alrededor de 10 nM hasta alrededor de 10 μ M. Incluso más preferidos son compuestos que tienen una CI_{50} en el intervalo desde alrededor de 10 nM hasta alrededor de 1 μ M. Los más preferidos con compuestos que tienen un valor de CI_{50} que es menor de alrededor de 1 μ M. Se pueden seleccionar compuestos específicos de la presente invención que tienen una actividad para inhibir específicamente uno de los tres tipos de proteínas quinasas (por ejemplo, quinasas que fosforilan tirosina, quinasas que fosforilan tirosina y treonina y quinasas que fosforilan treonina). Las enfermedades dependientes de tirosinas quinasas incluyen malfuncionamiento hiperproliferativo que está causado o mantenido por actividad tirosina quinasa anormal.

Los ejemplos incluyen psoriasis, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis, cánceres, aterosclerosis y antiangiogénesis (por ejemplo, proliferación tumoral o retinopatía diabética). Aunque no se conocen bien las relaciones de otras clases de quinasas con enfermedades específicas, se considera que un compuesto selectivo que inhibe tirosina quinasa tiene un efecto terapéutico útil. Además, se entiende que otras clases de quinasas tienen sus propios efectos terapéuticos útiles. Quercetina, genisteína y estaurosporina, que son inhibidores de tirosinas quinasas inhiben otros muchos tipos de proteínas quinasas además de la tirosina quinasa, y tienen una citotoxicidad fuerte como resultado de la falta de especificidad para ellas. Según esto, se pueden identificar inhibidores de tirosinas quinasas (o inhibidores de otras quinasas) que tienen tendencia a inducir efectos secundarios indeseables debidos a la falta de selectividad usando una prueba habitual para medir la citotoxicidad.

La presente invención proporciona un proceso para hacer compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que inhiben la fosforilación del receptor de PDGF para impedir el crecimiento celular anormal y por tanto, son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades de células proliferativas tales como arterioesclerosis, reobstrucción vascular, cáncer y glomeruloesclerosis. Otras variaciones en los procesos y compuestos según la invención serán aparentes al considerar las formas de realización preferidas de la presente invención y se contemplan en el presente documento como que están dentro del ámbito de la presente invención.

Las composiciones o formulaciones de los compuestos de la invención se preparan para almacenamiento o administración mezclando el compuesto que tiene el grado de pureza deseado con soportes, excipientes, estabilizantes, etc., fisiológicamente aceptables y se pueden proporcionar en formulaciones de liberación sostenida o liberación dependiente del tiempo. Los soportes o diluyentes aceptables para uso terapéutico se conocen bien en el campo farmacéutico, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A.R. Gennaro edit. 1985). Tales materiales no son tóxicos para el receptor a las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato, acetato y otras sales de ácidos orgánicos, antioxidantes tales como ácido ascórbico, péptidos de bajo peso molecular (menos de alrededor de diez residuos) tales como poliarginina, proteínas, tales como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas, polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona, aminoácidos, tales como glicina, ácido glutámico, ácido aspártico o arginina, monosacáridos,

disacáridos y otros hidratos de carbono incluyendo celulosa o sus derivados, glucosa, manosa o dextrinas, agentes quelantes tales como EDTA, polioles tales como manitol o sorbitol, contraiones tal como sodio y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN®, PLURONICS® o polietilenglicol.

5 El término “cantidad eficaz” es una cantidad necesaria para administrar el compuesto según la presente invención para proporcionar el efecto necesario tal como inhibir la fosforilación de quinasas o tratar estados de enfermedad en mamíferos. Según la presente invención, un tamaño adecuado de dosis única es una dosis que puede prevenir o
10 tratar un animal con una enfermedad cuando se administra una o más veces durante un período de tiempo adecuado. Las dosis pueden variar dependiendo de la enfermedad que se está tratando. Por ejemplo, en el tratamiento de la hipersensibilidad, una dosis única adecuada puede depender de la naturaleza de inmunógeno que causa la hipersensibilidad.

Un protocolo de administración eficaz (es decir, administrar una composición terapéutica de una manera eficaz) comprende parámetros de dosis y vías de administración adecuados que producen la prevención o tratamiento de
15 una enfermedad. Los parámetros de dosis y vías de administración adecuadas se pueden determinar usando métodos estándar en la técnica para una enfermedad particular. Tales métodos incluyen, por ejemplo, determinación de los índices de supervivencia, efectos secundarios (es decir, toxicidad) y progresión o regresión de la enfermedad. Por ejemplo, la eficacia de los parámetros de dosis y vías de administración de una composición terapéutica de la presente invención se pueden determinar evaluando los índices de respuesta. Tales índices de respuesta se refieren
20 al porcentaje de pacientes tratados en una población de pacientes que responden con una remisión parcial o completa.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la invención que se van a usar para la administración terapéutica deben ser estériles. La esterilidad se logra fácilmente por filtración a través de membranas estériles tales como membranas de 0,2 micrómetros, o por otros métodos convencionales. Las formulaciones típicamente se
25 almacenan en forma liofilizada o como una solución acuosa. El pH de las preparaciones de la invención típicamente será alrededor de 3-11, más preferiblemente alrededor de 5-9 y lo más preferiblemente alrededor de 7-8. Se entenderá que el uso de ciertos de los excipientes, soportes o estabilizantes anteriores producirá la formación de sales cíclicas de polipéptidos. Mientras que la vía de administración preferida es por inyección, también se anticipan otros métodos de administración tal como por vía oral, intravenosa (bolo y/o infusión), subcutánea, intramuscular, colónica, rectal, nasal, transdérmica o intraperitoneal, empleando varias formulaciones farmacéuticas tales como supositorios, pellas o pequeños cilindros implantados, aerosoles, formulaciones farmacéuticas orales y formulaciones tópicas tales como pomadas, gotas y parches dérmicos. Los compuestos de la invención se
30 incorporan deseablemente en artículos con forma tales como implantes que pueden emplear materiales inertes tales como polímeros biodegradables o siliconas sintéticas, por ejemplo Silastic, goma de silicona u otros polímeros comercialmente disponibles.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma de sistemas de distribución de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los
40 liposomas se pueden formar a partir de una variedad de lípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, factores de crecimiento, hormonas u otros grupos de direccionamiento, a los que se acoplan las
45 moléculas de compuesto. Los compuestos de la invención también se pueden acoplar a polímeros adecuados como soportes de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol o polietilenoóxido-polilisina sustituido con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para alcanzar liberación controlada de un fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliactales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles. Los polímeros y matrices poliméricas semipermeables se pueden formar en artículos con forma, tales como válvulas, endoprótesis vasculares, tubos, prótesis y similares.

55 Las formulaciones líquidas del compuesto terapéutico en general se colocan en un envase que tiene un puerto de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tampón perforable por una aguja de inyección hipodérmica.

Las dosis terapéuticamente eficaces se pueden determinar por métodos *in vitro* o *in vivo*. Para cada compuesto particular de la presente invención, se pueden hacer determinaciones individuales para determinar la dosis óptima
60 requerida. El intervalo de dosis terapéuticamente eficaces estará influido por la vía de administración, los objetivos terapéuticos y el estado del paciente. Para inyección con aguja hipodérmica, se puede asumir que la dosis se administra en los líquidos corporales. Para otras vías de administración, la eficacia de absorción se debe determinar individualmente para cada compuesto por métodos bien conocidos en farmacología. Según esto, puede ser necesario que el terapeuta titule la dosis y modifique la vía de administración según se requiera para obtener el
65 efecto terapéutico óptimo. La determinación de los niveles de dosis eficaz, es decir, los niveles de dosis necesarios

para alcanzar el resultado deseado, los determinará fácilmente el experto en la materia. Típicamente, las aplicaciones de compuestos se empiezan a niveles bajos de dosis, aumentándose los niveles de dosis hasta que se alcanza el efecto deseado.

5 Los compuestos y composiciones de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral en una cantidad eficaz en el intervalo de dosis de alrededor de 0,001 hasta alrededor de 1000 mg/kg, preferiblemente desde alrededor de 0,01 hasta alrededor de 100 mg/kg y más preferiblemente desde alrededor de 0,1 hasta alrededor de 20 mg/kg. De forma ventajosa, los compuestos y composiciones de la invención se pueden administrar varias veces al día. Otras pautas de dosis también pueden ser útiles (por ejemplo dosis única diaria y/o infusión continua).

10 Típicamente, se mezclan alrededor de 0,5 hasta alrededor de 500 mg de un compuesto o mezcla de compuestos de la invención, como la forma ácido o base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, con un vehículo, soporte, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizante, colorante, saborizante, etc., fisiológicamente aceptable, como exige la práctica farmacéutica aceptada. La cantidad de principio activo en estas composiciones es tal que se obtiene una dosis adecuada en el intervalo indicado.

15 Los adyuvantes típicos que se pueden incorporar en comprimidos, cápsulas y similares son aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, y excipientes tales como celulosa microcristalina, agentes disgregantes como almidón de maíz o ácido alginico, lubricantes tales como estearato de magnesio, agentes edulcorantes tales como sacarosa o lactosa, o agentes saborizantes. Cuando la forma farmacéutica es una cápsula, además de los materiales anteriores también puede contener soportes líquidos tales como agua, solución salina o un aceite graso. Se pueden usar otros materiales de varios tipos como recubrimientos o como modificadores de la forma física de la forma farmacéutica. Las composiciones estériles para inyección se pueden formular según la práctica farmacéutica convencional. Por ejemplo, se puede desear la disolución o suspensión de compuesto activo en un vehículo tal como un aceite o un vehículo graso sintético como oleato de etilo o en un liposoma. Se pueden incorporar tampones, conservantes, antioxidantes y similares según la práctica farmacéutica aceptada.

20 Las sales de adición ácida incluyen clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, alquilsulfonatos, por ejemplo, metanosulfonatos, etanosulfonatos o isetionatos, arilsulfonatos, por ejemplo, p-toluenosulfonatos, besilatos o napsilatos, fosfatos, sulfatos, hidrogenosulfatos, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, citratos, maleatos, fumaratos, malonatos, succinatos, lactatos, oxalatos, tartratos y benzoatos. Las sales derivadas de bases inorgánicas u orgánicas incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio o calcio, y sales de aminas orgánicas tales como sales de morfina, piperidina, dimetilamina o dietilamina. Los profármacos de los compuestos de fórmula (1) incluyen esos compuestos, por ejemplo, ésteres, alcoholes o aminos que son convertibles in vivo por medios metabólicos, por ejemplo, por hidrólisis, reducción, oxidación o transesterificación, a compuestos de fórmula (1). Sales particularmente útiles de los compuestos según la invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables, especialmente sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. A continuación, se explica específicamente la actividad farmacológica de los compuestos de la presente invención mediante ejemplos de prueba.

30 Las actividades farmacológicas de los compuestos de la presente invención se obtienen según los procedimientos de ejemplo de prueba como sigue, por ejemplo.

45 **Ensayo de prueba biológica de tipo 1**

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

50 (1) Ensayo de fosforilación en HR5

La línea celular HR5 es una línea celular de células CHO manipulada para que sobreexpresa β -PDGFR humano, línea celular que está disponible de la ATCC. El nivel de expresión de β -PDGFR en células HR5 es alrededor de 5×10^4 receptores por célula. Para el ensayo de fosforilación según la invención, las células HR5 se cultivaron hasta confluencia en placas de microtitulación de 96 pocillos en condiciones de cultivo de tejido estándar, seguido por ayuno de suero durante 16 horas. Las células quiescentes se incubaron a 37°C sin o con concentraciones crecientes del compuesto de prueba (0,01-30 μ M) durante 30 minutos seguido por la adición de PDGF BB 8 nM durante 10 minutos. Las células se lisaron en Tris 100 mM, pH 7,5, NaCl 750 mM, Triton X-100 al 0,5%, pirofosfato de sodio 10 mM, NaF 50 mM, aprotinina 10 μ g/ml, leupeptina 10 μ g/ml, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM, vanadato de sodio 1 mM y el lisado se clarificó por centrifugación a 15.000 x g durante 5 minutos. Los lisados clarificados se transfirieron a una segunda placa de microtitulación en la que los pocillos se habían recubierto previamente con 500 ng/pocillo del Acm anti- β -PDGFR 1B5B11, y después se incubaron durante dos horas a temperatura ambiente. Después de lavar tres veces con tampón de unión (gelatina al 3%, Hepes 25 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0,01%), se añadieron 250 ng/ml de anticuerpo policlonal de conejo anti-fosfotirosina (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 μ g/ml de anticuerpo anti-conejo conjugado a peroxidasa de rábano (Boehringer Mannheim) a 37°C durante 60 minutos. Los pocillos se lavaron antes de añadir ABTS (Sigma), y se siguió la velocidad de formación de

sustrato a 650 nm. Los resultados del ensayo se describen como CI_{50} (expresada como la concentración de un compuesto según la invención que inhibe la fosforilación del receptor de PDGF en un 50%) comparada con células control que no se exponen a un compuesto según la invención.

- 5 Ejemplos de tales resultados de prueba de CI_{50} en el ensayo en HR5 para compuestos según la invención se muestran posteriormente en la tabla 1.

(1) Ensayo de fosforilación en MG63

- 10 La línea celular MG63 es una línea de células tumorales de osteosarcoma humano disponible de la ATCC. Este ensayo es para medir la fosforilación de β -PDGFR endógeno en células MG63. Las condiciones del ensayo son las mismas que las descritas para las células HR5, excepto que la estimulación con PBGF-BB se proporciona en presencia o ausencia de plasma humano al 45%. Los resultados del ensayo en HR5 se describen como una CI_{50} (expresada como la concentración de un compuesto según la invención que inhibe la fosforilación del receptor de PDGF en un 50%) comparada con células control que no se exponen a un compuesto según la invención.

Ejemplos de tales resultados de prueba de CI_{50} en el ensayo en MG63 para compuestos según la invención se muestran posteriormente en la tabla 1.

- 20 Los resultados para los ejemplos de compuestos 1 y 2 se muestran en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Compuesto ejemplo	MG63 con plasma humano CI_{50} (μM)	HR5 CI_{50} (μM)
Ejemplo 1	0,030	0,250
Ejemplo 2	0,060	0,130

- 25 Ensayo de prueba biológica de tipo 2

Inhibición de crecimiento contra células de músculo liso

- 30 Las células de músculo liso vascular se aíslan de una aorta de cerdo por explantación y se usan para la prueba. Las células se ponen en pocillos de una placa de 96 pocillos (8000 células/pocillo) y se cultivan en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) con suero bovino fetal al 10% (SBF; Hyclone) durante 4 días. Después, las células se cultivan adicionalmente en DMEM con SBF al 0,1% durante 3 días y se sincronizan en una fase estacionaria de crecimiento celular.

- 35 A cada pocillo se añade DMEM con SBF al 0,1% y una muestra de prueba a una concentración variada, y se ocasiona el crecimiento celular con PDGF-BB (SIGMA, concentración final: 20 ng/ml). Después de cultivar durante tres días, el crecimiento celular se mide usando un kit de ensayo de crecimiento celular (Boehringer Mannheim) según el método XTT [J. Immunol. Methods, 142, 257-265 (1991)], y se calcula la puntuación de crecimiento celular por la siguiente ecuación

Puntuación de crecimiento celular = $100 \times \{1 - (M - PO) / (P100 - PO)\}$ en donde P100 = absorbancia por el reactivo XTT cuando se estimula con PDGF-BB; PO = absorbancia por el reactivo XTT cuando no se estimula con PDGF-BB, y M = absorbancia por el reactivo XTT después de la adición de una muestra cuando se estimula con PDGF-BB.

- 45 El resultado de la prueba se expresa como la concentración de un compuesto de prueba que inhibe el crecimiento celular en un 50% (CI_{50}).

Ensayo de prueba biológica de tipo 3

- 50 *Efecto inhibidor sobre la hipertrofia de la íntima vascular*

- 55 Se anestesian ratas SD macho (peso: 375-445 g, Charles River, criterio de referencia) con pentobarbital sódico (50 mg/kg, i.p.), y después el cuello de cada animal se corta por incisión mediana, seguido por la inserción retrógrada de un catéter con globo (2F, Edwards Laboratories) en la carótida externa izquierda. Después de repetir el tratamiento anterior siete veces, el catéter se saca, la carótida externa izquierda se liga y la herida se sutura. Se suspende un compuesto de prueba en una solución al 0,5% de Tween 80 en una solución acuosa de cloruro de sodio hasta una concentración de 20 mg/ml en el caso de la administración intraperitoneal y en una solución al 0,5% de metilcelulosa 400 hasta 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 durante un periodo de 15 días empezando el día antes de la lesión por globo. El día 14 después de la lesión por globo, el animal se mata y se extirpa su carótida izquierda. Los tejidos se fijan con formalina, se envuelven en parafina y se

cortan, seguido por tinción Elastica Wangeeson. El área de de la sección transversal de los tejidos vasculares (íntima y media) se mide con un analizador de imagen (Luzex F, NIRECO) y la relación del área íntima/media (I/M) se considera como el grado de hipertrofia de la íntima vascular.

- 5 De los resultados obtenidos, es aparente cuando la hipertrofia de la íntima vascular se inhibe significativamente por la administración de los compuestos de la presente invención.

Ensayo de prueba biológica de tipo 4

10 *Evaluación por el uso de un modelo de artritis por adyuvante en rata*

Se rompen células muertas de *Mycobacterium bacterium* (Difco Laboratories Inc.) en un mortero de ágata y se suspenden en parafina líquida a la concentración final de 6,6 mg/ml, seguido por esterilización con vapor a alta presión. Después, se inyectan por vía subcutánea 100 ml de la suspensión en la almohadilla del pie delantero derecho de cada animal de grupos de ratas Lewis hembras de 8 semanas de edad (Charles River Japón) (6 animales/grupo) para inducir artritis por adyuvante. Se suspende un compuesto de prueba en una solución al 0,5% de metilcelulosa a la concentración final de 3 mg/ml y, desde justo antes de la inducción de la artritis, la suspensión se administra por vía oral en una cantidad de 100 ml/100 g de peso corporal una vez al día, 5 días a la semana. A un grupo control se administra una solución al 0,5% de metilcelulosa. A un grupo normal no se le da tratamiento adyuvante o administración de compuesto de prueba. La administración del compuesto de prueba continúa hasta el día 18 después del tratamiento con el adyuvante. El día 17, se cuenta el número de leucocitos en sangre periférica, y el día 18 se recoge toda la sangre, seguido por disección.

Se miden y evalúan el cambio en peso corporal con el paso del tiempo, el cambio de edema en el pie delantero con el paso del tiempo, el peso de bazo y timo, el número de leucocitos en sangre periférica, el contenido en 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. Se mide el volumen de cada uno de ambos pies delanteros usando un dispositivo de medida de edema de pie delantero de rata (TK-101, Unicom). Se cuenta el número de leucocitos en sangre periférica usando un contador de células sanguíneas automatizado multicanal (Sysmex K-2000, Toa, Iyo Denshi Co., Ltd.). El contenido de hidroxiprolina de la orina se mide según el método descrito en Ikeda, et al., Annual Report of Tokyo Metropolitan Research Laboratories P. H., 36, 277 (1985), y el contenido de glucosaminoglicano se mide según el método descrito en Moriyama, et al., Hinyo Kyo, 40, 565 (1994) y Klomp makers, et al., Analytical Biochemistry, 153, 80 (1986). La concentración de SH en suero se mide según el método descrito en Miesel, et al., Inflammation, 17, 595 (1993), y la concentración de monóxido de nitrógeno se mide según el método de Tracey, et al., Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics, 272, 1011 (1995). La concentración de mucoproteína se mide usando el kit Aspro GP (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.). Se calcula el porcentaje de inhibición para cada indicación según la siguiente ecuación.

$$\% \text{ de inhibición} = \{(\text{Grupo control} - \text{Grupo con compuesto administrado}) / (\text{Grupo control} - \text{Grupo normal})\} \times 100.$$

40 De los resultados obtenidos de tales ensayos, es aparente cuando el compuesto según la invención inhibe la aparición de artritis por adyuvante.

Ensayo de prueba biológica de tipo 5

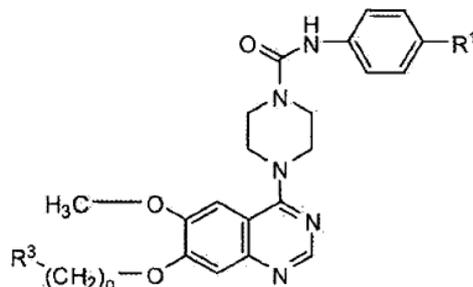
45 *Actividad en un modelo de glomerulonefritis mesangial proliferativa*

Se administra anticuerpo monoclonal anti-Thy-1.1 de rata OX-7 (Sedaren) a ratas Wister-Kyoto macho (Charles River Japón, 160 g, 6 animales/grupo) en una cantidad de 1,0 mg/kg por administración intravenosa a través de la vena de la cola. Se suspende un compuesto de prueba en una solución al 0,5% de metilcelulosa y la suspensión resultante se administra a cada una de las ratas dos veces al día durante un periodo de 7 días empezando el día antes de la administración de OX-7. El día 7 después de la administración de OX-7, cuando el crecimiento de células mesangiales y la hipertrofia de la matriz extracelular se hacen importantes, se extirpa el riñón izquierdo de cada rata, se fija con formalina tamponada al 20% durante 6 horas y en envuelve en parafina, seguido por cortes. Los trozos obtenidos se someten a inmunotinción de tejido usando el anticuerpo PC10 (DAKO) contra un antígeno intranuclear de células proliferativas. Después de la tinción comparativa con solución de tinción de verde de metilo usando diamminobencidina como revelador de color, los trozos de parafina se encierran. Se observan la mitad de los glomérulos en un trozo de riñón y se calcula el número de células en un glomérulo que son positivas para el antígeno intranuclear de células proliferativas. La prueba para la significación de la diferencia se lleva a cabo mediante la prueba de Wilcox.

De tales resultados, es aparente cuando los compuestos según la presente invención muestran actividad aliviadora sobre la glomerulonefritis mesangial proliferativa.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para hacer un compuesto según la fórmula A(2):



Fórmula A(2)

en donde

R¹ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:

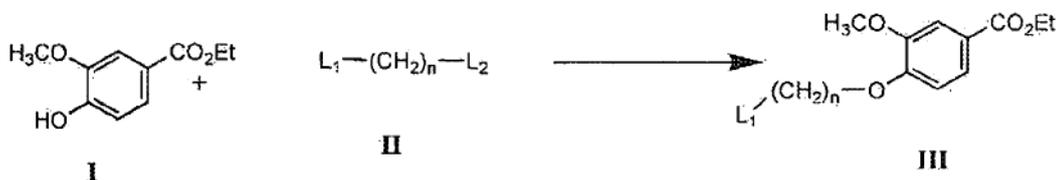
-CN, -O-alquilo de C₁₋₈ que tiene cadena lineal o ramificada; -O-fenilo, -O-naftilo, -O-indolilo y -O-isoquinolilo; n es de 2 a 5;

R³ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:

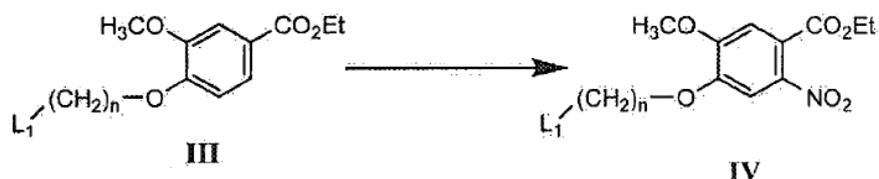
piperidina, pirrolidina, morfolina, piperazina, 4-metil-piperidina y 2-metil-piperidina; y todas las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo;

que comprende los pasos de:

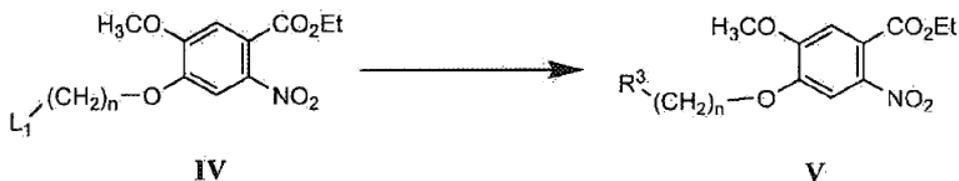
(a) eterificar el grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula I con un compuesto de fórmula II en donde cada uno de L₁ y L₂ es independientemente un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alcoxi, ariloxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxi y arilsulfoniloxi, en donde L₁ es menos reactivo que el grupo saliente L₂ en condiciones de eterificación básicas en presencia de un disolvente a temperatura de reflujo del disolvente durante 2-6 horas para producir un compuesto de fórmula III como sigue:



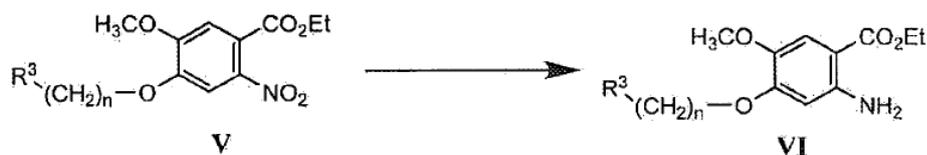
(b) nitrar el compuesto según la fórmula III, para dar un compuesto según la fórmula IV, a una temperatura desde 0°C hasta 80°C en ácido nítrico y un disolvente, como sigue:



(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV, con un compuesto que contiene amina, en presencia de un catalizador básico y un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula V, como sigue:



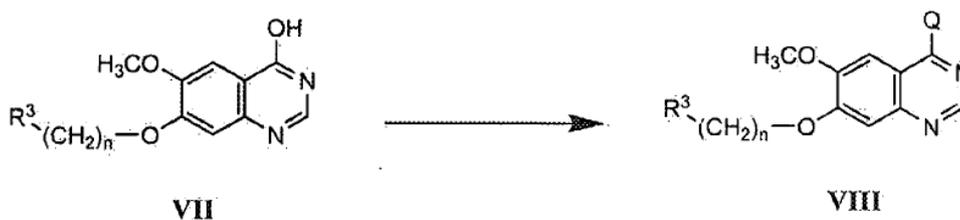
(d) reducir el grupo nitro en el compuesto de fórmula V a un grupo amino y producir de esta manera un compuesto de fórmula VI, como sigue:



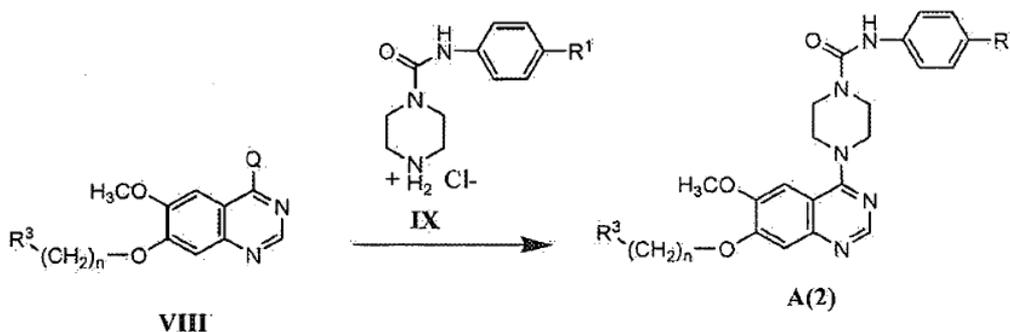
(e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VI con formato de amonio y formamida a una temperatura desde 100°C hasta 200°C para producir un derivado de quinazolina ciclado de fórmula VII, como sigue:



5 (f) reemplazar el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula VII con un grupo saliente Q seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alcoxi, ariloxi, alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo para proporcionar un compuesto de fórmula VIII, como sigue:



10 (g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII con un compuesto de la fórmula IX para sustituir el grupo saliente Q y proporcionar un compuesto de fórmula A(2), como sigue:



15 (h) y opcionalmente, producir una sal del compuesto de fórmula A(2).

2. El proceso según la reivindicación 1 en donde el grupo saliente L₁ en el paso (a) se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, p-toluenosulfonato y metilsulfonato.
- 20 3. El proceso según la reivindicación 1 en donde el grupo saliente L₂ en el paso (a) se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, p-toluenosulfonato y metilsulfonato.
4. El proceso según la reivindicación 1 en donde el solvente en el paso (a) se selecciona del grupo que consiste en tolueno, metanol, etanol, éter y THF.
- 25 5. El proceso según la reivindicación 1 en donde la base en el paso (a) se selecciona del grupo que consiste en carbonato de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.
6. El proceso según la reivindicación 1 en donde el catalizador en el paso (c) se selecciona del grupo que consiste en carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y yoduro de sodio.
- 30 7. El proceso según la reivindicación 1 en donde el disolvente en el paso (c) se selecciona del grupo que consiste en tolueno, etanol, éter, THF, glicina, diglicina y MBTE.

8. El proceso según la reivindicación 1 en donde el grupo saliente Q se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, p-toluenosulfonato y metilsulfonato.
- 5 9. El proceso según la reivindicación 1, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en -O-isopropilo y CN, y n es 2 o 3.
10. El proceso según la reivindicación 9, en donde R³ es piperidina, metil-piperidinina, 2-metilpiperidina o pirrolidina.
- 10 11. El proceso según la reivindicación 1, en donde n es 3, y R¹ es -O-isopropilo o CN.
12. El proceso según la reivindicación 1, en donde R³ es N-piperidina o N-pirrolidina.
- 15 13. El proceso según la reivindicación 9, en donde R³ es N-piperidina o N-pirrolidina.
14. El proceso según la reivindicación 1, en donde n es 3, R¹ es -O-isopropilo, y R³ es N-piperidina o N-morfolina.