

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 781**

51 Int. Cl.:
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03700951 .1**
96 Fecha de presentación: **28.01.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1474420**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2004**

54 Título: **Compuestos de quinazolina**

30 Prioridad:
01.02.2002 EP 02290242

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.05.2012

73 Titular/es:
AstraZeneca AB
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:
HENNEQUIN, Laurent Francois Andre

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 381 781 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 de quinazolina

La presente invención se refiere a derivados de quinazolina, a los procedimientos para su preparación, a los compuestos intermedios para su preparación, a las composiciones farmacéuticas que los contienen como ingrediente activo, a su utilización como medicamentos y a su utilización en la preparación de medicamentos para su utilización en la producción de efectos reductores de permeabilidad antiangiogénica y/o vascular en animales de sangre caliente tales como los humanos.

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

Las tirosina cinasas receptoras (RTK, por sus siglas en inglés) son importantes para la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de las células. Estas moléculas transmembranarias consisten de manera característica en un dominio extracelular de unión al ligando conectado a través de un segmento en la membrana plasmática a un dominio intracelular con actividad de tirosina cinasa. La unión del ligando al receptor da como resultado la estimulación de la actividad de la tirosina cinasa asociada al receptor, que conduce a la fosforilación de los restos de tirosina tanto en el receptor como en otras moléculas intracelulares. Estos cambios en la fosforilación de la tirosina inician una cascada de señales que conduce a una serie de respuestas celulares. Hasta la fecha, se han identificado al menos diecinueve subfamilias diferenciadas de RTK, definidas por la homología de la secuencia de aminoácidos. Una de estas subfamilias está actualmente comprendida por el receptor de tirosina cinasa de tipo fms, Flt-1, el receptor que contiene el dominio de inserción de cinasa, KDR -1 (también referido como Flk-1) y otro receptor de tirosina cinasa de tipo fms, Flt-4. Se ha demostrado que dos de estas RTK relacionadas, Flt-1 y KDR, se unen a VEGF con gran afinidad (De Vries *et al.*, 1992, *Science* 255: 989-991; Terman *et al.*, 1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 192, 187: 1579-1586). La fijación del VEGF a estos receptores expresados en células heterólogas se ha asociado a cambios en el estado de fosforilación de la tirosina de las proteínas celulares y en los flujos de calcio.

La presente invención se basa en el descubrimiento de compuestos que sorprendentemente inhibe los efectos del VEGF, una propiedad valiosa en el tratamiento de enfermedades asociado a la angiogenia y/o al aumento de la permeabilidad vascular tales como el cáncer, la diabetes, la psoriasis, la artritis reumatoide, el sarcoma de Kaposi, el hemangioma, el linfodema, las nefropatías aguda y crónica, el ateroma, la restenosis arterial, las enfermedades autoinmunitarias, la inflamación aguda, la formación excesiva de cicatrices y adherencias, endometriosis, hemorragia uterina disfuncional y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos incluyendo la degeneración macular.

El VEGF es un estímulo clave para la vasculogenia y la angiogenia. Esta citocina induce un fenotipo de crecimiento vascular rápido induciendo la proliferación de células endoteliales, la expresión y migración de la proteasa, y la posterior organización de las células para formar un tubo capilar (Keck, P.J., Hauser, S.D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., y Connolly, D.T., *Science* (Washington DC), 246: 1309-1312, 1989; Lamoreaux, W.J., Fitzgerald, M.E., Reiner, A., Hasty, K.A., y Charles, S.T., *Microvasc. Res.*, 55: 29-42, 1998; Pepper, M.S., Montesano, R., Mandroita, S.J., Orci, L. y Vassalli, J.D., *Enzyme Protein*, 49: 138-162, 1996.). Además, VEGF induce permeabilidad vascular significativa (Dvorak, H.F., Detmar, M., Claffey, K.P., Nagy, J.A., van de Water, L. y Senger, D.R., (*Int. Arch. Allergy Immunol.*, 107: 233-235, 1995; Bates, D.O., Heald, R.L, Curry, F.E. y Williams, B. *J. Physiol.* (Lond.), 533: 263-272, 2001), estimulando la formación de una red vascular inmadura, hiperpermeable, que es característica de la angiogenia patológica.

Se ha demostrado que la activación solo del KDR es suficiente para estimular todas las respuestas fenotípicas principales al VEGF, incluyendo la proliferación, la migración y la supervivencia de las células endoteliales, y la inducción de la permeabilidad vascular (Meyer, M., Clauss, M., Lepple-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H.G., Ziche, M., Lanz, C., Büttner, M., Rziha, H-J. y Dehio, C., *EMBO J.*, 18: 363-374, 1999; Zeng, H., Sanyal, S. y Mukhopadhyay, D., *J. Biol. Chem.*, 276: 32714-32719, 2001; Gille, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B., Zioncheck, T.F., Pelletier, N. y Ferrara, N., *J. Biol. Chem.*, 276: 3222-3230, 2001).

La publicación de la solicitud de patente Internacional número WO 00/47212 describe los inhibidores de tirosina cinasa receptores de VEGF. Los compuestos del documento WO 00/47212 posee actividad contra el receptor VEGF de tirosina cinasa (RTK) de modo que puede utilizarse en una cantidad suficiente para inhibir VEGF RTK mientras que no demuestran ninguna actividad significativa contra EGF RTK. Su actividad inhibidora de VEGF RTK es debida tanto a la actividad contra KDR como contra Flt-1, pero generalmente son más potentes contra KDR. Generalmente han ampliado la farmacocinética del plasma. Se ha descubierto que algunos inhibidores RTK de VEGF actúan como bloqueadores del canal de potasio y son positivos en un ensayo de hERG; dicha actividad puede dar lugar a cambios del ECG (electrocardiograma) *in vivo*. Los compuestos del documento WO 00/47212 tienen predominantemente cadenas laterales básicas.

Inesperadamente los inventores han descubierto ahora los compuestos de la presente invención son inhibidores de KDR muy potentes pero que tienen menos actividad contra Flt-1 que los compuestos del documento WO 00/47212, que tienen farmacocinética del plasma menos extendida que los compuestos del documento WO 00/47212 y que son inactivos o solamente muy poco activos en un ensayo de hERG. Los compuestos de la presente invención tienen predominantemente cadenas laterales neutras. Los compuestos de la presente invención tienen un perfil toxicológico beneficioso en comparación con los compuestos del documento WO 00/47212.

Dado que KDR media todas las respuestas fenotípicas a VEGF abajo incluyendo la permeabilidad, la proliferación, invasión y migración de las células endoteliales, la inhibición de KDR es deseable con objeto de conseguir un efecto reductor antiangiogénico y/o de permeabilidad vascular. Así la especificidad para la inhibición de KDR es deseable. Los compuestos de la presente invención se dirigen de manera más específica contra KDR y tienen menos actividad contra Flt-1.

Según un aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto 7-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina y una de sus sales.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina y una de sus sales.

Un compuesto específico es la 7-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina y una de sus sales. Un compuesto específico de la presente invención es la 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina y una de sus sales.

Para evitar dudas, se debe entender que cuando en esta memoria descriptiva se califica un grupo como 'anteriormente definido en este documento' o 'definido anteriormente en este documento', dicho grupo abarca el primero que aparece y la definición más amplia, así como cada una y todas las definiciones preferidas para ese grupo.

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario el término "alquilo" incluye tanto los grupos alquilo de cadena lineal como ramificada, si bien las referencias a grupos alquilo individuales, tales como "propilo" son específicas únicamente para la versión de cadena lineal. Se aplica un convenio análogo a otras terminologías genéricas. A no ser que se establezca de otra manera, el término "alquilo" se refiere ventajosamente a cadenas con 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. La terminología "alcoxi" como se usa en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, incluye grupos "alquil"-O- en los que "alquilo" es como se definió anteriormente. La terminología "arilo" Tal como se utiliza en la presente memoria a menos que se indique de otra manera incluye la referencia a un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede, si se desea, llevar uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, trifluorometilo y ciano, (en el que alquilo y alcoxi son como se definieron anteriormente en la presente memoria). La terminología "ariloxi" como se usa en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, incluye grupos "aril"-O- en los que "arilo" es como se definió anteriormente. La terminología "sulfoniloxi" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a grupos alquilsulfoniloxi e arilsulfoniloxi en los que "alquilo" y "arilo" son como se definieron anteriormente en la presente memoria. La terminología "alcanoilo" como se usa en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, incluye grupos formilo y alquilC=O en los que "alquilo" es como se definió anteriormente, por ejemplo alcanoilo C₂ es etanoilo y se refiere a CH₃C=O, alcanoilo C₁ es formilo y se refiere a CHO. Butanoilo se refiere a CH₃-CH₂-CH₂-C(O), isobutirilo se refiere a (CH₃)₂.CH-C(O). En esta memoria descriptiva, a menos que se indique de otro modo, la terminología "alquenilo" incluye grupos alquenilo tanto de cadena tanto lineal como ramificada, pero las referencias a grupos alquenilo individuales tales como 2-butenilo son específicas de la versión de cadena lineal sólo. A no ser que se indique de otra manera, el término "alquenilo" se refiere ventajosamente a cadenas con 2 a 5 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 4 átomos de carbono. En esta memoria descriptiva, a menos que se indique de otro modo, la terminología "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena tanto lineal como ramificada, pero las referencias a

grupos alquilo individuales tales como 2-butilo son específicas de la versión de cadena lineal sólo. A no ser que se indique de otra manera, el término "alquilo" se refiere ventajosamente a cadenas con 2 a 5 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 4 átomos de carbono. A menos que se exprese de otra manera el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente en la presente memoria que lleva uno o más grupos halógeno, tales como por ejemplo trifluorometilo.

En la presente invención debe entenderse que un compuesto de la presente invención o una sal de éste puede exhibir el fenómeno de tautomería y que los dibujos de las fórmulas en esta memoria pueden representar sólo una de las posibles formas tautómeras. Debe entenderse que la invención comprende cualquier forma tautómera que inhibe la actividad de la tirosina cinasa receptora de VEGF y no debe estar limitada únicamente a cualquier forma tautómera utilizada en los dibujos de las fórmulas. Los dibujos de las fórmulas en esta memoria descriptiva pueden representar únicamente una de las posibles formas tautómeras, y se sobreentiende que la memoria descriptiva incluye todas las posibles formas tautómeras de los compuestos representados y no sólo aquellas formas que ha sido posible representar gráficamente en la presente memoria.

También se sobreentiende que determinados compuestos de la presente invención y sus sales pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas, tales como por ejemplo, formas hidratadas. Se sobreentiende que la invención incluye comprende todas esas formas solvatadas que inhiben la actividad de la tirosina cinasa receptora de VEGF.

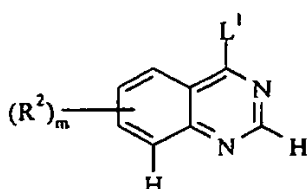
La presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención como se definieron anteriormente en la presente memoria así como a sus sales. Las sales para utilización en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero pueden ser de utilidad otras sales en la producción de los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden incluir, por ejemplo, sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención, tal como se han definido anteriormente en la presente memoria, y que son suficientemente básicas para formar tales sales. Estas sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos u orgánicos que proporcionan aniones farmacéuticamente aceptables tales como con haluros de hidrógeno (en especial, ácido clorhídrico o bromhídrico, de los que se prefiere, en especial, el ácido clorhídrico), o con ácido sulfúrico o fosfórico, o con ácido trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, cuando los compuestos de la presente invención son suficientemente ácidos, pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables con una base inorgánica u orgánica, que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable. Estas sales con bases inorgánicas u orgánicas incluyen, por ejemplo, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Un compuesto de la presente invención o una de sus sales y otros compuestos de la invención (tal como se definen en la presente memoria) pueden prepararse por cualquier proceso conocido por ser aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Dichos procedimientos incluyen, por ejemplo, los ilustrados en la solicitud de patente internacional número WO 00/47212 y en la Publicación de las solicitudes de patente europeas nº 0520722, nº 0566226, nº 0602851 y nº 0635498. Dichos procedimientos también incluyen, por ejemplo, síntesis en fase sólida. Dichos procedimientos, se proporcionan como una característica más de la invención y son como se describen más adelante en la presente memoria. Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse por procedimientos convencionales de química orgánica. La preparación de dichos materiales de partida se describe en los Ejemplos adjuntos no restrictivos. Como alternativa, los materiales de partida necesarios pueden obtenerse por procedimientos análogos a los ilustrados, que están dentro de la experiencia habitual de un químico orgánico.

Por lo tanto, los procedimientos (a) a (d) siguientes y (i) a (v) constituyen adicionales características de la presente invención.

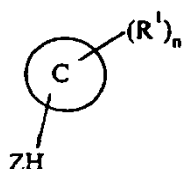
45 Síntesis de compuestos de la presente invención

(a) Los compuestos de la presente invención y una de sus sales pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula III:



(III)

(en la que R² es 6-metoxi, 7-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi) o 6-metoxi, 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi], m es 2 y L¹ es un resto desplazable), con un compuesto de fórmula IV:



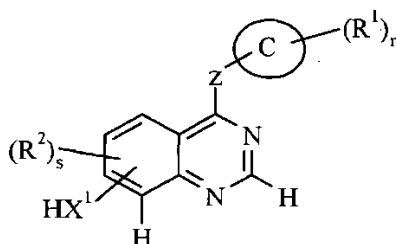
(IV)

- (en la que el anillo C es indol-5-il, R¹ es 4-fluoro, 2-metilo, Z es -O- y n es 2); para obtener compuestos de la presente invención y una de sus sales. Un resto L¹ desplazable conveniente es, por ejemplo, un halógeno, un grupo alcoxi (preferentemente alcoxi C₁₋₄), ariloxi, alquilsulfanil, arilsulfanil, alcoxi alquilsulfanil o sulfoniloxi, por ejemplo un cloro, bromo, un grupo metoxi, fenoxi, metilsulfanil, 2-metoxietilsulfanil, metansulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi.

- La reacción se efectúa ventajosamente en presencia de una base. Dicha base es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, N-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ena, tetrametilguanidina o por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Alternativamente, dicha base es, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio o una amida de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, amida de potasio o bis(trimetilsilil)amida de potasio. La reacción se realiza preferentemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo un éter tal como tetrahydrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente hidrocarbonado aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o sulfóxido de dimetilo. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, 10 a 150°C, preferentemente en el intervalo 20 a 90°C.

- En la que R² contiene un anillo heterocíclico con un sustituyente es posible añadir el sustituyente tras el procedimiento (a) anterior utilizando procedimientos estándar de química orgánica. Así por ejemplo un compuesto de fórmula III como se definió anteriormente en la presente memoria pero en la que R² contiene un anillo heterocíclico no sustituido puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula IV definido anteriormente en la presente memoria para dar un compuesto intermedio en el que R² contiene un anillo heterocíclico no sustituido. El compuesto intermedio puede sustituirse a continuación en el anillo heterocíclico en R² utilizando técnicas estándar de química orgánica para dar un compuesto final de la invención.
- 25 Cuando se desea obtener la sal del ácido, la base libre puede tratarse con un ácido tal como un haluro de hidrógeno, por ejemplo cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, un ácido sulfónico, por ejemplo ácido metansulfónico, o un ácido carboxílico, por ejemplo un ácido acético o cítrico, utilizando un procedimiento convencional.

- (b) Producción de compuestos de la presente invención y sales de los mismos pueden conseguirse por la reacción, convenientemente en presencia de una base (como se definió anteriormente en la presente memoria en el procedimiento (a)) de un compuesto de fórmula V:



(V)

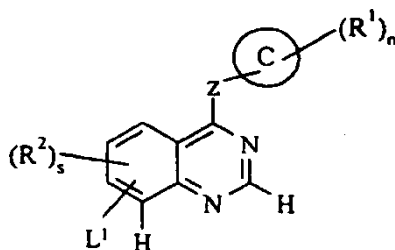
(en la que el anillo C es indol-5-il, Z es -O-, R¹ es 4-fluoro, 2-metil, R² es 6-metoxi, n es 2 y X¹ es -O- y s es 1) con un compuesto de fórmula VIb:



- 35 (en la que Q¹ es 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propilo o 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etilo y L¹ es como se definió en la presente memoria); L¹ es un resto desplazable por ejemplo un halógeno o un grupo sulfoniloxi tal como bromo, un grupo metansulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi, o L¹ pueden ser generado *in situ* a partir de un alcohol en condiciones estándar de Mitsunobu ("Organic Reactions", John Wiley & Sons Inc, 1992, vol. 42, capítulo 2, David L Hughes). La reacción se efectúa preferentemente en presencia de una base (como se definió anteriormente en la presente

memoria en el procedimiento (a)) y ventajosamente en presencia de un disolvente o diluyente inerte (como se definió anteriormente en la presente memoria en el procedimiento (a)), ventajosamente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo de 10 a 150°C, convenientemente a t aproximadamente 50°C.

- 5 (c) Los compuestos de la presente invención y una de sus sales pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula VII:

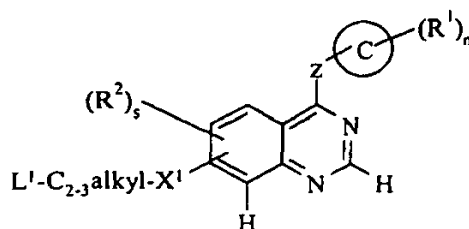


(VII)

con un compuesto de fórmula VIIIb:



- 10 (en la que s y L¹ son como se define en la presente memoria, el anillo C es indol-5-il, Z es -O-, R¹ es 4-fluoro, 2-metilo, R² es 6-metoxi, n es 2, y Q¹ es 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propilo o 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etilo y X¹ es -O-). La reacción puede efectuarse convenientemente en presencia de una base (como se definió anteriormente en el procedimiento (a)) y ventajosamente en presencia de un disolvente o diluyente inerte (como se definió anteriormente en la presente memoria en el procedimiento (a)), ventajosamente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo de 10 a 150°C, convenientemente a aproximadamente 100°C.
- 15 (d) Los compuestos de la presente invención y las sales de los mismos pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX:



(IX)

(en la que L¹ y s son como se definieron anteriormente en la presente memoria, X¹ es anillo con, -O-, C es indol-5-il, Z es -O-, R¹ es 4-fluoro, 2-metil, R² es 6-metoxi y n es 2) con un compuesto de fórmula Xb:



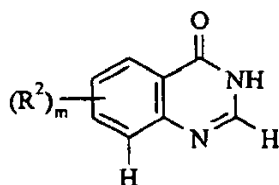
- (en la que Q² es 4-acetilpiperazin-1-il); para dar un compuesto de la presente invención o una una de sus sales. La reacción puede efectuarse convenientemente en presencia de una base (como se definió anteriormente en el procedimiento (a)) y ventajosamente en presencia de un disolvente o diluyente inerte (como se definió anteriormente en la presente memoria en el procedimiento (a)), y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo de 0 a 150°C, convenientemente a aproximadamente 50°C.
- 25

Los procedimientos (a), (b) y (d) se prefieren sobre el procedimiento (c).

Los procedimientos (a) y (b) son los más preferidos.

Síntesis de compuestos intermedios

- 30 (i) Los compuestos de fórmula III y las sales de los mismos en los que L¹ es halógeno pueden prepararse por ejemplo por halogenación de un compuesto de fórmula XI:

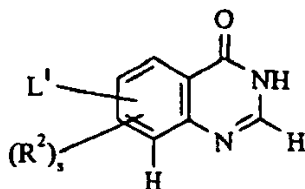


(XI)

en la que R^2 y m son como se definieron anteriormente en la presente memoria)

Los agentes de halogenación convenientes comprenden haluros de ácidos inorgánicos, por ejemplo cloruro de tionilo, cloruro de fósforo(III), oxiclorigo de fósforo(V) y cloruro de fósforo(V).

- 5 La reacción de halogenación puede efectuarse en presencia de un disolvente o diluyente inerte tal como por ejemplo un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, triclorometano o tetracloruro de carbono, o un disolvente de hidrocarburo aromático tal como benceno o tolueno, o la reacción puede efectuarse sin la presencia de un disolvente. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo de 10 a 150°C, preferentemente en el intervalo de 40 a 100°C.
- 10 Los compuestos de fórmula XI y las sales de los mismos, por ejemplo, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XII:

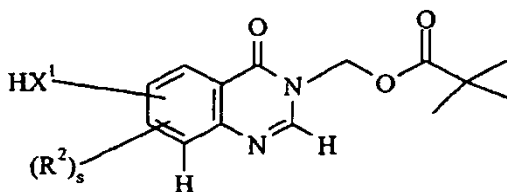


(XII)

(en la que R^2 , s y L^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria) con un compuesto de fórmula VIIIb como se definió anteriormente en la presente memoria. La reacción puede efectuarse convenientemente en

- 15 presencia de una base (como se definió anteriormente en el procedimiento (a)) y ventajosamente en presencia de un disolvente o diluyente inerte (como se definió anteriormente en la presente memoria en el procedimiento (a)), ventajosamente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo de 10 a 150°C, convenientemente a aproximadamente 100°C.

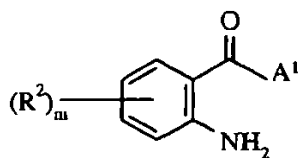
- 20 Los compuestos de fórmula XI y las sales de los mismos, por ejemplo, pueden prepararse también mediante la reacción de un compuesto de fórmula XIII:



(XIII)

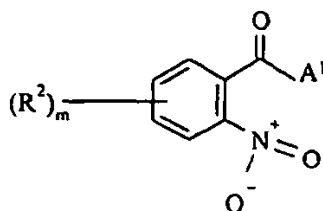
(en la que R^2 y s son como se definieron anteriormente en la presente memoria y X^1 es -O- con un compuesto de fórmula VIb como se definió anteriormente en la presente memoria. La reacción puede efectuarse por ejemplo como se describe anteriormente en la presente memoria para el procedimiento (b). El grupo pivaloioximetil puede escindirise a continuación haciendo reaccionar el producto con una base tal como, por ejemplo, amoniaco acuoso, trietilamina en agua, un hidróxido o alcóxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, preferentemente amoniaco acuoso, hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de potasio acuoso, en un disolvente prático polar tal como un alcohol, por ejemplo metanol o etanol. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura en el intervalo de 20 a 100°C, preferentemente en el intervalo de 20 a 50°C.

- 30 Los compuestos de fórmula XI y las sales de los mismos pueden prepararse también ciclando un compuesto de fórmula XIV:



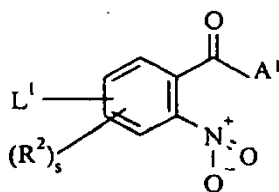
(XIV)

- (en la que R^2 y m , son como se definieron anteriormente en la presente memoria, y A^1 es un grupo hidroxilo, alcoxi (preferentemente alcoxi C_{1-4}) o amino) con lo que para formar un compuesto de fórmula XI o una de sus sales. La ciclación puede efectuarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XIV, en la que A^1 es un grupo hidroxilo o alcoxi, con formamida o uno de sus equivalentes eficaces para producir ciclación con lo que se obtiene un compuesto de fórmula XI o una de sus sales, tal como el cloruro de [3-(dimetilamino)-2-azaprop-2-enilideno]dimetilamonio. La ciclación se efectúa convenientemente en presencia de formamida como disolvente o en presencia de un disolvente o diluyente inerte tal como un éter, por ejemplo, 1,4-dioxano. La ciclación se efectúa convenientemente a una temperatura elevada, preferentemente en el intervalo de 80 a 200°C. Los compuestos de fórmula XI pueden también prepararse ciclando un compuesto de fórmula XIV, en la que A^1 es un grupo amino, con ácido fórmico o uno de sus equivalentes eficaz para producir ciclación por lo que se obtiene un compuesto de fórmula XI o una de sus sales. Equivalentes de ácido fórmico eficaz para producir ciclación comprenden, por ejemplo, un tri-alcoxi C_{1-4} -metano, por ejemplo, trietoximetano y trimetoximetano. La ciclación se efectúa convenientemente en presencia de una cantidad catalítica de un ácido anhídrido, tal como un ácido sulfónico por ejemplo ácido p-toluensulfónico, y en presencia de un disolvente o diluyente inerte tal como por ejemplo un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, triclorometano o tetracloruro de carbono, un éter tal como éter dietílico o tetrahidrofurano, o un disolvente hidrocarburo aromático tal como tolueno. La ciclación se efectúa convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 10 a 100°C, preferentemente en el intervalo de 20 a 50°C.
- 20 Pueden prepararse compuestos de fórmula XIV y sales de los mismos, por ejemplo, por reducción del grupo nitro en un compuesto de fórmula XV:



(XV)

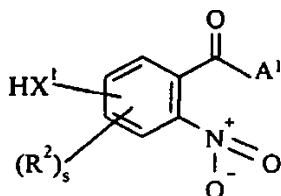
- (en la que R^2 , m y A^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria) para dar un compuesto de fórmula XIV como se definió anteriormente en la presente memoria. La reducción del grupo nitro se puede efectuar convenientemente por cualquiera de los procedimientos conocidos para dicha transformación. La reducción puede llevarse a cabo, por ejemplo, agitando una solución del compuesto nitro en hidrógeno a una presión de 1 a 4 atmósferas en presencia de un disolvente o diluyente inerte como se definió anteriormente en la presente memoria en presencia de un metal eficaz para catalizar reacciones de hidrogenación tal como paladio o platino. Un agente reductor adecuado adicional es, por ejemplo, un metal activado tal como hierro activado (producido, por ejemplo, lavando polvo de hierro con una disolución diluida de un ácido tal como ácido clorhídrico). Así, por ejemplo, la reducción puede efectuarse calentando el nitrocompuesto bajo hidrógeno a 2 atmósferas de presión en presencia de un metal activado y un disolvente o diluyente tal como una mezcla de agua y un alcohol, por ejemplo, metanol o etanol, a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 50 a 150°C, convenientemente a aproximadamente 70°C.
- Los compuestos de fórmula XV y las sales de los mismos, por ejemplo, pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula XVI:



(XVI)

(en la que R^2 , s , L^1 y A^1 son como se definieron anteriormente en la presente memoria) con un compuesto de fórmula VIIIb como se definió anteriormente en la presente memoria para dar un compuesto de fórmula XV. La reacción de los compuestos de fórmulas XVI y VIIIb se efectúa convenientemente en condiciones como las descritas para el procedimiento (c) anteriormente en la presente memoria.

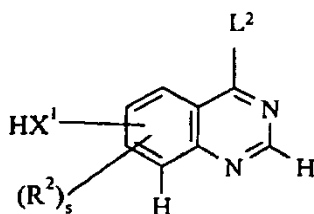
- 5 Los compuestos de fórmula XV y las sales de los mismos, por ejemplo, pueden prepararse también por reacción de un compuesto de fórmula XVII:



(XVII)

- 10 (en la que R^2 , s y A^1 son como se definió anteriormente en la presente memoria y X^1 es -O- con un compuesto de fórmula VIb como se definió anteriormente en la presente memoria para dar un compuesto de fórmula XV como se definió anteriormente en la presente memoria. La reacción de los compuestos de fórmulas XVII y VIb se efectúa convenientemente en condiciones como las descritas para el procedimiento (b) anteriormente en la presente memoria.

Los compuestos de fórmula III y las sales de los mismos pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XVIII:

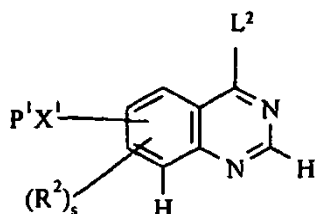


(XVIII)

- 15 (en la que R^2 y s son como se definieron anteriormente en la presente memoria, X^1 es -O- y L^2 representa un resto protector desplazable) con un compuesto de fórmula VIb como se definió anteriormente en la presente memoria, con lo que obtener un compuesto de fórmula III en el que L^1 está representado por L^2 .

- 20 Se utiliza convenientemente un compuesto de fórmula XVIII en el que L^2 representa un grupo fenoxi que puede llevar si se desea hasta 5 sustituyentes, preferentemente hasta 2 sustituyentes, seleccionados de halógeno, nitro y ciano. La reacción puede efectuarse convenientemente en condiciones como las descritas anteriormente en la presente memoria para el procedimiento (b).

Los compuestos de fórmula XVIII y las sales de los mismos pueden prepararse, por ejemplo, desprotegiendo un compuesto de fórmula XIX:



(XIX)

- 25 (en la que R^2 , s y L^2 son como se definieron anteriormente en la presente memoria, P^1 es un grupo protector y X^1 es -O-. La selección del grupo protector P^1 está dentro del conocimiento habitual de un químico orgánico, por ejemplo, los incluidos en textos habituales tal como "Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene y R.G.M. Wuts, 2ª Ed. Wiley 1991, incluyendo derivados de N-sulfonilo (por ejemplo, p-toluensulfonilo), carbamatos (por ejemplo, t-butil carbonilo), derivados de N-alquilo (por ejemplo, 2-cloroetilo, bencilo) y derivados de amino acetal (por ejemplo
- 30

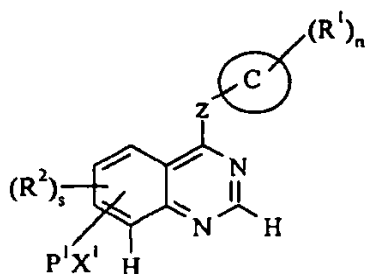
benciloximetil). La eliminación de dicho grupo protector puede efectuarse por cualquiera de los procedimientos conocidos para tal transformación, incluyendo aquellas condiciones de reacción indicadas en los textos habituales tales como las indicadas anteriormente en la presente memoria, o por un procedimiento relacionado. La desprotección puede efectuarse por técnicas bien conocidas en la bibliografía, por ejemplo en la que P¹ representa una desprotección del grupo bencilo que puede efectuarse por hidrogenólisis o por tratamiento con ácido trifluoroacético.

Un compuesto de fórmula III puede convertirse si se desea en otro compuesto de fórmula III en la que el resto L¹ es diferente. Así por ejemplo un compuesto de fórmula III en la que L¹ es distinto de halógeno, por ejemplo opcionalmente fenoxi sustituido, puede convertirse en un compuesto de fórmula III en la que L¹ es halógeno por hidrólisis de un compuesto de fórmula III (en la que L¹ es distinto de halógeno) para dar un compuesto de fórmula XI como se definió anteriormente en la presente memoria, seguido de introducción del haluro al compuesto de fórmula XI, así obtenido como se definió anteriormente en la presente memoria, para dar un compuesto de fórmula III en la que L¹ representa halógeno.

(ii) Los compuestos de fórmula IV y las sales de los mismos en los que el anillo C es indolilo pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en la materia, tales como por ejemplo los descritos en "Indoles Parte I", "Indoles Parte II", 1972 John Wiley & Sons Ltd e "Indoles Parte III" 1979, John Wiley & Sons Ltd, editados por W. J. Houlihan.

Ejemplos de preparación de indoles son los dados en el Ejemplo de Referencia I en lo sucesivo.

(iii) Los compuestos de fórmula V como los definidos anteriormente en la presente memoria y las sales de los mismos pueden prepararse desprotegiendo el compuesto de fórmula XX:

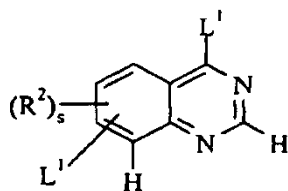


(XX)

(en la que el anillo C, Z, R¹, R², P¹, n y s son como se definió anteriormente en la presente memoria y X¹ es -O- por un procedimiento, por ejemplo, como se describió en (i) anteriormente.

Los compuestos de fórmula XX y las sales de los mismos pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de las fórmulas XIX y IV como se definió anteriormente en la presente memoria, en las condiciones descritas en (a) anteriormente en la presente memoria, para dar un compuesto de fórmula XX o una sal del mismo.

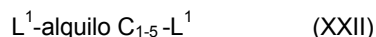
(iv) Los compuestos de fórmula VII y las sales de los mismos pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXI:



(XXI)

(en la que R², s y cada L¹ son como se definió anteriormente en la presente memoria y el L¹ en la posición 4 y el otro L¹ en otra posición en el anillo de quinazolina puede ser igual o diferente) con un compuesto de fórmula IV como se definió anteriormente en la presente memoria, efectuándose la reacción por ejemplo por un procedimiento como se describe en (a) anteriormente.

(v) Los compuestos de fórmula IX definidos anteriormente en la presente memoria y las sales de los mismos pueden por ejemplo prepararse por la reacción de los compuestos de fórmula V como se definió anteriormente en la presente memoria con los compuestos de fórmula XXII:



- 5 (en la que L^1 es como se definió anteriormente en la presente memoria) para dar los compuestos de fórmula IX o sales de los mismos. La reacción puede efectuarse por ejemplo por un procedimiento como se describe en (b) anteriormente.

- 10 Cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención, puede obtenerse, por ejemplo, por reacción de dicho compuesto, por ejemplo, con un ácido utilizando un procedimiento convencional, teniendo el ácido un anión farmacéuticamente aceptable.

Muchos de los compuestos intermedios definidos en este documento son nuevos y se proporcionan como una característica adicional de la invención. La preparación de estos compuestos es como se describe en la presente memoria y/o es por métodos bien conocidos por expertos en la materia de química orgánica.

- 15 Por ejemplo los compuestos intermedios 7-benciloxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina, que se describen en el Ejemplo 7, son nuevos y cada uno puede utilizarse en la preparación de los compuestos de la presente invención y de los compuestos del documento WO 00/47212. 7-benciloxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina pueden utilizarse cada uno en la preparación de compuestos que inhiben la angiogenia y/o el aumento de permeabilidad vascular.

- 20 Según una realización de la presente invención se proporciona 7-benciloxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina o una de sus sales.

Según una realización de la presente invención se proporciona 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina o una de sus sales.

- 25 Según una realización de la presente invención se proporciona la utilización de 7-benciloxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina o una de sus sales en la preparación de un compuesto de la presente invención o un compuesto del documento WO 00/47212.

Según una realización de la presente invención se proporciona la utilización de 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina o una de sus sales en la preparación de un compuesto de la presente invención o un compuesto del documento WO 00/47212.

- 30 La identificación de los compuestos que inhiben la angiogenia y/o el aumento de permeabilidad vascular, que inhiben potentemente la actividad de tirosina cinasa asociada con el receptor KDR de VEGF y son selectivos para KDR sobre Flt-1, que tienen farmacocinética del plasma menos extendida y que son inactivos o solamente poco activos en el ensayo de hERG, es deseable y es el asunto de la presente invención.

- 35 Se pueden valorar estas propiedades, por ejemplo, usando uno o más de los procedimientos señalados a continuación:

(a) Ensayo de inhibición del receptor de tirosina cinasa *in vitro*

- Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la actividad de la tirosina cinasa. El ADN que codifica los dominios citoplásmicos del receptor VEGF, FGF o EGF se puede obtener por síntesis de genes total (Edwards M., International Biotechnology Lab. 5(3), 19-25, 1987) o por clonación. Éstos pueden expresarse luego en un sistema de expresión adecuado para obtener polipéptido con actividad de tirosina cinasa. Por ejemplo, se halló que los dominios citoplásmicos del receptor VEGF, FGF y EGF, que se obtuvieron por expresión de proteína recombinante en células de insectos presentan actividad de tirosina cinasa intrínseca. En el caso del receptor de VEGF Flt-1 (número de registro X51602 en Genbank), un fragmento de ADN de 1,7kb que codifica la mayor parte del dominio citoplásmico, comenzando en la metionina 783 e incluyendo el codón de terminación, descrito por Shibuya *et al.*, (*Oncogene*, 1990, 5: 519-524), se aisló de ADNc y se clonó en un vector baculovirus de trasplante (por ejemplo pAcYM1 (véase The Baculovirus Expression System A Laboratory Guide, L.A. King y R. D. Possee, Chapman and Hall, 1992) r pAc360 o pBlueBacHis (disponible de Invitrogen Corporation)). Este montaje recombinante se cotransfectó en células de insecto (por ejemplo *Spodoptera frugiperda* 21(Sf21)) con ADN vírico (p. ej., Pharmingen BaculoGold) para preparar baculovirus recombinante. (Los detalles de los métodos para el ensamble de moléculas de ADN recombinante y la preparación y utilización de baculovirus recombinante pueden hallarse en los textos convencionales, por ejemplo, Sambrook *et al.*, 1989, Molecular cloning - A Laboratory Manual, 2ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press y O'Reilly *et al.*, 1992, Baculovirus Expression Vectors - A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Co, Nueva York). para otras tirosina cinasas para su utilización en ensayos, fragmentos citoplásmicos partiendo del metionina 806 (KDR, número de registro L04947 de Genbank), metionina

668 (receptor de EGF, número de registro X00588 de Genbank) y metionina 399 (receptor R1 de FGF, número de registro X51803 de Genbank) puede clonarse y expresarse de manera similar.

Para la expresión de la actividad de tirosina cinasa cFIt-1, se infectaron células St21 con virus recombinante cFIt-1 puro en placa a una multiplicidad de infección de 3 y se recolectaron 48 horas después. Las células cosechadas se lavaron con disolución salina tamponada con fosfato enfriada con hielo (PBS) (fosfato sódico 10 mM pH 7,4, cloruro de sodio 138 mM, cloruro de potasio 2,7 mM), luego se volvieron a poner en suspensión en HNTG/PMSF enfriado con hielo (Hepes 20 mM pH 7,5, cloruro de sodio 150 mM, glicerol al 10% v/v, Triton X100 al 1% v/v, cloruro de magnesio 1,5 mM, etilenglicol-bis 1 mM (éter β -aminoetilico) ácido N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), PMSF 1 mM (fluoruro de fenilmetilsulfonilo); el PMSF se añade justo antes de la utilización en una disolución 100 mM recién preparada en metanol) utilizando 1 ml de HNTG/PMSF por 10 millones de células. La suspensión se centrifugó durante 10 minutos a 13.000 rpm a 4°C, se eliminó el sobrenadante (solución madre enzimática) y se conservó en alícuotas a -70°C. Cada nueva partida de enzima de la solución madre se valoró en el ensayo por dilución con diluyente de enzimas (Hepes 100 mM pH 7,4, ortovanadato sódico 0,2 mM, Triton X100 al 0,1% v/v, ditiotreitolo 0,2 mM). Para un lote típico, la enzima de la solución madre se diluye 1 en 2000 con diluyente enzimático y se utilizan 50 μ l de enzima diluida para cada pocillo de ensayo.

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

El día anterior al ensayo, se distribuyeron 100 μ l de disolución de sustrato diluida en todos los pocillos de las placas de ensayo (inmunoplasmas de 96 pocillos Nunc maxisorp), que se sellaron y dejaron durante la noche a 4°C.

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

Se diluyeron los compuestos de ensayo con sulfóxido de dimetilo al 10% (SODM) y se transfirieron 25 μ l de compuesto diluido a los pocillos en las placas de ensayo lavadas. Los pocillos de referencia "totales" contenían SODM al 10% en lugar del compuesto. Se añadieron 25 microlitros de cloruro de manganeso (II) 40 mM que contenían adenosina-5'-trifosfato (ATP) 8 μ M a todos los pocillos de ensayo excepto a los pocillos de referencia "blancos" que contenían cloruro de manganeso (II) sin ATP. Para empezar las reacciones, se añadieron a cada pocillo 50 μ l de enzima recién diluida y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. El líquido se desechó después y los pocillos se lavaron dos veces con PBST. Se añadieron cien microlitros de anticuerpo IgG anti-fosfotirosina de ratón (Upstate Biotechnology Inc. producto 05-321), diluido en 1 en 6000 con PBST que contenía 0,5% p/v albúmina de suero bovino (BSA), a cada pocillo y las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente antes de desechar el líquido y lavar los pocillos dos veces con PBST. Se añadieron cien microlitros de anticuerpo Ig anti-ratón de oveja unido a (HRP) de peroxidasa de rábano picante (producto NXA 931 de Amersham), diluido en 1 en 500 con PBST que contenía BSA al 0,5% p/v, y las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente antes de desechar el líquido y lavar los pocillos dos veces con PBST. A cada pocillo se añadieron cien microlitros de solución de 2,2'-azino-bis(ácido 3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico) (ABTS), recién preparada utilizando un comprimido de ABTS (Boehringer 1204 521) en 50 ml de tampón de fosfato-citrato mM recién preparado pH 5,0 + perborato sódico al 0,03% (preparado con una cápsula de tampón de fosfato-citrato con perborato sódico (PCSB) (Sigma P4922) por 100ml de agua destilada). Las placas se incubaron luego durante 20 a 60 minutos a temperatura ambiente hasta que el valor de la densidad óptica de los pocillos de referencia "totales", medida a 405 nm utilizando un espectrofotómetro para lectura de placas, fue aproximadamente 1,0. Los valores de referencia "blanco" (sin ATP) y "total" (sin compuesto) se utilizaron para determinar el intervalo de dilución del compuesto de ensayo que proporcionaba un 50% de inhibición de la actividad enzimática.

(b) Ensayo *in vitro* de proliferación HUVEC

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir la proliferación estimulada por el factor de crecimiento de células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC).

Se aislaron células HUVEC en MCDB 131 (Gibco BRL) + suero de ternero fetal (FCS) al 7,5% v/v y se colocaron en placas (en el paso 2 a 8), en MCDB 131 + FCS al 2% v/v + 3 μ g/ml de heparina + 1 μ g/ml de hidrocortisona, a una concentración de 1000 células/pocillo en placas de 96 pocillos. Después de un mínimo de 4 horas se medicaron con el factor de crecimiento apropiado (es decir 3 ng/ml de VEGF, 3 ng/ml de EGF o 0,3 ng/ml de b-FGF) y compuesto. Los cultivos se incubaron luego durante 4 días a 37°C con 7,5% de CO₂. En el día 4, los cultivos se pulsaron con 1 μ Ci/pocillo de timidina tritiada (producto Amersham TRA 61) y se incubaron durante 4 horas. Las células se cosecharon usando un recolector de placas de 96 pocillos (Tomtek) y luego se ensayaron para incorporación de tritio con un contador de placas Beta. Se utilizó la incorporación de radiactividad en células, expresada en cpm, para medir la inhibición de la proliferación estimulada por el factor de crecimiento por los compuestos.

(c) Modelo de enfermedad de tumor sólido *in vivo*

Este ensayo mide la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento de tumores sólidos.

Se crearon xenotrasplantes con tumor CaLu-6 en el costado de ratones hembra atímicos Swiss *nu/nu*, por inyección subcutánea de 1×10^6 células CaLu-6 /ratón en 100 μ l de una solución al 50% (v/v) de Matrigel en medio de cultivo exento de suero. Diez días después del implante celular, los ratones se ubicaron en grupos de 8-10, para conseguir volúmenes medios de grupos comparables. Los tumores se midieron usando calibres vernier y se calcularon los volúmenes como: $(l \times w) \times \sqrt{(l \times w)} \times (\pi/6)$, donde *l* es el diámetro más largo y *w* el diámetro perpendicular al más largo. Los compuestos de ensayo se administraron por vía oral una vez al día durante un mínimo de 21 días, y los animales de referencia recibieron el diluyente del compuesto. Los tumores se midieron dos veces por semana. El nivel de inhibición del crecimiento se calculó por comparación del volumen de tumor promedio del grupo de referencia frente al grupo de tratamiento, utilizando una prueba de la T de Student y/o una prueba del orden de la suma de Mann-Whitney. El efecto inhibitor del tratamiento con el compuesto se consideraba significativo si $p < 0,05$.

(d) Ensayo de inhibición del canal de potasio codificado por hERG

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir la corriente de cola que fluye a través del canal de potasio codificado por el gen humano relacionado con eter-a-go-go (hERG).

Se cultivaron células del riñón embrionario humano (HEK) que expresan el canal codificado por hERG en Medio Eagle Mínimo Esencial (EMEM; Sigma-Aldrich, número de catálogo M2279), enriquecido con suero de ternero fetal al 10% (Labtech International; número de producto 4-101-500), suplemento sin suero M1 al 10% (Egg Technologies; número de producto 70916) y 0,4 mg/ml de Geneticina G418 (Sigma-Aldrich; número de catálogo G7034). Uno o dos días antes de cada experimento, las células se despegaron de los matraces de cultivo tisular con Accutase (TCS Biologicals) usando métodos convencionales de cultivo tisular. Después se pusieron sobre cubreobjetos de vidrio descansando en los pocillos de una placa de 12 pocillos y se cubrieron con 2 ml del medio de crecimiento.

Para cada célula registrada, se colocó un cubreobjetos de vidrio que contenía las células en el fondo de una cámara Perspex que contenía solución de baño (véase más adelante) a temperatura ambiente (-20°C). Esta cámara se fijó a la fase principal de un microscopio de contraste de fases, invertido. Inmediatamente después de colocar el cubreobjetos en la cámara, se perfundió la disolución del baño en la cámara desde un depósito alimentado por gravedad durante 2 minutos a una velocidad de -2 ml/min. Después de este periodo se interrumpió la perfusión.

Una pipeta de fijación de membranas de vidrio de borosilicato (GC120F, Harvard Apparatus), que utilizaba un émbolo de micropipeta P-97 (Sutter Instrument Co.), se llenó con solución para pipetas (véase más adelante). La pipeta se conectó a la fase principal del amplificador de fijación de membranas (Axopatch 200B, Axon Instruments) mediante un electrodo de plata/cloruro de plata. La tierra del cabezal de fases se conectó al electrodo de tierra. Éste consistía en un electrodo de plata/cloruro de plata empapado en agar-agar al 3% preparado por cloruro sódico al 0,85%.

La célula se registró en la configuración celular completa de la técnica de fijación de membranas. Después de la "interrupción", que se hizo a un potencial de mantenimiento de -80 mV (ajustado por el amplificador), y un ajuste apropiado de controles de resistencia y capacitancia en serie, se usó un programa informático de electrofisiología (Clampex, Axon Instruments) para fijar un potencial de mantenimiento (-80 mV) y para entregar un protocolo de voltaje. Este protocolo se aplicó cada 15 segundos y consistió en una etapa de 1 s a +40 mV seguido de una etapa de 1 s a -50 mV. La respuesta de corriente a cada protocolo de voltaje impuesto se filtró en paso bajo por el amplificador a 1 kHz. Después, la señal filtrada se adquirió, en línea, digitalizando esta señal analógica del amplificador con un convertidor analógico a digital. Después, la señal digitalizada fue capturada en un ordenador que ejecutaba el programa informático *Clampex* (Axon Instruments). Durante el potencial de mantenimiento y la etapa a + 40 mV la corriente se muestreó a 1 kHz. Después la velocidad de muestreo se fijó a 5 kHz para el resto del protocolo de voltaje.

Las composiciones, pH y osmolaridad de la solución del baño y de la pipeta se tabulan a continuación.

Sal	Pipeta (mM)	Baño (mM)
NaCl	-	137
KCl	130	4
Mucha	1	1
CaCl ₂	-	1,8
HEPES	10	10
glucosa	-	10

Sal	Pipeta (mM)	Baño (mM)
NaCl	-	137
Na ₂ ATP	5	-
EGTA	5	-
Parámetro	Pipeta	Baño
pH	7,18-7,22	7,40
ajuste de pH con	KOH 1 M	NaOH 1 M
Osmolaridad (mOsm)	275-285	285-295

5 La amplitud de la corriente de cola del canal de potasio codificada por hERG después de la etapa de +40 mV a -50 mV se registró en línea mediante el canal informático *Clampex* (Axon Instruments). Después de la estabilización de la amplitud de la corriente de cola, se aplicó a la celda la disolución del baño que contenía el vehículo para la sustancia de ensayo. Suponiendo que la aplicación del vehículo no tenía efecto significativo sobre la amplitud de la corriente de cola, se construyó después una curva del efecto acumulativo de la concentración para el compuesto.

Se cuantifico el efecto de cada concentración de compuesto de ensayo expresando la amplitud de la corriente de cola en presencia de una concentración dada de compuesto de ensayo como porcentaje del de en presencia de vehículo.

10 La potencia del compuesto de ensayo (IC₅₀) se determinó ajustando los valores de porcentaje de inhibición que constituyen la concentración-efecto a una ecuación Hill de cuatro parámetros usando un paquete convencional de ajuste de datos. Si el nivel de inhibición observado a la concentración más alta de ensayo no excedía del 50%, no se producía ningún valor de potencia y se hacía referencia a un valor de porcentaje de inhibición a esa concentración.

15 La farmacocinética del plasma puede evaluarse midiendo la vida media del plasma *in vivo*. Cuanto mayor es la vida media del plasma *in vivo* más extendidas están las farmacocinéticas del plasma.

Los compuestos de la presente invención tienen farmacocinéticas del plasma menos extendidas que los compuestos del documento WO 00/47212. Los compuestos de la presente invención tienen vidas medias más cortas *in vivo* que los compuestos del documento WO 00/47212.

20 La vida media del plasma *in vivo* puede determinarse por métodos convencionales que son muy conocidos en materia de farmacocinética del plasma. Puede utilizarse cualquier especie y determinarse la vida media del plasma por metodología convencional, por ejemplo la vida media del plasma puede medirse en ratas, perros, monos o seres humanos.

25 Según un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido en la presente memoria anteriormente, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

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

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, como se ha definido anteriormente para su utilización en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Los autores han descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de tirosina cinasa del receptor de VEGF y por consiguiente son de interés por sus efectos antiangiogénicos y/o su capacidad para producir una reducción en la permeabilidad vascular.

5 Una característica más de la presente invención es un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para su utilización como medicamento, convenientemente un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para su utilización como medicamento para producir un efecto antiangiogénico y/o reductor de permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

10 Así según otro aspecto de la presente invención se proporciona la utilización de un compuesto de la presente invención o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para su utilización en la producción de un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

15 Como se ha indicado anteriormente, el tamaño de la dosis requerido para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad concreta variará necesariamente dependiendo del hospedador tratado, de la vía de administración y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Con preferencia, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 0,1 a 50 mg/kg. No obstante, la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del hospedador tratado, de la vía particular de administración y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Por consiguiente, el médico que está tratando a un paciente concreto puede determinar la dosis óptima.

20 El tratamiento antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular definido anteriormente en la presente memoria puede aplicarse como terapia exclusiva o puede implicar, además de a un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos. Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse mediante la administración simultánea, sucesiva o independiente de cada uno de los componentes del tratamiento. En el campo de la oncología médica es práctica normal utilizar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar cada paciente con cáncer. En oncología médica el/los otro(s) componente(s) de dicho tratamiento conjunto además del tratamiento antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular definido anteriormente puede ser: cirugía, radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede abarcar tres categorías principales de agente terapéutico:

25 (i) otros agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo de factor de crecimiento de células endoteliales antivascuales [Avastin™], y aquellos que funcionan por mecanismos diferentes de aquellos definidos anteriormente en este documento (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha\beta_3$, angiostatina, razoxina, talidomida), incluyendo agentes de direccionamiento vascular (por ejemplo fosfato de combretastatina y los compuestos descritos en las solicitudes de patentes internacionales WO 00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 y WO02/0821, y los agentes vascular perjudiciales descritos en la publicación de solicitud de patente internacional n° WO 99/02166, cuya descripción completa se incorpora a la presente memoria por referencia, (por ejemplo N-acetilcolquinol-O-fosfato));

35 (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), agentes reguladores por disminución del receptor de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol, exemestano), antiprogestógenos, antiandrógenos (por ejemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo acetato de goserelin, luprovida, buserelin), inhibidores de 5 α -reductasa (por ejemplo finasterida), agentes anti-invasión (por ejemplo inhibidores de metaloproteínasa como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno urocinasas) e inhibidores de la función del factor de crecimiento, (dichos factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos), dichos inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento, (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la familia de tirosina cinasa EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)) e inhibidores de serina/treonina cinasa); y

45 (iii) fármacos antiproliferantes/antineoplásicos y sus combinaciones, utilizados en oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo antifolatos como metotrexato, fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo, tegafur, purina y análogos de adenosina, arabinósido de citosina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como: adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); derivados de platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo mostazas nitrogenadas, melfalán, clorambucilo, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa); agentes antimetabólicos (por ejemplo vinca-alcaloides como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol, taxótero); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan, camptotecina y también irinotecan); también enzimas (por ejemplo asparaginasa); e inhibidores de timidilato sintasa (por ejemplo raltitrexed); y tipos adicionales de agente quimioterapéutico incluyen:

(iv) modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón);

(v) anticuerpos (por ejemplo edrecolomab);

(vi) terapias complementarias, por ejemplo aquellas que se dirigen a las dianas listadas anteriormente, tal como ISIS 2503, una anti-ras complementaria;

5 (vii) métodos de terapia génica, incluyendo por ejemplo métodos para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 aberrante o BRCA2, GDEPT (terapia profármaco con enzima dirigida al gen), métodos tales como los que utilizan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima bacteriana nitrorreductasa y métodos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tal como la politerapia génica; y

10 (viii) métodos de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo métodos *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como la transfección con citocinas como por ejemplo la interleucina 2, la interleucina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, métodos para disminuir anergia de los linfocitos T, métodos que utilizan inmunocitos transfectados tales como los dendrocitos que utilizan anticuerpos antidiotípicos.

15 Por ejemplo dicho tratamiento conjunto se puede lograr mediante administración simultánea, sucesiva o independiente de un compuesto de la presente invención según se definió anteriormente en la presente memoria y un agente de direccionamiento vascular descrito en el documento WO 99/02166 tal como N-acetilcolquinol-O-fosfato (Ejemplo 1 del documento WO 99/02166).

20 Se sabe del documento WO 01/74360 que los antiangiogénicos pueden combinarse con antihipertensivos. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar en combinación con un antihipertensor. Un antihipertensivo es un agente que reduce la presión arterial, véase el documento WO 01/74360 que se incorpora a la presente por referencia.

25 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona la utilización de una combinación de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente antihipertensor en la preparación de un medicamento para su utilización en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada a la angiogenia en un mamífero de sangre caliente, tal como un ser humano.

30 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente antihipertensor para el tratamiento de una enfermedad asociada a la angiogenia en un mamífero de sangre caliente, tal como un ser humano.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona la utilización de una combinación de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente antihipertensor para la preparación de un medicamento para producir un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un mamífero de sangre caliente, tal como un ser humano.

35 Los agentes antihipertensores preferidos son bloqueadores del canal de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores ACE), antagonistas del receptor de angiotensina II (antagonistas de A-II), diuréticos, bloqueadores del receptor beta-adrenérgico (β -bloqueadores), vasodilatadores y bloqueadores del receptor alfa-adrenérgico (α -bloqueadores). Los agentes antihipertensivos particulares son bloqueadores del canal de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de ACE), antagonistas del receptor de angiotensina II (antagonistas de A-II) y bloqueadores del receptor beta-adrenérgico (β -bloqueadores), específicamente bloqueadores del canal de calcio.

40 Como se afirmó anteriormente, los compuestos definidos en la presente invención son de interés por sus efectos antiangiogénicos y/o reductores de la permeabilidad vascular. Dichos compuestos de la invención es de esperar que sean útiles en una amplia gama de enfermedades que incluyen el cáncer, la diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, linfoedema, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda, formación excesiva de cicatrices y adherencias, endometriosis, hemorragia uterina disfuncional y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos incluyendo la degeneración macular por la edad. El cáncer puede afectar a cualquier tejido e incluye la leucemia, el mieloma múltiple y el linfoma. En particular, es de esperar que dichos compuestos de la invención ralenticen ventajosamente el crecimiento de tumores sólidos primarios y recurrentes, por ejemplo, de colon, mama, próstata, pulmón y piel. Más específicamente, dichos compuestos de la invención es de esperar que inhiban cualquier forma de cáncer asociado con VEGF incluyendo leucemia, mieloma múltiple y linfoma y también, por ejemplo, inhiban el crecimiento de los tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados a VEGF, especialmente los tumores que dependen significativamente de VEGF respecto a su crecimiento y difusión, incluyendo por ejemplo, ciertos tumores del colon, 55 mama, cerebro, próstata, pulmón, vulva y piel.

Además de su utilización en medicina terapéutica, los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables son de utilidad también como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de la actividad de tirosina cinasa receptora de VEGF en animales de laboratorio, tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la investigación de nuevos agentes terapéuticos.

Se sobreentiende que cuando se usa el término "éter" en cualquier lugar de esta memoria descriptiva, se está haciendo referencia a éter dietílico.

La invención se ilustrará ahora con los ejemplos siguientes en los que, a no ser que se indique de otro modo:

10 (i) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación rotativa a vacío y los procedimientos de preparación se llevaron a cabo después de retirar los sólidos residuales, tales como agentes de secado, por filtración;

(ii) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir en el intervalo 18-25°C y en una atmósfera de un gas inerte tal como argón;

15 (iii) la cromatografía en columna (por el procedimiento ultrarrápido) y la cromatografía líquida a media presión (MPLC) se llevaron a cabo en sílice Kieselgel de Merck (art. 9385) o en sílice de fase inversa de Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) adquirida en E. Merck, Darmstadt, Alemania;

(iv) los rendimientos se proporcionan sólo para ilustrar y no son necesariamente los máximos que se pueden conseguir;

(v) los puntos de fusión están sin corregir y se determinaron utilizando un aparato automático de punto de fusión Mettler SP62, un baño de aceite o una placa calefactora Koffler.

20 (iv) las estructuras de los productos finales de fórmula I se confirmaron por resonancia magnética nuclear (RMN) (generalmente de protones) y técnicas de espectroscopia de masas; los valores de los desplazamientos químicos de resonancia magnética de protones se determinaron en la escala delta y las multiplicidades de los picos se muestran de la forma siguiente: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; a, ancho; c, cuarteto, quin, quinteto;

25 (v) los productos intermedios no se caracterizaron generalmente de forma completa, y la pureza se evaluó por análisis de cromatografía en capa fina TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), infrarrojo (IR) o RMN;

(viii) Las HPLC se realizan en 2 condiciones diferentes:

1) en una columna TSK Gel super ODS 2 µM de 4,6 mm x 5 cm, que eluye con un gradiente de metanol en agua (que contiene ácido acético al 1%) 20 a 100% en 5 minutos. Caudal 1,4 ml/minuto. Detección: U.V. a 254 nm y detecciones de dispersión de la luz;

30 2) en una columna TSK Gel super ODS 2 µM de 4,6 mm x 5 cm, que eluye con un gradiente de metanol en agua (que contiene ácido acético al 1%) 0 a 100% en 7 minutos. Caudal 1,4 ml/minuto. Detección: U.V. a 254 nm y detecciones de dispersión de la luz;

(ix) éter de petróleo hace referencia a la fracción que hierve entre 40 y 60°C

(x) se han utilizado las siguientes abreviaturas:

35 DMF N,N-dimetilformamida;

SODM sulfóxido de dimetilo

TFA, ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

DMA dimetilacetamida

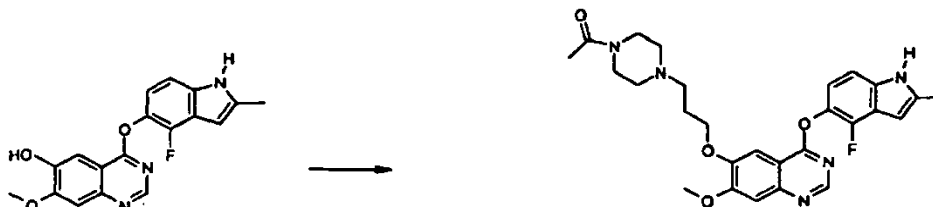
40 DMAP 4-dimetilaminopiridina

HPLC de LC/MS acoplada a espectrometría de masas

Los ejemplos mantenidos en la memoria son los ejemplos 7, 28 y 54.

Los ejemplos 1, 2 y 4 se han mantenido como ejemplos de referencia.

Todos los demás ejemplos se han eliminado.

Ejemplo de referencia 1

Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,178 g, 1,02 mmol) a una solución de 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (0,267g, 0,787 mmol), trifenilfosfina (0,31g, 1,18mmol) y 3-(4-acetilpiperazin-il)propan-1-ol (0,176g, 0,945 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió más trifenilfosfina (0,062 mg, 0,236 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0,041 mg, 0,3 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre una columna de sílice y se eluyó con mezclas cada vez más polares de acetato de etilo y cloruro de metileno seguido de cloruro de metileno y metanol. Se combinaron las fracciones que contenían el producto esperado y se evaporaron. El residuo se disgregó en éter dietílico y el sólido se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío para dar **6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-metoxiquinazolina 0,210 g, 60%**. Espectro RMN de ^1H : (SODM d_6 , CF_3COOD) 2,1 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,4 (dd, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,65 (d, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,45 (dd, 2H), 4,55 (d, 1H), 6,3 (s, 0,3 H, parcialmente intercambiado), 7,05 (dd, 1H, 7,28 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 9,2 (s, 1H) MS-ESI: 508,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 El material de partida se preparó de la forma siguiente:

Una suspensión de 1-acetilpiperazina (3,85 g, 30 mmol), carbonato de potasio (8,3 g, 60 mmol) y 3-bromo-1-propanol (4 ml, 45 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se calentó y se agitó a 80°C durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y etanol. Las fracciones que contienen el producto esperado se combinaron y se evaporaron para dar 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propan-1-ol (3,15g, 56%). Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3): 1,7 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,6 (dd, 2H), 3,45 (dd, 2H), 3,6 (dd, 2H), 3,78 (dd, 2H), 4,6 (s a, 1H)MS-ESI: 187 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Una solución de 6-benciloxi-4-cloro-7-metoxiquinazolina (0,39 g, 1,3 mmol), (patenteEP 1153920 ejemplos de producción 28-30), 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol (0,24 g, 1,43 mmol) y carbonato de cesio (1,2 g, 4 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 95°C durante 45 minutos. Después de enfriar, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y acetato de etilo para dar 6-benciloxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-metoxiquinazolina (0,213 g, 37%). Espectro de RMN de ^1H : (SODM d_6) 2,42 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 5,3 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,35-7,6 (m, 6H), 7,8 (s, 1H), 8,55 (s, 1H)MS-ESI: 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Una solución de 6-benciloxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-metoxiquinazolina (1,32 g, 3 mmol), formiato amónico (1,94 g, 30 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (0,2 g) en DMF (15 ml) que contenía agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado. El residuo se disgregó en éter dietílico, el sólido se filtró, se lavó con éter dietílico seguido de agua y se secó al vacío sobre P_2O_5 durante la noche para dar 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1 g, 100%). Espectro RMN de ^1H : (SODM d_6) 2,35 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 6,25 (s, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,55 (s, 1H). MS-ESI: 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$

A una solución de 2-fluoro-4-nitroanisol (9,9 g, 58 mmol) y 4-clorofenoxiacetonitrilo (10,7 g, 64 mmol) en DMF (50 ml) enfriada a -15°C se añadió terc-butóxido de potasio (14,3 g, 127 mmol) en DMF (124 ml). Después de agitar durante 30 minutos a -15°C , la mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 N enfriado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica lavó con hidróxido de sodio 1 N, salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno. Se combinaron las fracciones que contenían el producto esperado y se evaporaron. El residuo se disolvió en etanol (180 ml) y ácido acético (24 ml) que contenía paladio al 10% sobre carbón activado (600 mg) y la mezcla se hidrogenó bajo 3 atmósferas de presión durante 2 horas. Se filtró la mezcla, y se eliminaron las sustancias volátiles al vacío. Se dividió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se lavó con bicarbonato de sodio saturado seguido de salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno para dar una mezcla de 4-fluoro-5-metoxiindol y 6-fluoro-5-metoxiindol (5,64 g, 59%) en una proporción 1/2. Espectro de RMN de ^1H (SODM d_6) 3,85 (s, 3H); 6,38 (s, 1H, 6-fluoro); 6,45 (s, 1H; 4-fluoro); 6,9-7,4 (m, 3H)

Una solución de 4-fluoro-5-metoxiindol y 6-fluoro-5-metoxiindol en una proporción 1/2 (496 mg, 3 mmol), dicarbonato de di-tercbutilo (720 mg, 3,3 mmol) en acetonitrilo (12 ml) que contenía DMAP (18 mg, 0,15 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, seguido de agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó para

dar una mezcla de 4-fluoro-5-metoxi-1-*terc*-butoxicarbonilindol y 6-fluoro-5-metoxi-1-*terc*-butoxicarbonilindol en una proporción 1/2 (702 mg, 88%). Espectro de RMN de ^1H : (SODM₆) 1,65 (s, 9H); 3,9 (s, 3H); 6,6 (d, 1H, 6-fluoro); 6,72 (d, 1H, 4-fluoro); 7,2 (t, 1H, 6-fluoro); 7,4 (d, 1H, 4-fluoro); 7,62 (d, 1H, 6-fluoro); 7,68 (d, 1H, 4-fluoro); 7,78 (s, 1H, 4-fluoro); 7,85 (s, 1H, 6-fluoro)

- 5 A una solución de 4-fluoro-5-metoxi-1-*terc*-butoxicarbonilindol y 6-fluoro-5-metoxi-1-*terc*-butoxicarbonilindol en una proporción 1/2 (8,1 g, 30,5 mmol) en THF (100 ml) enfriada a -65°C se añadió *terc*-butil-litio (1,7 M) (23 ml, 35,7 mmol). Después de agitar durante 4 horas a -70°C , se añadió yoduro de metilo (8,66 g, 61 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter. Se lavó la capa orgánica con agua, salmuera, se secó (MgSO₄), se evaporó y se utilizó directamente en la etapa siguiente.
- 10 El producto en bruto se disolvió en cloruro de metileno (100 ml) y se añadió TFA (25 ml). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con hidróxido de sodio 1 N, seguido de agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3/7) para dar 6-fluoro-5-metoxi-2-metilindol (1,6 g) y 4-fluoro-5-metoxi-2-metilindol (0,8 g, 48%). 6-fluoro-5-metoxi-2-metilindol:MS-ESI : 180 [MH]⁺. Espectro de RMN de ^1H : (SODM₆) 2,35 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 6,05 (s, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,12 (s, 1H); 10,8 (s, 1H) 4-fluoro-5-metoxi-2-metilindol:MS-ESI: 180 [MH]⁺. Espectro de RMN de ^1H : (SODM₆) 2,35 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 6,15 (s, 1H); 6,9 (t, 1H); 7,05 (d, 1H); 11,0 (s, 1H)

- A una solución de 4-fluoro-5-metoxi-2-metilindol (709 mg, 3,95 mmol) en cloruro de metileno (9 ml) enfriada a -30°C se añadió una solución de tribromuro de boro (2,18 g, 8,7 mmol) en cloruro de metileno (1 ml). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre agua y se diluyó con cloruro de metileno. Se ajustó el pH de la capa acuosa a 6. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3/7) para dar 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol (461 mg, 70%). EM-ESI: 166 [MH]⁺. Espectro de RMN de ^1H : (SODM₆) 2,35 (s, 3H); 6,05 (s, 1H); 6,65 (dd, 1H); 6,9 (d, 1H); 8,75 (s, 1H); 10,9 (s, 1H). Espectro de RMN de ^{13}C (SODM₆) 13,5; 94,0; 106,0; 112; 118,5; 132; 136, 136,5; 142,5 Alternativamente el 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol puede prepararse de la manera siguiente:

- A una suspensión de hidruro de sodio (5,42 g, 226 mmol) (prelavado con pentano) en THF (100 ml) enfriada a 10°C se añadió acetoacetato de etilo (29,4 g, 226 mmol) mientras se mantiene la temperatura por debajo de 15°C . Una vez terminada la adición, la mezcla se agitó más durante 15 minutos y se enfrió a 5°C . Una solución de 1,2,3-trifluoro-4-nitrobenceno (20 g, 113 mmol) en THF (150 ml) se añadió mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5°C . Se dejó calentar la mezcla luego a temperatura normal y se agitó durante 24 horas. Las sustancias volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se dividió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 2 N. Se lavó la capa orgánica con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. Se disolvió el residuo en ácido clorhídrico concentrado (650 ml) y ácido acético (600 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas. Tras el enfriamiento, las sustancias volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se dividió entre bicarbonato sódico acuoso (5%) y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (75/25) para dar 3-acetilmetil-1,2-difluoro-4-nitrobenceno (17,5 g, 72%). Espectro de RMN de ^1H : (CDCl₃) 2,4 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 7,25 (dd, 1H); 8,0 (dd, 1H)

- 40 Una solución de 3-acetilmetil-1,2-difluoro-4-nitrobenceno (500 mg, 2,3 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) que contenía montmorillonita K10 (1 g) y ortoformiato de trimetilo (5 ml) se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se filtró el sólido, se lavó con cloruro de metileno y el filtrado se evaporó para dar 1,2-difluoro-3-(2,2-dimetoxipropil)-4-nitrobenceno (534 mg, 88%). Espectro de RMN de ^1H : (CDCl₃) 1,2 (s, 3H); 3,2 (s, 6H); 3,52 (s, 2H); 7,18 (dd, 1H); 7,6 (m, 1H)

- 45 A una solución de alcohol bencílico (221 mg, 2,05 mmol) en DMA (1,5 ml) se añadió hidruro sódico (82 mg, 2,05 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 1,2-difluoro-3-(2,2-dimetoxipropil)-4-nitrobenceno (534 mg, 2,05 mmol) en DMA (1,5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con ácido clorhídrico 1 N (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se evaporó la capa orgánica y el residuo se disolvió en THF (2 ml) y se añadió ácido clorhídrico 6 N (0,3 ml). Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El sólido se disgregó con éter, se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío para dar 3-acetilmetil-1-benciloxi-2-fluoro-4-nitrobenceno (350 mg, 56%). Espectro de RMN de ^1H : (CDCl₃) 2,35 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 5,25 (s, 2H); 7,0 (dd, 1H); 7,32-7,5 (m, 5H); 8,0 (dd, 1H)

- 55 Una solución de 3-acetilmetil-1-benciloxi-2-fluoro-4-nitrobenceno (300 mg, 0,99 mmol) en etanol (10 ml) y ácido acético (1 ml) que contenía paladio al 10% sobre carbón activado (30 mg) se hidrogenó a una presión de 2 atmósferas durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso, salmuera y se evaporó para dar 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3/7) para dar 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol (63 mg, 30%).

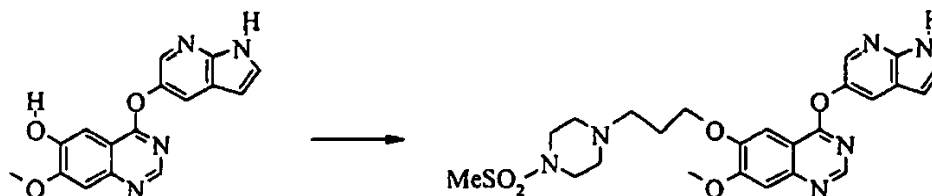
Datos analíticos como anteriormente.

Alternativamente el 4-fluoro-5-metoxi-2-metilindol puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución de metóxido de sodio (recién preparada a partir de sodio (1,71g) y metanol (35ml)) se añadió a una solución de 1,2-difluoro-3-(2,2-dimetoxipropil)-4-nitrobenzoceno (16,2 g, 62 mmol), (preparada como se describió anteriormente), en metanol (200 ml) enfriado a 5°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. Las sustancias volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se dividió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 N (1 ml). La capa orgánica se concentró hasta un volumen total de 100 ml y se añadieron THF (100 ml) y ácido clorhídrico 6 N (25ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se eliminaron las sustancias volátiles al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3/7) para dar 3-acetilmetil-2-fluoro-1-metoxi-4-nitrobenzoceno (12,7 g, 90%). MS-ESI: 250 [MNa]⁺. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) 2,38 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 7,0 (dd, 1H); 8,05 (d, 1H)

A una solución de 3-acetilmetil-2-fluoro-1-metoxi-4-nitrobenzoceno (11,36 g, 50 mmol) en acetona (200 ml) se añadió acetato amónico acuoso 4 M (700 ml) seguido de una solución de tricloruro de titanio (15% en agua, 340 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente y se extrajo la mezcla con éter. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio acuoso 0,5 N seguido de agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno para dar 4-fluoro-5-metoxi-2-metilindol (8,15g, 90%). Espectro de RMN de ¹H: (SODM) 2,35 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 6,1 (s, 1H); 6,85 (dd, 1H); 7,02 (d, 1H)

La escisión de 4-fluoro-5-metoxi-2-metilindol con tribromuro de boro para dar 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol está descrita anteriormente.

Ejemplo de Referencia 2

Se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (0,09 g, 0,518 mmol) a una solución de 4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (0,133 g, 0,432 mmol), trifenilfosfina (0,17 g, 0,647 mmol) y 3-(4-metilsulfonil)piperazin-1-il)propan-1-ol (0,115 g, 0,519 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminaron las sustancias volátiles al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando mezclas cada vez más polares de acetato de etilo y cloruro de metileno seguido de cloruro de metileno y metanol. Se combinaron las fracciones que contenían el producto esperado y se evaporaron. El sólido se volvió a purificar a continuación por LC de preparación/MS eluyendo con acetoneitrilo/agua (que contenía ácido acético al 1%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto esperado y se evaporaron. El residuo se disolvió en bicarbonato sódico acuoso y cloruro de metileno. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se disgregó en éter dietílico, se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío sobre P₂O₅ para dar 4-(7-azaindol-5-iloxi)-7-metoxi-6-(3-(4-metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxiquinazolina (0,09, 40%). Espectro de RMN de ¹H: (SODM₆, CF₃COOD) 2,3 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,1-3,3 (m, 4H), 3,4 (dd, 2H), 3,7 (d, 2H), 3,8 (d, 2H), 4,1 (s, 3H), 4,4 (dd, 2H), 6,6 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,0 (s, 1H) MS-ESI: 513 [M+H]⁺

El material de partida se preparó de la forma siguiente:

Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (2,28ml) a una solución de 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperazina (5 g) en cloruro de metileno (90 ml) que contenía trietilamina (4,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se vertió la solución sobre agua enfriada y se extrajo con cloruro de metileno. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 4-(metilsulfonil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (7g). Espectro de RMN de ¹H: (CDCl₃) 1,45 (s, 9H), 2,75 (s, 3H), 3,15 (m, 4H), 3,5 (m, 4H)

Una solución de 4-(metilsulfonil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (7 g) en cloruro de metileno (150 ml) que contenía TFA (35 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Las sustancias volátiles se eliminaron al vacío y el residuo resultante se dividió entre cloruro de metileno e hidróxido sódico acuoso 2 N. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 1-(metilsulfonil)piperazina (2,18 g). Espectro de RMN de ¹H: (CDCl₃) 2,9 (s, 3H), 3,0 (m, 4H), 3,2 (m, 2H)

Una suspensión de 1-(metilsulfonil)piperazina (3 g, 18,3 mmol), 3-bromopropan-1-ol (3,3 g, 23,8 mmol) y carbonato de potasio (3,28 g, 23,8 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a 70°C durante 4 horas. Después de enfriar, se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía en columna eluyendo con mezclas cada vez más polares de metanol y cloruro de metileno para dar 3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propan-1-ol (2,93 g, 72%).

5 Espectro de RMN de ¹H: (CDCl₃) 1,72 (m, 2H), 2,55-2,7 (m, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,25 (m, 4H), 3,75 (dd, 2H). MS-ESI: 223 [M+H]⁺

Una solución de 7-azaindol (20,0 g, 169 mmol) en etanol (200 ml) se trató con níquel Raney húmedo (4 g, 50% de agua) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 5 atmósferas de presión a 95°C durante 2 días. Se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo seguido de mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y metanol (saturado con amoniaco) para dar 7-azaindolina (12,1 g, 79%). Espectro de RMN de ¹H: (CDCl₃) 3,06 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 4,48 (s a, 1H), 6,50 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,81 (d, 1H)

10

Una solución de 7-azaindolina (22,7 g, 189 mmol), ácido p-toluensulfónico monohidratado (2,95 g, 15 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (27,4 g, 96 mmol) en cloruro de metileno (1500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se decantó a continuación en un material polimérico negro; se lavó con tiosulfato sódico 0,2 M (4 x 250 ml) seguido de salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El filtrado se evaporó al vacío para dar un sólido negro que se extrajo con acetato de etilo a ebullición (2 x 800 ml y 2 x 500 ml). Los extractos combinados se calentaron a reflujo durante unos pocos minutos con carbón activado decolorante, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar 5-bromo-7-azaindolina (16,6 g, 44%). Espectro de RMN de ¹H: (CDCl₃) 3,07 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 4,52 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,84 (d, 1H)

15
20

Una mezcla de 5-bromo-7-azaindolina (15,6 g, 78 mmol) y óxido de manganeso (IV) activo, precipitado (21,9 g, 252 mmol) en tolueno (300 ml) se calentó a 90°C durante 1 hora y la solución caliente se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas y los residuos de manganeso se lavaron con acetona y estos lavados se añadieron al filtrado de tolueno. La evaporación del filtrado al vacío dió 5-bromo-7-azaindol (12,1 g, 78%).

25 Espectro de RMN de ¹H: (CDCl₃) 6,47 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,89 (s, 1H)

Una solución de 5-bromo-7-azaindol (8,6 g, 44 mmol), bromuro de cobre (I) (12,6 g, 88 mmol) y metóxido de sodio (100 g, 1,85 moles) en una mezcla de "DMF" desgaseada (260 ml) y metanol (175 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, y a continuación se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se concentró a aproximadamente la mitad de su volumen original, se enfrió en un baño de agua fría y se trató gota a gota con agua que produce una exoterma. La suspensión resultante se evaporó al vacío para dar un sólido marrón que se trató a continuación con agua seguido de hidróxido de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con hidróxido de amonio diluido hasta que no se apreció color azul en los lavados acuosos. La solución de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. Este sólido en bruto, 5-metoxi-7-azaindol (6,3 g, 97%), se tomó a través de la etapa siguiente sin más purificación.

30
35

Se añadió tribromuro de boro (0,506 µl, 5,35 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) a una solución de 5-metoxi-7-azaindol (0,36 g, 2,43 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) enfriada a -30°C. Se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se vertió la mezcla sobre hielo y agua y el pH de la fase acuosa se ajustó a 6. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo más con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna eluyendo con mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y metanol para dar 5-hidroxi-7-azaindol (0,23 g, 71%). Espectro de RMN de ¹H: (SODM_{d6}) 6,25 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 9,05 (s a, 1H)MS-ESI: 135 [M+H]⁺

40

Una solución de 6-benciloxi-4-cloro-7-metoxiquinazolina (0,449 g, 1,49 mmol), (patenteEP 1153920 ejemplos de producción 28-30), 5-hidroxi-7-azaindol (0,22 g, 1,64 mmol) y carbonato de potasio (0,28 g, 2,02 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 95°C durante 3 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó y se secó durante la noche al vacío. El residuo se disgregó en cloruro de metileno y acetato de etilo y el sólido se filtró y se secó al vacío para dar 4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-benciloxi-7-metoxiquinazolina (0,36g, 60%). Espectro de RMN de ¹H (SODM d₆): 4,05 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,5 (s, 1H), 7,35-7,5 (m, 4H), 7,5-7,6 (m, 3H), 7,8 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,55 (s, 1H)MS-ESI: 399 [M+H]⁺

50

Una solución de 4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-benciloxi-7-metoxiquinazolina (0,36 g, 0,873 mmol), formiato de amonio (0,55 g, 8,73 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (0,05 g) en DMF (7 ml) que contiene agua (0,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se disgregó en éter dietílico y el sólido se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío. El sólido se disgregó en agua, se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío sobre P₂O₅ para dar 4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (0,26 g, 85%). Espectro de RMN de ¹H: (SODM_{d6}) 4,05 (s, 3H), 6,5 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)MS-ESI: 307 [M-H]⁻

55

Ejemplo de referencia 4

Una solución de 7-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-cloro-6-metoxiquinazolina (0,285 g, 0,753 mmol), 5-hidroxi-7-azaindol (0,111g, 0,828 mmol), (preparada según se describe para el material de partida en el ejemplo de referencia 2), y carbonato potásico (0,114 g, 0,828 mmol) en DMF (1,6 ml) se agitó y se calentó a 95°C bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y metanol (saturada con amoniaco). Las fracciones que contenían el product esperadoo se combinaron y se evaporaron y el residuo se disgregó en éter dietílico, se filtraron y se secaron al vacío para dar **7-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina** (0,225 g, 62%). Espectro de RMN de ¹H: (SODM₆) 1,98 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 2,35 (dd, 2H), 2,4 (dd, 2H), 2,5 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (dd, 2H), 6,47 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,5 (s, 1H) MS-ESI: 477,6 [M+H]⁺

El material de partida se preparó de la forma siguiente:

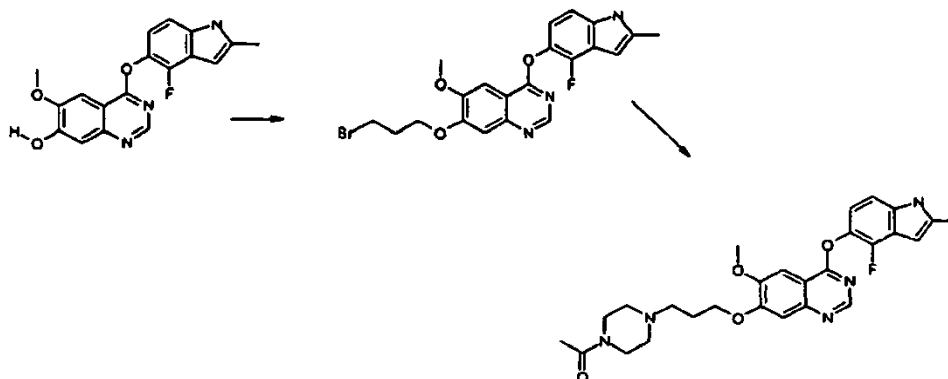
Una mezcla de 2-amino-4-benciloxi-5-metoxibenzamida (10 g, 0,04 moles), (J. Med. Chem. 1977, vol. 20, 146-149), y reactivo de Gold (7,4 g, 0,05 moles) en dioxano (100 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 24 horas. Se añadieron acetato de sodio (3,02 g, 0,037 mol) y ácido acético (1,65 ml, 0,029 mol) a la mezcla de reacción, y se calentó durante 3 horas más. La mezcla se evaporó, se añadió agua al residuo, se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó (MgSO₄). La recristalización en ácido acético dió 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (8,7 g, 84%).

Se añadió paladio al 10% sobre carbono (8,3 g) a una suspensión de 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (50 g, 0,177 moles) en dimetilformamida (800 ml) bajo nitrógeno. A continuación se añadió en porciones formiato amónico (111,8 g, 1,77 moles) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente a continuación se calentó a 80°C durante una hora más. La mezcla de reacción se filtró caliente a través de tierra de diatomeas y los restos se lavaron con dimetilformamida. El filtrado se concentró a continuación y el residuo se puso en suspensión en agua. Se ajustó el pH a 7,0 utilizando hidróxido de sodio 2 M y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo proporcionando 7-hidroxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona como un sólido blanco (20,52 g, 60%). Espectro de RMN de ¹H: (SODM₆) 3,85 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,85 (s, 1H) MS-ESI: 193 [M+H]⁺

Se añadió piridina (20 ml) a una suspensión de 7-hidroxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (20,5 g, 107 mmol) en anhídrido acético (150 ml, 1,6 moles). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante tres horas, durante cuyo tiempo se disolvió el sólido. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y a continuación se vertió en agua con hielo (900 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a continuación el sólido se eliminó por filtración y se secó sobre pentóxido de fósforo proporcionando 7-acetoxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona como un sólido blanco (20,98 g, 84%). Espectro de RMN de ¹H: (SODM₆) 2,25 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,00 (s, 1H) MS-ESI: 235 [M+H]⁺

7-acetoxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1 g, 4,3 mmol) se puso en suspensión en cloruro de tionilo (10,5 ml). Se añadió una gota de dimetilformamida y la reacción se calentó a 80°C durante dos horas, durante las cuales se disolvió el sólido. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminó al vacío el cloruro de tionilo. El residuo se azeotropó con tolueno antes de ponerse en suspensión en cloruro de metileno. Se añadió una solución de amoniaco al 10% en metanol (40 ml) y se calentó la reacción a 80 °C durante 15 minutos. Después de enfriar los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se volvió a disolver en agua (10 ml) y el pH se ajustó a 7,0 con ácido clorhídrico 2 M. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo proporcionando 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina como un sólido blanco (680 g, 75%). Espectro de RMN de ¹H: (SODM₆) 4,00 (s, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,75 (s, 1H) MS-ESI: 211-213 [M+H]⁺

Se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (0,243 g, 1,396 mmol) a una solución de 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (0,245 g, 1,16 mmol), trifenilfosfina (0,396 g, 1,51 mmol) y 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propan-1-ol (0,238 g, 1,28 mmol) (preparada según se describe para el material de partida en el ejemplo de referencia 1 o en el ejemplo 7). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió la mezcla sobre sílice y se eluyó con mezclas de cloruro de metileno y metanol cada vez más polares para dar 7-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-cloro-6-metoxiquinazolina (0,29 g, 66%). Espectro de RMN de ¹H: (SODM₆) 2,0 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 2,35 (dd, 2H), 2,4 (dd, 2H), 2,5 (dd, 2H), 3,45 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 4,3 (dd, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,9 (s, 1H) MS-ESI: 379-381 [M+H]⁺

Ejemplo 7

Una solución de 7-(3-bromopropoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina (0,25 g, 0,543 mmol) y 1-acetilpiperazina (0,208 g, 1,63 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 80°C durante 2,5 horas. Las sustancias volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezclas de cloruro de metileno y metanol cada vez más polares. Se combinaron las fracciones que contenían el producto esperado y se evaporaron. El residuo se disgregó en éter dietílico y el sólido resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para dar **7-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina** (0,25 g, 0,543%). Espectro RMN de ¹H: (SODM₆) 1,98 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,4 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 3,45 (dd, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 10,98 (s a, 1H) MS-ESI: 508 [M+H]⁺

El material de partida se preparó de la forma siguiente:

Una mezcla de 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (2,82 g, 0,01 moles), (preparada como se describió para el material de partida en el ejemplo de referencia 4), cloruro de tionilo (40 ml) y DMF (0,28 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se evaporó, el residuo se absorbió en tolueno y se evaporó a sequedad para dar hidrocloreto de 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (3,45 g).

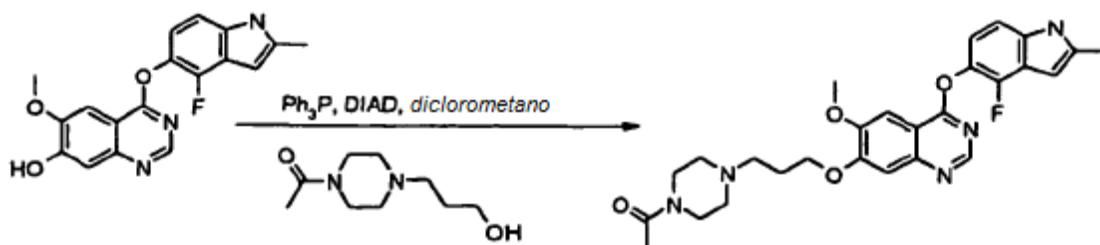
Se disolvió hidrocloreto de 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (3,35 g) en cloruro de metileno (250 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso hasta que el pH de la solución acuosa se ajustó a pH 8. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar la base libre 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (2,9 g, 96%).

Una suspensión de base libre 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (10 g, 33,2 mmol), 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol (5,9 g, 35,7 mmol), (preparada como se describió para el material de partida en el ejemplo de referencia 1), y carbonato de potasio (9,2 g, 66,6 mmol) en NMP (100 ml) se agitó a 95°C durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo se disgregó en acetonitrilo y la suspensión se enfrió. El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 7-benciloxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina (8,2 g, 57%). Espectro de RMN de ¹H: (SODM₆) : 2,4 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,3-7,55 (m, 6H), 7,51 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

Una suspensión de 7-benciloxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina (8,2 g, 19,1 mmol), formiato amónico (12 g, 190 mmol) en DMF (50 ml) que contenía paladio al 10% sobre carbono (2 g) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre tierra de diatomeas. Precipitó un sólido del filtrado. Se filtró el sólido. Se lavó el filtrado con bicarbonato sódico acuoso, seguido de salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío. El sólido residual se combinó con el sólido previamente aislado del filtrado y a continuación se disgregó con acetonitrilo con enfriamiento. Se filtró el precipitado, se lavó con acetonitrilo seguido de éter dietílico y se secó al vacío para dar 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (6,48 g, cuant.). Espectro de RMN de ¹H: (SODM₆) 2,4 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,22 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,38 (s, 1H)

Se añadió azodicarboxilato de dietilo (557 µl, 3,53 mmol) a una solución de 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (1g, 2,95 mmol), trifetilfosfina (1,15g, 4,42mmol) y 3-bromo-1-propanol (293 µl, 3,24 mmol) en cloruro de metileno (25 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezclas de cloruro de metileno y metanol cada vez más polares. Se combinaron las fracciones que contenían el producto esperado y se evaporaron. El residuo se disgregó en éter dietílico y el sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y se evaporó para dar 7-(3-bromopropoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina (1,35g, 100%). Espectro RMN de ¹H: (SODM₆) 2,4 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,75 (dd, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,35 (dd, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,0 (s a, 1H) MS-ESI: 460-462 [M+H]⁺

Alternativamente puede prepararse 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina de la manera siguiente:

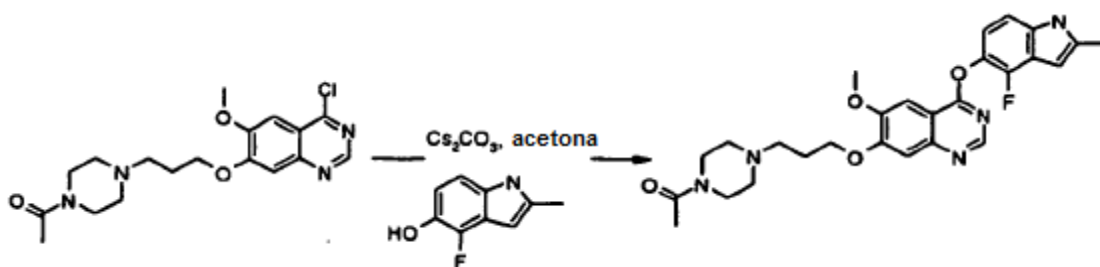


- 5 4-[(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi]-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (14 g, 41,3 mmol), (preparada según se describe para el material de partida en este ejemplo anteriormente en la presente memoria), 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propan-1-ol (9,2 g, 49,5 mmol) y trifetilfosfina (12,9 g, 49,5 mmol) se agitaron conjuntamente en cloruro de metileno (210 ml). Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (9,75 ml, 49,5 mmol) y se utilizó un baño de agua con hielo para mantener la temperatura de la mezcla de reacción entre 15 y 18°C. Al final de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida y el aceite viscoso resultante se disolvió en acetona (280 ml) y se agitó durante 45 minutos. El sólido que se formó se filtró y se secó al vacío. El sólido se purificó por cromatografía eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoniaco) (96/4) para dar 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (12,5 g, 60%) como un sólido blanco. Los detalles sobre MS y RMN se dan anteriormente en la presente memoria.

El material de partida se preparó de la forma siguiente:

- Se disolvió 1-acetilpiperazina (15,0 g, 117 mmol) en acetonitrilo (200 ml) y se añadió carbonato potásico (40,4 g, 293 mmol) seguido de 3-bromo-1-propanol (10,6 ml, 117 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite viscoso resultante se enfrió en hielo durante 3 horas y el producto cristalino que se formó se puso en suspensión en éter dietílico y se filtró. El sólido higroscópico se secó al vacío (P₂O₅) durante la noche para dar 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propan-1-ol (17,3 g, 90%) como un sólido pálido amarillo. Espectro RMN de ¹H: (CDCl₃) 1,75 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 2,51 (m, 4H); 2,65 (t, 2H); 3,47 (t a, 2H); 3,64 (t a, 2H); 3,82 (t, 2H) MS-ESI: 187 [M+H]⁺

- 25 Alternativamente puede prepararse 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina de la manera siguiente:

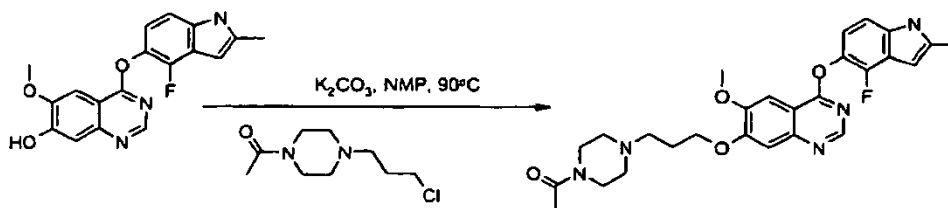


- 30 Una mezcla de 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-cloro-6-metoxiquinazolina (20,0 g, 52,3 mmol), 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol (10,5 g, 63,3 mmol), (preparada como se describe para el material de partida en el ejemplo de referencia 1) y carbonato de cesio (34,4 g, 106 mmol) en acetona (500 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se dejó reposar durante la noche. La mezcla se filtró y el sólido se puso en suspensión en agua y se volvió a filtrar y se secó al vacío. El sólido se purificó por cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoniaco) (95/5) para dar 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (20,4 g, 77%) como un sólido blanco. Detalles de MS y RMN se dan anteriormente en la presente memoria.

- 35 El material de partida se preparó de la forma siguiente:

4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (3 g, 14,2 mmol), (preparada según se describe para el material de partida en el ejemplo de referencia 4), 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propan-1-ol (3,2 g, 17,1 mmol), (preparada según se describe para el material de partida en este ejemplo en la presente memoria anteriormente) y trifenilfosfina (4,5 g, 17,1 mmol) se agitaron conjuntamente en diclorometano (140 ml). Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (3,4 ml, 17,1 mmol) y se utilizó un baño de agua con hielo para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10°C. Al final de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna del residuo (2:1 iso-hexano:acetato de etilo después 3% - 5% metanol/diclorometano) dió 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-cloro-6-metoxiquinazolina (3,96 g, 74%) como un sólido blanco. Espectro RMN de ¹H: (SODM-d₆) 1,98 (m, 5H), 2,34 (m, 2H); 2,40 (m, 2H); 2,46 (t, 2H); 3,43 (m, 4H); 4,01 (s, 3H); 4,29 (t, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,46 (s, 1H); 8,87 (s, 1H) MS-ESI 379,1 y 381,1 [MH]⁺

Alternativamente puede prepararse 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina de la manera siguiente:

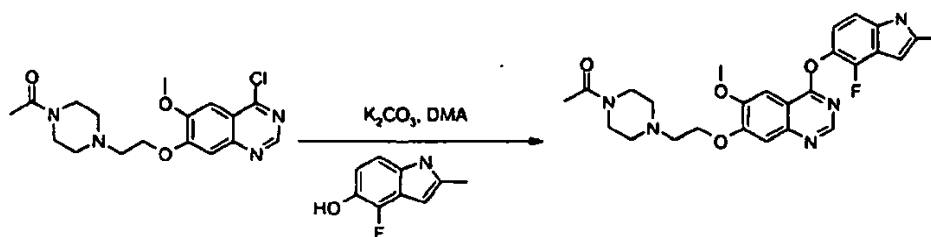


15 4-[(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi]-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (250 mg, 0,74 mmol), (preparada como se describe para el material de partida en este ejemplo anteriormente en la presente memoria), y de carbonato de potasio (112 mg, 0,81 mmol) se agitaron conjuntamente en *N*-metilpirrolidinona (3 ml). Se añadió 1-acetil-4-(3-cloropropoxi)piperazina (166 mg, 0,81 mmol) en *N*-metilpirrolidinona (1 ml) y la mezcla se calentó a 90°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoniaco) (97/3) para dar 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (268 mg, 71%) como un sólido blanco. Detalles de MS y RMN se dan anteriormente en la presente memoria.

El material de partida se preparó de la forma siguiente:

25 Se calentó a reflujo durante 2 horas una mezcla de 1-acetilpiperazina (1,0 g, 7,8 mmol), 1-bromo-3-cloropropano (772 µl, 7,8 mmol) y carbonato de potasio (2,7 g, 19,5 mmol) en acetonitrilo (150 ml). La mezcla se enfrió, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (98/2) para dar 1-acetil-4-(3-cloropropoxi)piperazina (656 mg, 41%) como un aceite incoloro. Espectro RMN de ¹H: (CDCl₃) 1,95 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 2,42 (m, 4H), 2,51 (t, 2H); 3,46 (t, 2H); 3,61 (t, 4H)

Ejemplo 28

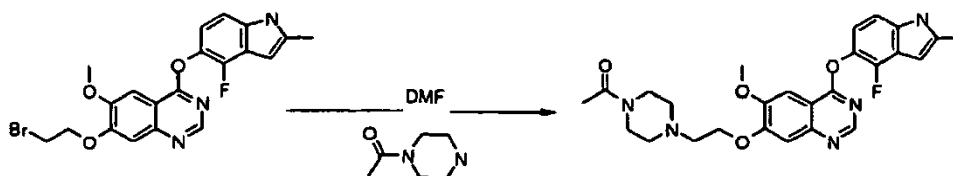


30 Una mezcla de 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-cloro-6-metoxiquinazolina (12,24 g, 33,5 mmol), 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol (5,54 g, 33,5 mmol), (preparada como se describe para el material de partida en el ejemplo de referencia 1), y carbonato de potasio (4,64 g, 33,5 mmol) se calentó en *N,N*-dimetilacetamida (150 ml) a 85°C durante 4 horas. Se añadieron 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol (33 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (108 mg, 57%) y la mezcla se calentó durante una 1 hora más a 85°C y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5) para dar un sólido blanco que se puso en suspensión en acetona (150 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar se filtró la mezcla y se secó el sólido al aire para dar 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (10 g, 60%) como un sólido blanco. Espectro RMN de ¹H: (SODM-d₆) 2,00 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 2,52 (t, 2H); 2,56 (t a, 2H); 2,85 (t, 2H); 3,45 (m, 4H); 4,00 (s, 3H); 4,35 (t, 2H); 6,25 (s, 1H), 6,99 (t, 1H); 7,17 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 11,32 (s, 1H) MS-ESI: 494,3 [M+H]⁺

El material de partida se preparó de la forma siguiente:

Una suspensión de 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (222 mg, 1,05 mmol), (preparada como se describe para el material de partida en el ejemplo de referencia 4), en cloruro de metileno (12 ml) se trató con trifetilfosfina (389 mg, 1,48 mmol), 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etanol (200 mg, 1,16 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (255 mg, 1,26 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción en bruto se cargó sobre una columna de sílice y se eluyó utilizando cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (92/8). Las fracciones relevantes se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un residuo, que se disgregó con acetona, se filtró y se secó. Esto dió 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-cloro-6-metoxiquinazolina como un sólido blanco (240 mg, 62%). Espectro RMN de ^1H : (SODM $_6$) 1,97 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,82 (t, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,32 (t, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,85 (s, 1H) MS-ESI: 365 (MH) $^+$

- 10 Alternativamente 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina puede prepararse de la manera siguiente:

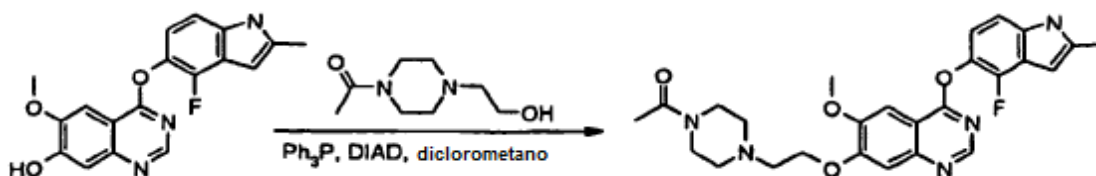


- 15 Una mezcla de 7-(2-bromoetoxi)-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (310 mg de una muestra que contenía óxido de trifetilfosfina (approx. 12% p/p), 0,61 mmol) y 1-acetilpiperazina (258 mg, 2,02 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5) para dar 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (202 mg, 67%) como un sólido blanco. Los detalles de MS y RMN se dan anteriormente en la presente memoria.

El material de partida se preparó de la forma siguiente:

- 20 Una suspensión de 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (530 mg, 1,56 mmol), (preparada como se describe para el material de partida en el ejemplo 7), en cloruro de metileno (15 ml) se trató con trifetilfosfina (570 mg, 2,18 mmol), 2-bromoetanol (300 mg, 2,40 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (380 mg, 1,88 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción en bruto se cargó sobre una columna de sílice y se eluyó utilizando acetato de etilo como disolvente. Las fracciones relevantes se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un residuo, que se disgregó con éter, se filtró y se secó. Esto dió 7-(2-bromoetoxi)-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina como un sólido blanco (546 mg, 78%). Espectro RMN de ^1H : (SODM $_6$) 2,40 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,56 (t, 2H), 6,21 (s, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 11,29 (s, 1H) MS (ESI) : 446 y 448 (MH) $^+$

- 30 Alternativamente 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina puede prepararse de la manera siguiente:



- 35 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (300 g, 0,88 mmol), (preparada según se describe para el material de partida en el ejemplo 7), 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etanol (183 g, 1,06 mmol) y trifetilfosfina (278 g, 1,06 mmol) se agitaron conjuntamente en diclorometano (10 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (209 ml, 1,06 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Un equivalente molar más de 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etanol (172 mg, 1 mmol), trifetilfosfina (262 mg, 1 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (197 μl , 1 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó durante 1 hora más. Las sustancias volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5) para dar un sólido en bruto que se purificó más por HPLC de preparación para dar 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (75 mg, 17%). Los detalles de MS y RMN se dan anteriormente en la presente memoria.

El material de partida se preparó de la forma siguiente:

Se calentó a reflujo durante 3 horas una mezcla de 1-acetilpiperazina (2,5 g, 19,5 mmol), 2-bromoetanol (1,38 ml, 19,5 mmol) y carbonato de potasio (6,7 g, 48,8 mmol) en acetonitrilo (30 ml). La mezcla se enfrió, se filtró y se

concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (9/1) para dar 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etanol (1.89 mg, 56%) como un aceite incoloro. Espectro RMN de ^1H : (CDCl_3) 2,09 (s, 3H); 2,50 (m, 4H); 2,57 (t, 2H); 3,48 (t, 2H); 3,63 (m, 4H)

- 5 Alternativamente puede prepararse 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina de la manera siguiente:

- 10 Se calentó a 90°C durante 2 horas una mezcla de 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (250 mg, 0,74 mmol), 1-acetil-4-(2-cloroetil)piperazina (144 mg, 0,81 mmol) y carbonato potásico (112 mg, 0,81 mmol) en *N*-metilpirrolidinona (6 ml). Se enfrió la mezcla y se añadió agua. Después de 30 minutos se filtró el sólido y se secó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (96/4) para dar **7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina** (310 mg, 58%) como un sólido blanco. Detalles de MS y RMN se dan anteriormente en la presente memoria.

El material de partida se preparó de la forma siguiente:

- 15 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etanol (500 mg, 2,90 mmol), (preparado como se describe para el material de partida en este ejemplo anteriormente en la presente memoria), se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) y se añadieron trietilamina (445 μl , 3,19 mmol) y cloruro de 4-toluensulfonilo (609 mg, 3,19 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (98/2) para dar 1-acetil-4-(2-cloroetil)piperazina (300 mg, 54%) como un aceite incoloro. Espectro RMN de ^1H : (CDCl_3) 2,08 (s, 3H); 2,48 (t a, 2H); 2,52 (t a, 2H); 2,75 (t, 2H); 3,48 (t a, 2H); 3,59 (t, 2H); 3,63 (t a, 2H)

Ejemplo 54

A continuación se ilustran presentaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (en adelante en la presente memoria compuesto X), para utilización terapéutica o profiláctica en seres humanos:

- 25 (a)

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

- (b)

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

- (c)

ES 2 381 781 T3

(d)

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

(e)

Cápsula	mg/cápsula
Compuesto X	10
Lactosa Ph. Eur	488,5
Estearato de magnesio	1,5

(f)

Inyección I	(50 mg/ml)
Compuesto X	5,0% p/v
Disolución de hidróxido sódico 1 M	15,0% v/v
Ácido clorhídrico 0,1 M (para ajustar el pH a 7,6)	
Polietilenglicol 400	4,5% p/v
Agua para inyección hasta 100%.	

(g)

Inyección III	(1 mg/mL, tamponado hasta pH 6)
Compuesto X	0,1% p/v
Fosfato sódico BP	2,26% p/v

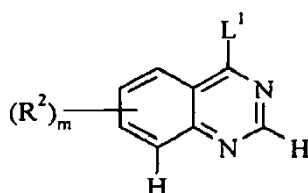
ES 2 381 781 T3

Inyección III	(1 mg/mL, tamponado hasta pH 6)
Ácido cítrico	0,38% p/v
Polietilenglicol 400	3,5% p/v
Agua para inyección hasta 100%.	
<u>Nota</u>	

Las formulaciones anteriores se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Los comprimidos (a)-(c) pueden ser entéricos recubiertos por medios convencionales, por ejemplo, que proporcione un recubrimiento de ftalato acetato de celulosa.

REIVINDICACIONES

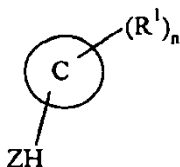
1. Un compuesto 7-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina y una de sus sales.
2. Un compuesto de 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina y una de sus sales.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
4. Un procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una de sus sales que comprende:
 - (a) la reacción de un compuesto de la fórmula III:



10

(III)

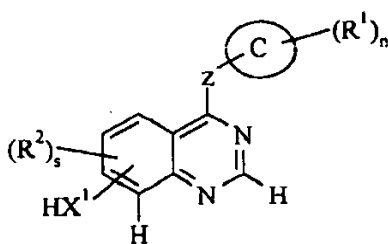
(en la que R² es 6-metoxi, 7-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi) o 6-metoxi, 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi], m es 2 y L¹ es un resto desplazable), con un compuesto de fórmula IV:



(IV)

(en la que el anillo C es indol-5-il, R¹ es 4-fluoro, 2-metilo, Z es -O- y n es 2);

- 15 (b) un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 y una de sus sales pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula V:



(V)

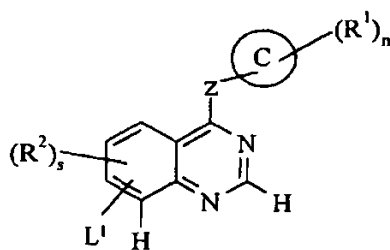
(en la que el anillo C es indol-5-il, Z es -O-, R¹ es 4-fluoro, 2-metil, R² es 6-metoxi, n es 2 y X¹ es -O- y s es 1) con un compuesto de fórmula VIb:

20

Q¹-L¹ (VIb)

(en la que Q¹ es 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propilo o 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil y L¹ es como se define en la presente memoria);

- (c) un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 y una de sus sales pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula VII:



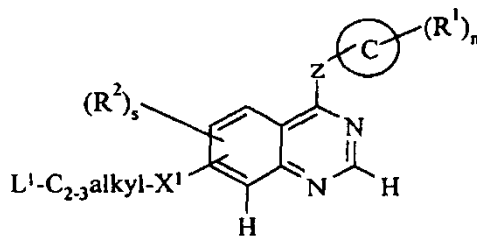
(VII)

con un compuesto de fórmula VIIIb:



(en la que s y L¹ son como se definen en la presente memoria, el anillo C es indol-5-il, Z es -O-, R¹ es 4-fluoro, 2-metilo, R² es 6-metoxi, n es 2, y Q¹ es 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propilo o 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etilo y X¹ es -O-).

(d) un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 y una de sus sales pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX:



(IX)

(en la que L¹ y s son como se definieron anteriormente en la presente memoria, X¹ es -O-, el anillo C es indol-5-il, Z es -O-, R¹ es 4-fluoro, 2-metil, R² es 6-metoxi y n es 2) con un compuesto de fórmula Xb:



(en la que Q² es 4-acetilpiperazin-1-il); y cuando se requiere una sal de un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, la reacción del compuesto obtenido con un ácido o base mediante la cual se obtiene la sal deseada.

5. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Utilización de un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para su utilización en la producción de un efecto antiangiógeno y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente.

7. El compuesto 7-benciloxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina o una de sus sales.

8. El compuesto 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina o una de sus sales.