

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 976**

51 Int. Cl.:
A61K 31/529 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 239/88 (2006.01)
C07D 239/93 (2006.01)
C07D 239/94 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04739341 .8**
96 Fecha de presentación: **25.05.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1633365**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2006**

54 Título: **Derivados de quinazolina macrocíclicos como agentes antiproliferativos**

30 Prioridad:
27.05.2003 WO PCT/EP03/05723
15.09.2003 WO PCT/EP03/10266
18.12.2003 WO PCT/EP03/51061

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.06.2012

73 Titular/es:
JANSSEN PHARMACEUTICA NV
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

72 Inventor/es:
FREYNE, Eddy Jean Edgard;
PERERA, Timothy Pietro Suren;
BUIJNSTERS, Peter Jacobus Johannes Antonius;
WILLEMS, Marc;
DIELS, Gaston Stanislas Marcella;
EMBRECHTS, Werner Constant Johan;
TEN HOLTE, Peter;
ROMBOUTS, Frederk, Jan, Rita y
SCHULZ-FADEMRECHT, Carsten

74 Agente/Representante:
Linage González, Rafael

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).

ES 2 381 976 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinazolina macrocíclicos como agentes antiproliferativos.

Esta invención se refiere a macrociclos derivados de quinazolina que se ha encontrado que poseen actividad antiproliferativa, tal como actividad antineoplásica y, por consiguiente, son útiles en métodos de tratamiento del cuerpo de seres humanos o de animales, por ejemplo en la fabricación de medicamentos para uso en trastornos hiperproliferativos tales como aterosclerosis, restenosis y cáncer. La invención se refiere también a procedimientos para la fabricación de dichos derivados de quinazolina, a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y su uso en la fabricación de medicamentos de uso en la producción de efecto antiproliferativo.

En particular, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención inhiben las enzimas tirosina quinasa, también denominadas tirosina quinasa. Las tirosina quinasa son una clase de enzimas, que catalizan la transferencia del fosfato terminal de trifosfato de adenosina al grupo hidroxilo fenólico de un residuo tirosina presente en la proteína diana. Se sabe que varios oncogenes; implicados en la transformación de una célula en una célula tumoral maligna, codifican enzimas tirosina quinasa que incluyen ciertos receptores de factores de crecimiento tales como EGF, FGF, IGF-1R, IR, PDGF, y VEGF. Esta familia de tirosina quinasa receptoras y en particular la familia EGF de tirosina quinasa receptoras, están presentes frecuentemente en cánceres humanos comunes tales como el cáncer de mama, los cánceres de pulmón amicrocíticos incluyendo los adenocarcinomas y cáncer de pulmón escamoso, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, rectal o de estómago, cáncer de próstata, leucemia y cáncer de ovarios, cáncer bronquial o pancreático, que son ejemplos de trastornos de proliferación celular.

Por consiguiente, se ha reconocido que la inhibición selectiva de las tirosina quinasa será valiosa en el tratamiento de trastornos relacionados con proliferación celular. Este punto de vista se ve respaldado por el desarrollo de Herceptin[®] (Trastuzumab) y Gleevec[™] (imatinib mesilato), los primeros ejemplos de fármacos antineoplásicos basados en dianas. La Herceptin[®] (Trastuzumab) está dirigida contra Her2/neu, una tirosina quinasa receptora que se ha encontrado está amplificada hasta 100 veces en aproximadamente el 30% de las pacientes con cáncer de mama invasivo. En ensayos clínicos Herceptin[®] (Trastuzumab) demostró tener actividad antitumoral contra el cáncer de mama (revisado por L.K. Shawer et al., "Smart Drugs: Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy", 2002, Cancer Cell Vol. 1, 117), y consecuentemente proporcionó la prueba de principio para la terapia dirigida a tirosina quinasa receptoras. El segundo ejemplo, Gleevec[™] (imatinib mesilato), está dirigido contra la tirosina quinasa Abelson (Bcr-Abl), una tirosina quinasa citoplásmica constitutivamente activa presente en prácticamente la totalidad de los pacientes con leucemia mielógena crónica (CML), y en el 15% al 30% de los pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda. En ensayos clínicos Gleevec[™] (imatinib mesilato) demostró una eficacia espectacular con mínimos efectos secundarios que condujo a su aprobación en menos de tres meses desde su presentación. La velocidad de paso de este agente en los ensayos clínicos y la revisión reguladora se ha convertido en un estudio de casos en el desarrollo rápido de fármacos (Drucker B.J. & Lydon N., "Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukaemia.", 2000, J.Clin.Invest 105, 3).

Un respaldo adicional viene dado por la demostración de que los inhibidores de las tirosina quinasa receptoras EGF atenúan específicamente el crecimiento en los ratones atímicos lampiños de carcinomas trasplantados tales como carcinoma de mama humano o carcinoma escamoso humano (revisado por T.R. Burke Jr., Drugs of the Future, 1992, 17, 119). Como consecuencia, se ha puesto un interés considerable en el desarrollo de fármacos para tratar diferentes cánceres que están dirigidos al receptor EGFR. Por ejemplo, varios anticuerpos que se unen al dominio extracelular de EGFR están siendo sometidos a ensayos clínicos, incluyendo Erbitux[™] (también denominado C225, Cetuximab), que fue desarrollado por Imclone Systems y se encuentra en ensayos clínicos de fase III para el tratamiento de varios cánceres. Asimismo, varios fármacos oralmente activos prometedores que son inhibidores potentes y relativamente específicos de la tirosina quinasa EGFR se encuentran ahora en ensayos clínicos muy avanzados. El compuesto de AstraZeneca ZD1839, que se denomina ahora IRESSA[®] y ha sido aprobado para el tratamiento del cáncer de pulmón amicrocítico avanzado, y el compuesto OSI-774 de OSI/Genentech/Roche, que se denomina ahora Tarceva[™] (erlotinib), han demostrado una notable eficacia contra varios cánceres en ensayos clínicos en humanos (Morin M.J., "From oncogene to drug": development of small molecule tyrosine kinase inhibitors as anti-tumour and anti-angiogenic agents, 2000, Oncogene 19, 6574).

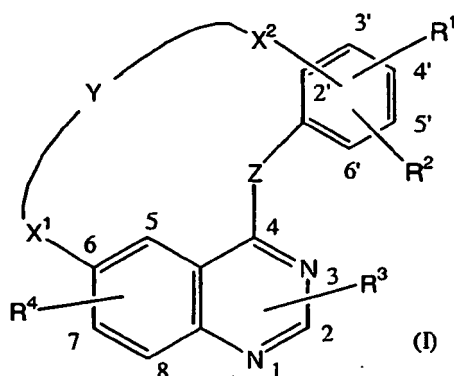
Además de lo anterior, se ha demostrado que las tirosina quinasa receptoras EGF están implicadas en trastornos proliferativos no malignos tales como psoriasis (Elderetal., Science, 1989, 243; 811). Por tanto, cabe esperar que los inhibidores de tirosina quinasa receptoras tipo EGF serán útiles en el tratamiento de enfermedades no malignas de proliferación celular excesiva tales como psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis y restenosis.

En la solicitud de patente internacional WO 96/33980 y en J. Med. Chem. 2002, 45 (3), 3865 se divulga que ciertos derivados de quinazolina sustituidos con 4-anilino pueden ser útiles como inhibidores de tirosina quinasa y en particular de las tirosina quinasa receptoras de tipo EGF. De forma inesperada, se ha encontrado que los derivados de quinazolina de la presente fórmula (I) que son estructuralmente diferentes demuestran tener actividad inhibidora de las tirosina quinasa.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar otros inhibidores de tirosina quinasa útiles en la

fabricación de medicamentos en el tratamiento de trastornos relacionados con la proliferación celular.

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



5 las formas N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en la que

Z representa O, CH₂, NH o S; en particular Z representa NH;

10 Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquenilo C₃₋₉-, -alquinilo C₃₋₉-, -alquil C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquiloxi C₁₋₄-carbonilamino-, -alquenil C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquiloxi C₁₋₄-carbonilamino-, -alquil C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquiloxi C₁₋₄-carbonilamino-, -alquiloxi C₁₋₅-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-CO-NR¹⁵-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -alquil C₁₋₃-NH-CS-Het²⁰-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het²⁰-, alquil C₁₋₂-CO-Het²¹-CO-, -Het²²-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -CO-NH-alquilo C₁₋₆-, -NH-CO-alquilo C₁₋₆-, -CO-alquilo C₁₋₇-, alquil C₁₋₇-CO-, -alquil C₁₋₆-CO-alquilo C₁₋₆-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-, alquil C₁₋₂-CO-NR²⁰-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-NR²¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, o -NR²²-CO-alquil C₁₋₃-NH-;

X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹¹, -NR¹¹-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂-;

X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹², -NR¹²-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂-;

20 R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C₁₋₆-, alquilo C₁₋₆-, halo-fenil-carbonilamino-, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo;

25 R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxycarbonilo-, Het¹⁶-carbonilo-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, Het¹, formilo, alquilo C₁₋₄-, alquinilo C₂₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, alcoxi C₁₋₆-, Ar⁵, Ar¹-oxi-, dihidroxiborano, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo o NR^{5R6}, alquil C₁₋₄-carbonilo- en el que dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o alquilo C₁₋₄-;

30 R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄-, amino-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, alquil C₁₋₄-sulfonilo- o fenilo;

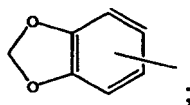
R⁴ representa hidrógeno, hidroxilo, Ar³-oxi, Ar⁴-alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-, alquenilo C₂₋₄- opcionalmente sustituido con Het¹² o R⁴ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, hidroxilo, halo, Het²-, -NR^{7R8}-, carbonilo- NR^{9R10} o Het³-carbonilo-;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄-;

35 R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, Het⁸, aminosulfonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, hidroxycarbonil-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, Het⁹-carbonil-alquilo C₁₋₄-, Het¹⁰-carbonilo-, polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-, Het¹¹-alquilo C₁₋₄- o Ar²-alquilo C₁₋₄-;

40 R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, Het⁴, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

- R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het⁵, Het⁶-alquilo C₁₋₄-, alqueniil C₂₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con Het⁷-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo-, alqueniil C₂₋₄-sulfonilo-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxil, amino o alquiloxi C₁₋₄-;
- 5 R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁸-alquilo C₁₋₄-, fenil-alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁷, alqueniil C₂₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con Het¹⁹-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo-, alqueniil C₂₋₄-sulfonilo-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o R¹² representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxil, amino o alquiloxi C₁₋₄-;
- 10 R¹³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹³, Het¹⁴-alquilo C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxil, amino o alquiloxi C₁₋₄-;
- R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹⁵-alquilo C₁₋₄- o alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-; R¹⁶ y R¹⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxil, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amina, imidazoilo o guanidino;
- 15 R¹⁸ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxil, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amina, imidazoilo o guanidino;
- R²⁰ y R²² representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxil o alquiloxi C₁₋₄-;
- 20 R²¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het²³-alquil C₁₋₄-carbonilo- o R²¹ representa mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con hidroxil, pirimidinilo, dimetilamina o alquiloxi C₁₋₄-;
- Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;
- 25 Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo o ditianilo en el que dicho Het² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, halo, amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, hidroxil-alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄-, aminoalquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-sulfonilo-, aminosulfonilo-;
- 30 Het³, Het⁴ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het³, Het⁴ o Het⁸ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxil-, amino-, alquilo C₁₋₄-, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, aminosulfonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo o amino-alquilo C₁₋₄-;
- 35 Het⁵ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquil C₃₋₆-, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o poli-hidroxil-alquilo C₁₋₄-;
- Het⁶ y Het⁷ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquil C₃₋₆-, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;
- 40 Het⁹ y Het¹⁰ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de furanilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het⁹ o Het¹⁰ es alquilo C₁₋₄-, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄- o amino-alquilo C₁₋₄- opcionalmente sustituido;
- 45 Het¹¹ representa un heterociclo seleccionado de indolilo o



- Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo o ditianilo en el que dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, halo, amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-,
- 50

hidroxi-alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄-;

Het¹³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

5 Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

10 Het¹⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 1,3,2-dioxaborolano o piperidinilo en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄; y

15 Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

20 Het¹⁸ y Het¹⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het²⁰, Het²¹ y Het²² representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄- o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

25 Het²³ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ y Ar⁵ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con ciano, alquil C₁₋₄-sulfonilo-, alquil C₁₋₄-sulfonilamino-, aminosulfonilamino-, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, aminosulfonilo-, hidroxi-, alquiloxi C₁₋₄- o alquilo C₁₋₄.

30 Tal como se usa en las definiciones anteriores y en las que siguen,

- halo es genérico a fluoro, cloro, bromo y yodo;
- alquilo C₁₋₂ define metilo o etilo;
- alquilo C₁₋₃ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada de 1 a 3 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo y similares;
- 35 - alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetiletilo y similares;
- alquilo C₁₋₅ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada de 1 a 5 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 2,2-
- 40 - dimetiletilo y similares;
- alquilo C₁₋₆ debe entenderse que incluye alquilo C₁₋₅ y los homólogos superiores del mismo que tienen 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo hexilo, 1,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo y similares;
- alquilo C₁₋₇ debe entenderse que incluye alquilo C₁₋₆ y los homólogos superiores del mismo que tienen 7 átomos de carbono tales como, por ejemplo 1,2,3-dimetilbutilo, 1,2-metilpentilo y similares;
- 45 - alquilo C₃₋₉ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada de 3 a 9 átomos de carbono tales como propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares;
- alqueno C₂₋₄ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un doble enlace y que tienen de 2 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo y similares;
- 50 - alqueno C₃₋₉ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un doble enlace y

que tienen de 3 a 9 átomos de carbono tales como, por ejemplo 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-hexenilo y similares;

- 5 - alquinilo C_{2-6} define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un triple enlace y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 3-metil-2-butinilo, 3-hexinilo y similares;
- cicloalquilo C_{3-6} es genérico a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
- alquiloxi C_{1-4} define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada tales como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, 1-metiletiloxi, 2-metilpropiloxi y similares;
- 10 - alquiloxi C_{1-6} debe entenderse que incluye alquiloxi C_{1-4} y los homólogos superiores tales como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, 1-metiletiloxi, 2-metilpropiloxi y similares;
- polihidroxi-alquilo C_{1-4} es genérico para alquilo C_{1-4} como se ha definido antes, que tiene dos, tres o, cuando sea posible, más sustituyentes hidroxilo, tal como por ejemplo trifluorometilo.

15 Tal como se usa en las definiciones anteriores y más adelante, el término formilo se refiere a un radical de fórmula $-CH(=O)$. Cuando X^1 representa el radical divalente $-O-N=CH-$, dicho radical está unido con el átomo de carbono al resto cíclico que soporta R^3 , R^4 de los compuestos de fórmula (I) y cuando X^2 representa el radical divalente $-O-N=CH-$, dicho radical está unido con el átomo de carbono al resto fenilo que soporta R^1 , R^2 de los compuestos de fórmula (I).

20 Los heterociclos que mencionan en las definiciones anteriores y más adelante, debe entenderse que incluyen todas las posibles formas isoméricas de los mismos, por ejemplo pirrolilo también incluye 2*H*-pirrolilo; triazolilo incluye 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo; oxadiazolilo incluye 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo; tiadiazolilo incluye 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo; piranilo incluye 2*H*-piranilo y 4*H*-piranilo.

25 Además, los heterociclos que mencionan en las definiciones anteriores y más adelante pueden estar unidos al resto de la molécula de fórmula (I) a través de cualquier átomo de carbono o heteroátomo de anillo, según sea lo adecuado. Así, por ejemplo, cuando el heterociclo es imidazolilo, este puede ser un 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 3-imidazolilo, 4-imidazolilo y 5-imidazolilo; cuando es tiazolilo, este puede ser 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo; cuando es triazolilo, este puede ser 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; cuando es benzotiazolilo, este puede ser 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo y 7-benzotiazolilo.

30 Las sales de adición farmacéuticamente aceptables que se mencionan en el presente documento antes se entiende que comprenden las formas de sal de adición de ácidos no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Las anteriores pueden obtenerse de forma conveniente tratando la forma base con dicho ácido apropiado. Ácidos apropiados comprende, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares.

35 Las sales de adición farmacéuticamente aceptables que se mencionan en el presente documento antes se entiende que comprenden las formas de sal de adición de bases no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Ejemplos de tales formas de sal de adición de bases son, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, calcio, y también las sales con aminas farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, amoniaco, alquilaminas, benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, aminoácidos, por ejemplo, arginina, lisina. A la inversa, dichas formas de sal se pueden convertir por tratamiento con una base o ácido apropiado en el ácido libre o en la forma de base.

40 El término sal de adición tal como se usa en el presente documento antes también comprende los solvatos que pueden formar los compuestos de fórmula (I) así como las sales de los mismos. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

45 El término formas estereoquímicamente isómeras, tal como se utiliza anteriormente en el presente documento, define las diferentes formas isómeras posibles así como formas estructurales que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas isómeras estereoquímica y estructuralmente posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros, enantiómeros y/o confórmeros de la estructura molecular básica. Todas las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) tanto en forma pura como en mezcla entre ellas deben entenderse incluidas dentro del alcance de la presente invención.

55 Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en sus formas tautómeras. Tales formas, aunque no se indique de forma explícita en la fórmula anterior, deben entenderse incluidas dentro del alcance de la presente

invención.

Las formas N-óxido de los compuestos de fórmula (I) deben entenderse que comprenden los compuestos de fórmula (I) en la que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados para formar lo que se denomina N-óxido.

5 Un primer grupo de compuestos de acuerdo con la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones;

Z representa O NH o S;

10 Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alqueno C₃₋₉-, -alquiloxi C₁₋₅-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-CO-NR¹⁵-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -CO-NH-alquilo C₁₋₆-, -NH-CO-alquilo C₁₋₆-, -CO-alquilo C₁₋₇-, -alquil C₁₋₇-CO-, -alquil C₁₋₆-CO-alquilo C₁₋₆-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-CHR¹⁶-NH-;

X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹¹, -NR¹¹-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂-;

X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹², -NR¹²-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂-;

15 R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C₁₋₆-, alquilo C₁₋₆-, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo;

20 R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxicarbonilo-, Het¹⁶-carbonilo-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, Het¹, formilo, alquilo C₁₋₄-, alquilo C₂₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, cicloalquiloxi C₃₋₆-, alcoxi C₁₋₆-, Ar⁵, Ar¹-oxi-, dihidroxiborano, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo o NR⁵R⁶, alquil C₁₋₄-carbonilo- en el que dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄-;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiloxi C₁₋₄-, amino-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, alquil C₁₋₄-sulfonilo- o fenilo;

25 R⁴ representa hidrógeno, hidroxilo, Ar³-oxi, Ar⁴-alquiloxi C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-, alqueno C₂₋₄- opcionalmente sustituido con Het¹² o R⁴ representa alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquiloxi C₁₋₄-, hidroxilo, halo, Het²-, -NR⁷R⁸-, -carbonilo- NR⁹R¹⁰ o Het³-carbonilo-;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

30 R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het⁸, aminosulfonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, hidroxicarbonilo-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆, Het⁹-carbonilo-alquilo C₁₋₄-, Het¹⁰-carbonilo-, polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-, Het¹¹-alquilo C₁₋₄- o Ar²-alquilo C₁₋₄-;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, Het⁴, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

35 R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het⁵, Het⁶-alquilo C₁₋₄-, alqueno C₂₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con Het⁷-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo-, alqueno C₂₋₄-sulfonilo-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquiloxi C₁₋₄-;

40 R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁷, Het¹⁸-alquilo C₁₋₄-, alqueno C₂₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con Het¹⁹-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo-, alqueno C₂₋₄-sulfonilo-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o R¹² representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquiloxi C₁₋₄-;

R¹³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹³, Het¹⁴-alquilo C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquiloxi C₁₋₄-;

45 R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹⁵-alquilo C₁₋₄- o alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-;

R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amina, imidazolo o guanidino;

50 Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het¹

está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄-, fenilo, fenilalquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄- alquilo C₁₋₄- mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

5 Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo o ditianilo en el que dicho Het² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo, amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, hidroxialquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₄-, aminoalquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-sulfonilo-, aminosulfonilo-;

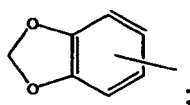
10 Het³, Het⁴ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het³, Het⁴ o Het⁸ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo-, amino-, alquilo C₁₋₄-, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, aminosulfonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo o aminoalquilo C₁₋₄-;

15 Het⁵ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

Het⁶ y Het⁷ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

20 Het⁹ y Het¹⁰ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de furanilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het⁹ o Het¹⁰ es alquilo C₁₋₄-, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄- o aminoalquilo C₁₋₄- opcionalmente sustituido;

Het¹¹ representa un heterociclo seleccionado de indolilo o



25 Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo o ditianilo en el que dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo, amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, hidroxialquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o mono- o di(alquil C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₄-;

30 Het¹³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

35 Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

Het¹⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

40 Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 1,3,2-dioxaborolano o piperidinilo en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄; y

Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

45 Het¹⁸ y Het¹⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

50 Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ y Ar⁵ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con ciano, alquil C₁₋₄-sulfonilo-, alquil C₁₋₄-sulfonilamino-, aminosulfonilamino-, hidroxialquilo C₁₋₄-, aminosulfonilo-, hidroxilo-

alquiloxi C₁₋₄- o alquilo C₁₋₄.

Un grupo interesante de compuestos consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

Z representa NH;

- 5 Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alqueno C₂₋₉-, -alquiloxi C₁₋₅-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -NH-CO-alquilo C₁₋₆-, -CO-alquilo C₁₋₇-, -alquil C₁₋₇-CO-, alquil C₁₋₆-CO-alquilo C₁₋₆-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷NH-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-, -alquil C₁₋₂-CO-NR²⁰-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-NR²¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -NR²²-CO-alquil C₁₋₃-NH-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het²⁰-, alquil C₁₋₂-CO-Het²¹-CO-, o -Het²²-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-;
- 10 X¹ representa O, -O-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH-, NR¹¹ o -NR¹¹-alquilo C₁₋₂-; en una realización particular X¹ representa -NR¹¹-, -O- u -O-CH₂-;
- X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH-, NR¹² o NR¹²-alquilo C₁₋₂-; en una realización particular X² representa un enlace directo, -alquilo C₁₋₂-, -O-alquilo C₁₋₂-, -O- u -O-CH₂-; R¹ representa hidrógeno, ciano, halo o hidroxilo, preferentemente halo;
- 15 R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxycarbonilo-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁶-carbonilo-, alquilo C₁₋₄-, alquino C₂₋₆-, Ar⁵ o Het¹; En otra realización R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, alquino C₂₋₆- o Het¹; en particular R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, o Ar⁵;
- R³ representa hidrógeno;
- R⁴ representa hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄- o R⁴ representa alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquiloxi C₁₋₄- o Het²-;
- 20 R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄- o alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-;
- R¹³ representa hidrógeno o Het¹⁴-alquilo C₁₋₄ en particular morfolinil-alquilo C₁₋₄;
- R¹⁴ y R¹⁵ representa hidrógeno;
- R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo;
- 25 R¹⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄, en particular hidrógeno o metilo;
- R¹⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o fenilo;
- R¹⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄, en particular hidrógeno o metilo, incluso más particularmente hidrógeno;
- R²⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄, en particular hidrógeno o metilo;
- R²¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het²³-alquil C₁₋₄-carbonilo- o
- 30 R²¹ representa mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con hidroxilo, pirimidinilo, dimetilamina o alquiloxi C₁₋₄;
- R²² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄;
- Het¹ representa tiazolilo opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;
- 35 Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo C₁₋₄-; En otra realización Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄-, preferentemente metilo;
- 40 Het³ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het³ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo C₁₋₄-;
- Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo C₁₋₄-;
- 45 Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo o pirrolidinilo;

Het²⁰ representa pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperidinilo o hidroxipirrolidinilo, preferentemente pirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo;

Het²¹ representa pirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo;

Het²² representa pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo.

- 5 Un grupo particular de compuestos consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

Z representa NH;

10 Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alqueno C₂₋₉-, -alquil C₃₋₇-CO-NH opcionalmente sustituido con amino, mono - o di(alquil C₁₋₄)amino o alquilo C₁₋₄-carbonilamino-, -alqueno C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o alquilo C₁₋₄-carbonilamino-, alquil C₁₋₅-NR¹³-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₅-CO-NR¹⁵-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het²⁰-, -alquil C₁₋₂-CO-Het²¹-CO-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-, -alquil C₁₋₂-CO-NR²⁰-alquilo C₁₋₃-, o -NR²²-CO-alquil C₁₋₃-NH-; incluso más particularmente Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het²⁰-, -alquil C₁₋₂-CO-Het²¹-CO-, o -alquil C₁₋₂-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-;

15 X¹ representa un enlace directo, O u -O-alquilo C₁₋₂-;

X² representa un enlace directo, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹²-, -NR¹²-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂-; incluso más particularmente X² representa -CO-alquilo C₁₋₂- o NR¹²-alquilo C₁₋₂-;

R¹ representa hidrógeno o halo, preferentemente hidrógeno, cloro, fluoro o bromo;

20 R² representa hidrógeno o halo, preferentemente hidrógeno, cloro, fluoro o bromo;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄, preferentemente alquilo C₁₋₄, incluso más preferentemente metoxi;

R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄, preferentemente hidrógeno o metilo;

R¹³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

25 R¹⁴ representa hidrógeno;

R¹⁵ representa hidrógeno;

R¹⁶ y R¹⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹⁸ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo o hidroxilo;

30 R²⁰ y R²¹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

Het²⁰, Het²¹ y Het²² representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.

- 35 Un grupo preferente de compuestos consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

Z representa NH;

Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alqueno C₂₋₉-, -alquilo C₁₋₅-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -CO-alquilo C₁₋₇-, -alquil C₁₋₇-CO- o alquil C₁₋₆-CO-alquilo C₁₋₆-, alquil-NH-CO-Het²⁰-, -alquil C₁₋₂-CO-Het²¹-CO-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-, -alquil C₁₋₂-CO-NR²⁰-C-;

40 X¹ representa O, -O-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH-, NR¹¹ o -NR¹¹-alquilo C₁₋₂-; en una realización particular X¹ representa -NR¹¹-, -O- u -O-CH₂-;

X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH-, NR¹² o NR¹²-alquilo C₁₋₂-; en una realización particular X² representa un enlace directo, -alquilo C₁₋₂-, -O-alquilo C₁₋₂-, -O- u -O-CH₂-;

R¹ representa hidrógeno, ciano, halo o hidroxilo, preferentemente halo;

45 R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxicarbonilo-, alquilo C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁶-carbonilo-, alquilo

C₁₋₄-, alquino C₂₋₆-, Ar⁵ o Het¹; En otra realización R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, alquino C₂₋₆- o Het¹; en particular R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, o Ar⁵;

R³ representa hidrógeno;

5 R⁴ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄- o R⁴ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄- o Het²-;

R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄- o alquilo C₁₋₄-carbonilo-;

R¹³ representa Het¹⁴-alquilo C₁₋₄, en particular morfolinil-alquilo C₁₋₄;

Het¹ representa tiazolilo opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

10 Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo C₁₋₄-; en otra realización Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄-, preferentemente metilo;

15 Het³ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het³ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo C₁₋₄-;

Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo C₁₋₄-;

20 Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo o pirrolidinilo.

Otro grupo de compuestos consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

Z representa NH;

Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquilo C₁₋₅-NR¹³-alquilo C₁₋₅-, -alquilo C₁₋₆-NH-CO-, -CO-alquilo C₁₋₇- o -alquilo C₁₋₇-CO-;

25 X¹ representa -NR¹¹-, -O- u -O-CH₂-;

X² representa un enlace directo, -NR¹²-, -NR¹²-alquilo C₁₋₂-, -CO-, -O- u -O-CH₂-;

R¹ representa halo; en particular R¹ representa cloro, fluoro o bromo y está en la posición 5';

R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, o Ar⁵;

R³ representa hidrógeno;

30 R⁴ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄- o Het²-;

R¹² representa alquilo C₁₋₄ o R¹² representa alquilo C₁₋₄-carbonilo;

R¹³ representa Het¹⁴-alquilo C₁₋₄;

Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

35 Het³ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het³ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo C₁₋₄-;

40 Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁴ representa morfolinilo.

En una realización preferente de la presente invención los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

45 4,6-etanodiilidenopirrimido[4,5-*b*][6,1,12]benzoxadiazaclopentadecina, 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirrimido[4,5-*b*][6,1,12]benzoxadiazaclopentadecina, 17-bromo-

8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metoxi-13-metil-benzamida, 4-fluoro-N-(8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilideno-19H-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclopentadecin-16-il)-4,6-etanodiilideno-8H,14H-pirimido[4,5-*b*][6,12,1]benzodioxazaciclohexadecina, 18-cloro-9,10,11,12,15,20-hexahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,11]benzoxadiazaciclohexadecin-11(12H)-ona, 18-cloro-9,10,13,14,15,20-hexahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilideno-14H-pirimido[4,5-*b*][6,9,12,1]benzotrioxazaciclohexadecina, 18-cloro-8,9,11,12,15,20-hexahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*]pirrolo[2,1-*k*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 19-cloro-9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanoediilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 17-cloro-9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metoxi-13-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 17-cloro-9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-*b*][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 18-cloro-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metoxi-14-metil-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,9,13]benzoxatriazaciclohexadecin-11(12H)-ona, 18-cloro-9,10,13,14,15,20-hexahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,10,14]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-20-metoxi-4,6-etenopirimido[4,5-*b*]pirrolo[2,1-1][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12,15(14H)-diona, 20-cloro-9,10,11,12a,13,17,22-heptahidro-23-metoxi-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-*b*]pirrolo[2,1-1][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 20-cloro-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-decahidro-23-metoxi-4,6-etenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,14]benzoxatriazacicloheptadecin-9,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-10,11,12,13,16,21-hexahidro-22-metoxi-4,6-etenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,13]benzoxatriazaciclohexadecin-9,13(10H,14H)-diona, 18-cloro-11,12,15,20-tetrahidro-21-metoxi-4,6-etenopirimido[4,5-*b*][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-11,14(8H,15H)-di-ona, 19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metoxi-4,6-etenopirimido[4,5-*b*][6,1,11,16]benzoxatriazaciclononadecin-11,16(8H,17H)-diona, 21-cloro-9,10,12,13,14,15,18,23-octahidro-24-metoxi-4,6-etenopirimido[4,5-*b*][6,1,11,15]benzoxatriazaciclooctadecin-11,15(12H,16H)-diona, 20-cloro-9,10,13,14,17,22-hexahidro-23-metoxi-4,6-etenopirimido[4,5-*b*][6,1,12]benzoxadiazaciclopentadecina, 17-bromo-16-fluoro-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-20-metoxi-11-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-20-metoxi-11-(1-metiletil)-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-20-metoxi-11-(fenilmetil)-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecin-11,14-diona, 18-cloro-9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metoxi-12-(1-metil-etil)-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecin-11,14-diona, 18-cloro-9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metoxi-12,12-dimetil-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxa-triazaciclohexadecin-11,14-diona, 18-cloro-9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metoxi-12-(2-metilpropil)-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,10,13]benzoxatriazacicloheptadecin-12,15-diona, 19-cloro-8,9,10,11,13,14,16,21-octahidro-22-metoxi-13-(2-metilpropil)-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatri-azaciclohexadecin-11,14-diona, 18-cloro-9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,10,13]benzoxatriazacicloheptadecin-12,15-diona, 19-cloro-8,9,10,11,13,14,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona, 10,11,14,19-tetrahidro-20-metoxi-11-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona, 10,11,14,19-tetrahidro-20-metoxi-11-(1-metilpropil)-9,11-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*]pirrolo[1,2-*i*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-14,19(5H,13H)-diona, 16,17,18,18a,20,21-hexahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona, 10,11,14,19-tetrahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,9,13]benzoxatriazaciclohexadecin-9,13(10H,14H)-diona, 11,12,15,20-tetrahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,14]benzoxatriazacicloheptadecin-9,14(8H,15H)-diona, 10,11,12,13,16,21-hexahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*]pirrolo[2,1-*k*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 19-cloro-18-fluoro-9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecina, 18-cloro-9,10,11,12,13,14,15,20-octahidro-21-metoxi-14-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 17-cloro-16-fluoro-9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metoxi-13-metil-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-*b*][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 18-cloro-17-fluoro-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metoxi-14-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 17-cloro-16-fluoro-9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-*b*][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 18-cloro-17-fluoro-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-*b*][6,1,10,13]benzoxatriazacy-clohexadecin-12-ona, 18-cloro-8,9,10,11,13,14;15,20-octahidro-21-metoxi-9,11-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*]pirrolo[1,2-*i*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-14,19(5H,13H)-diona, 3-cloro-16,17,18,18a,20,21-hexa-hidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-20-metoxi-10-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-11-(1-hidroxi-etil)-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metoxi-13-(1-metilpropil)-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-11-(hidroximatil)-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metoxi-13-metil-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecin-9,12-diona, 18-cloro-10,11,13,14,15,20-

hexahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,9,14]benzoxatriazaciclooctade-cine-9,14-diona, 20-cloro-10,11,12,13,15,16,17,22-octahidro-23-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*]pirrolo[2,1-*k*][6,1,9,12]

benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 19-cloro-9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-*b*]pirrolo[2,1-1][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 20-cloro-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-decahidro-23-metoxi-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-*b*]pirrolo[2,1-1][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 20-cloro-19-fluoro-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-decahidro-23-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8H)-ona, 19-cloro-9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-10-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-10-etil-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-1,22-etanodiilideno-5H,17H-pirimido[4,5-*b*]pirrolo[2,1-*h*][6,1,9,12]benzoxatri-azacicloheptadecin-14(15H)-ona, 7-cloro-10,11,12,13,18,19,19a,20-octahidro-24-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,10,13]benzoxatriazaciclooctadecin-13(14H)-ona, 20-cloro-9,10,11,12,15,16,17,22-octahidro-23-metoxi-14H-4,6-etanodiilideno-9,13-metano-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,11,14]benzoxatriazacicloecosin-15(16H)-ona, 22-cloro-9,10,11,12,17,18,19,24-octahidro-26-metoxi-13H-4,6-etanodiilideno-9,12-etanopirimido[4,5-*b*][6,1,11,14]benzoxatriazaciclonadecin-14(15H)-ona, 21-cloro-8,9,10,11,16,17,18,23-octahidro-26-metoxi-14H-4,6-etanodiilideno-10,13-etano-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,12,15]benzoxatriazacicloecosin-15(16H)-ona, 22-cloro-9,10,11,12,17,18,19,24-octahidro-27-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-10-[[[2-hidroxi-1-(hidroximatil)etil]amino]acetil]-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriaza-cicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-10-[[2-(hidroximatil)-4-morfolinil]acetil]-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriaza-cicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-10-[[[2-(hidroxietil)metilamino]acetil]-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-10-[[[2-(4-piridinil)etil]amino]acetil]-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-10-[[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]acetil]-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-10-[[[2-metoxietil]amino]acetil]-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-10-[(3-metoxipropil)amino]acetil]-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-10-(4-morfolinilacetil)-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, ácido 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-10-[(4-metil-1-piperazinil)acetil]-4,6-etanopirimido[4,5-*b*][6,1,12]benzoxadiazaciclopentadecin-13(8H)-carboxílico, 17-bromo-9,10,11,12,14,19-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*]pirrolo[2,1-*m*][6,1,11,14]benzoxa-triazacicloheptadecin-13(8H)-ona, fenilmetil-éster, 21-cloro-9,10,11,12,13a,14,15,16,18,23-decahidro-24-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*]pirrolo[2,1-*m*][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8H)-ona, 21-cloro-20-fluoro-9,10,11,12,13a,14,15,16,18,23-decahidro-24-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,16]benzoxadiazacilonadecin-16(17H)-ona, 21-cloro-8,9,10,13,14,15,18,23-octahidro-24-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,16]benzoxadiazacilonadecin-16(17H)-ona, 21-cloro-8,9,10,13,14,15,18,23-octahidro-24-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*]pirrolo[2,1-*k*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-diona, 19-cloro-18-fluoro-9,10,11 a,12,13,14,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina, 19-cloro-8,9,10,11,12,13,14,15,16,21-decahidro-22-metoxi-15-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina, 17-cloro-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metoxi-13-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-20-metoxi-11,11-dimetil-9,11-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*]pirrolo[1,2-*i*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-14,19(5H,13H)-diona, 3-cloro-16,17,18,18a,20,21-hexahidro-17-hidroxi-22-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,15]benzoxadiazaciclooctadecin-15(16H)-ona, 20-cloro-9,12,13,14,17,22-hexahidro-23-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecina, 20-cloro-9,10,11,12,13,14,15,16,17,22-decahidro-23-metoxi-16-metil-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecin-11,14-diona, 18-cloro-9,10,12,13, 15,20-hexahidro-21-metoxi-10-(2-metoxietil)-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,12,16]benzoxatriaza-ciclonadecin-12,16(13H,17H)-diona, 21-cloro-8,9,10,11,14,15,18,23-octahidro-24-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,12,17]benzoxatriazacicloecosin-12,17(18H)-diona, 22-cloro-9,10,11,13,14,15,16, 19,24-nonahidro-25-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*]pirrolo[1,2-1][6,1,12,15]benzoxatriazaci-clooctadecin-12,17(18H)-diona, 22-cloro-9,10,11,14,15,16,16a,19,24-nonahidro-25-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecin-9,12-diona, 18-cloro-10,11,13,14,15,20-hexahidro-21-metoxi-11,11-dimetil-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*]pirrolo[1,2-1][6,1,12,15]benzoxatriaza-ciclooctadecin-12,17(18H)-diona, 22-cloro-9,10,11,14,15,16,16a,19,24-nonahidro-15-hidroxi-25-metoxi-4, 6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecin-12,15(16H)-diona, 20-cloro-9,10, 11,13,14,17,22-heptahidro-23-metoxi-13-metil-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,12,15]benzoxatri-azaciclooctadecin-12,15(16H)-diona, 20-cloro-9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-23-metoxi-14-(2-metilpro-pil)-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecin-12,15(16H)-diona, 20-cloro-14,14-dimetil-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecin-12,15(16H)-diona, 20-

- cloro-9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-23-metoxi-14-(fenilmetil)-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
b][6,1,12,15]benzoxatriazacilooctadecin-12,15(16H)-di-ona, 20-cloro-9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-23-metoxi-
 14-metil-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazacilohexadecin-9,12-diona, 18-cloro-
 10,11,13,14,15,20-hexahidro-21-metoxi-11-metil-1,21-etanodiilideno-5H-pirimido[4,5-*b*]pirrolo[1,2-
 5 *i*][6,1,9,12]benzoxatriazacilohexadecin-13,18(19H)-di-ona, 7-cloro-10,11,12,13a,14,15,16-heptahidro-23-metoxi-
 4,6-etanodiilideno-5H-pirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazacilohexadecin-9,12-diona, 18-cloro-
 10,11,13,14,15,20-hexahidro-21-metoxi-10-metil-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriaza-
 ciclohexadecin-9,12-diona, 18-cloro-10,11,13,14, 15,20-hexahidro-21-metoxi-11-(2-metilpropil)-4,6-etanodiilideno-
 8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazacilohexadecin-9,12-diona, 18-cloro-10,11,13,14,15,20-hexahidro-11-(1-
 10 hidroxietil)-21-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,11,14]benzoxatriazacilohexadecin-11,14(8H,15H)-
 diona, 19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metoxi-13-(2-metilpropil)-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
b][6,1,11,14]benzoxa-triazacilohexadecin-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-
 metoxi-13,13-dimetil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,11,14]benzoxatriazacilohexadecin-11,14(8H,15H)-
 15 diona, 19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metoxi-13-(fenilmetil)-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
b][6,1,11,14]benzoxatriazacilohexadecin-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-13-(1-
 hidroxietil)-22-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,12,15]benzoxatriazacilooctadecin-12,15(16H)-
 diona, 20-cloro-9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-14-(1-hidroxietil)-23-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*]
 [6,1,9,12]benzoxatriazacilohexadecin-11,14-diona, ácido 18-cloro-9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metoxi-10-[2-
 20 (4-morfolinil)etil]-carbámico, ácido (20-cloro-9,10,13,14,15,16,17,22-octahidro-23-metoxi-15-oxo-4,6-
 etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,15]benzoxadiazacilooctadecin-14-il)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster, (20-
 cloro-9,10,13,14,15,16,17,22-octahidro-23-metoxi-15-oxo-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,15]
 benzoxadiazacilooctadecin-14-il)-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazacilohexadecin-
 9,12-diona, 1,1-dimetiletil-éster, 18-cloro-10,11,13,14,15,20-hexahidro-11-(hidroximatil)-21-metoxi-1,21-
 25 etanodiilideno-5H-pirimido[4,5-*b*]pirrolo[1,2-*i*][6,1,9,12]benzoxatriazacilohexadecin-13,18(19H)-diona, ácido 7-
 cloro-10,11,12,13a,14,15,16-heptahidro-15-hidroxi-23-metoxi-carbámico, (20-cloro-9,10,11,12,13,
 14,15,16,17,22-decahidro-23-metoxi-15-oxo-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
b][6,1,15]benzoxadiazacilooctadecin-14-il)-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
b][6,1,15]benzoxadiazacilooctadecin-15(16H)-ona, 1,1-dimetiletil-éster, ácido 14-amino-20-cloro-
 9,10,11,12,13,14,17,22-octahidro-23-metoxi-carbámico, (18-cloro-11,12,13,14,15,20-hexahidro-21-metoxi-13-
 30 oxo-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,13]benzoxadiazacilohexadecin-12-il)-4,6-
 etanodiilidenopirimido[4,5-*b*]pirrolo[2,1-*k*][6,1,9,12]benzoxatriazacilopentadecin-11(8H)-ona, 1,1-dimetiletil-éster,
 19-cloro-9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-13-hidroxi-22-metoxi-4, 6-etanodiilideno-13,16-etano-8H-pirimido[4,5-
b][6,1,9,12,15]benzoxatetraazacilooctadecin-11(12H)-ona, 20-cloro-9,10,14,15,17,22-hexahidro-25-metoxi-8H-
 35 4,6-etanodiilideno-12,15-etanopirimido[4,5-*b*][6,1,9,14]benzoxatriazacilohexadecin-11(12H)-ona, 19-cloro-
 9,10,13,14,16,21-hexahidro-24-metoxi-4,6-etanodiilideno-12,16-metano-6H-pirimido[4,5-
b][6,1,9,15]benzoxatriazacilooctadecin-11(8H)-ona, 20-cloro-9,10,12,13,14,15,17,22-octahidro-24-metoxi-4,6-
 etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazacilopentadecin-11(8H)-ona, 17-cloro-9,10,12,13,14,19-
 hexahidro-20-metoxi-12,13-dimetil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazacilopentadecin-
 11(8H)-ona, 17-cloro-13-etil-9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
 40 *b*][6,1,9,12]benzoxatriazacilopentadecin-11(8H)-ona, 17-cloro-9,10, 12,13,14,19-hexahidro-12-(hidroximatil)-20-
 metoxi-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-*b*]pirrolo[2,1-1][6,1,10,13]benzoxatriazacilohexadecin-12-ona, 20-
 cloro-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-decahidro-14-hidroxi-23-metoxi-4,6-etanodiilideno-14,17-etanopirimido[4,5-
b][6,1,10,13,16]benzoxatetraazacilooctadecin-12(13H)-ona, 21-cloro-8,9,10,11,15,16,18,23-octahidro-26-
 metoxi-4,6-etanodiilideno-13,16-etano-6H-pirimido[4,5-*b*][6,1,10,15]benzoxatriazacilooctadecin-12(13H)-ona, 20-
 45 cloro-8,9,10,11,14,15,17,22-octahidro-25-metoxi-12H-4,6-etanodiilideno-13,17-metanopirimido[4,5-
b][6,1,10,16]benzoxatriazacilooctadecin-12-ona, 21-cloro-8,9,10,11,13,14,15,16,18,23-decahidro-25-metoxi-4,6-
 etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-*b*][6,1,10,13]benzoxatriazacilohexadecin-12-ona, 18-cloro-
 8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metoxi-13,14-dimetil-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-
b][6,1,10,13]benzoxatriazacilohexadecin-12-ona, 18-cloro-14-etil-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metoxi-4,6-
 50 etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-*b*][6,1,10,13]benzoxatriaza-cilohexadecin-12-ona, 18-cloro-
 8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-13-(hidroximatil)-21-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
b][6,1,11,14]benzoxatriazacilohexadecin-13(8H)-ona, 19-cloro-15-etil-9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-
 metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,11,14]benzoxatriazacilohexadecin-13(8H)-ona, 19-cloro-
 9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-14,15-dimetil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
 55 *b*][6,1,16]benzoxadiazacilooctadecin-16(17H)-ona, 21-cloro-8,9,10,11,12,13,14,15,18,23-decahidro-24-metoxi-
 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,15]benzoxadiazacilooctadecin-15(16H)-ona, 20-cloro-14-
 (dimetilamino)-9,10,11,12,13,14,17,22-octahidro-23-metoxi.

En una realización particular de la presente invención se seleccionan los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

- 60 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metoxi-13-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
b][6,1,12]benzoxadiazacilopentadecina,
 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
b][6,1,12]benzoxadiazacilopentadecina,

- 19-cloro-8,9,10,11,13,14,16,21-octahidro-22-metoxi-13-(2-metilpropil)-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
b][6,1,10,13]benzoxatriazacicloheptadecin-12,15-diona,
- 19-cloro-8,9,10,11,13,14,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
b][6,1,10,13]benzoxatriazacicloheptadecin-12,15-diona,
- 5 19-cloro-18-fluoro-9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-
k][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona,
- 18-cloro-9,10,11,12,13,14,15,20-octahidro-21-metoxi-14-metil-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecina,
- 10 19-cloro-8,9,10,11,12,13,14,15,16,21-decahidro-22-metoxi-15-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina,
- 17-cloro-8,9,10,11,12,13,14,19-oc-tahidro-20-metoxi-13-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina,
- 21-cloro-8,9,10,11,13,14,15,16,18,23-decahidro-25-metoxi-12H-4,6-etanodiilideno-13,17-metanopirimido[4,5-
b][6,1,10,16]benzoxatriazaciclononadecin-12-ona,
- 15 18-cloro-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metoxi-13,14-dimetil-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-
b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona,
- 19-cloro-15-etil-9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8H)-ona, o
- 20 19-cloro-9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-14,15-dimetil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8H)-ona,

Otro grupo especial de compuestos son:

- los compuestos de fórmula (I) en la que $-X^1$ representa $-O-$;
- los compuestos de fórmula (I) en la que $-X^1$ representa $-NH^{11}-$, en particular $-NH-$;
- los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es fluoro, cloro o bromo;

25

- los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es fluoro, cloro o bromo;
- los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es Het^1 , en particular tiazolilo opcionalmente sustituido con metilo;
- los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es alquínilo C_{2-6} , en particular etinilo;
- los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es Ar^5 , en particular fenilo opcionalmente sustituido con ciano;

30

- los compuestos de fórmula (I) en la que R^4 representa metoxi y en la que dicho metoxi está en posición 7 de la estructura de fórmula (I).
- los compuestos de fórmula (I) en la que R^4 representa alquiloxi C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado de alquiloxi C_{1-4} o Het^2 , en particular propiloxi sustituido con morfolinilo;
- los compuestos de fórmula (I) en la que R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , en particular metilo o en la que R^{12} es alquiloxi C_{1-4} -carbonilo-, en particular t-butil-oxicarbonilo-;

35

- los compuestos de fórmula (I) en la que Het^2 representa morfolinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , preferentemente morfolinilo unido a través del átomo de nitrógeno al resto de los compuestos de fórmula (I);
- los compuestos de fórmula (I) con Het^3 representa morfolinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , preferentemente morfolinilo unido a través del átomo de nitrógeno al resto de los compuestos de fórmula (I);

40

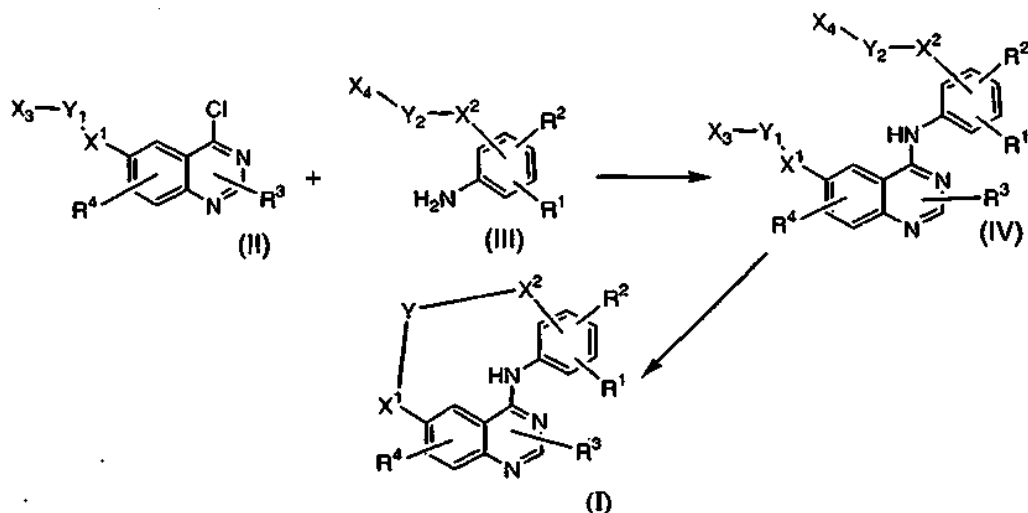
- los compuestos de fórmula (I) en la que Het^{12} representa morfolinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , preferentemente morfolinilo unido a través del átomo de nitrógeno al resto de los compuestos de fórmula (I).

En otra realización de la presente invención, el sustituyente X^2 está en la posición 2', el sustituyente R^1 representa hidrógeno o halo y está en la posición 4', el sustituyente R^2 representa halo y está en la posición 5', el sustituyente R^3 está en la posición 2 y el sustituyente R^4 en la posición 7 de la estructura de fórmula (I). De forma alternativa, el sustituyente X^2 está en la posición 3', el sustituyente R^1 representa hidrógeno o halo y está en la posición 4', el sustituyente R^2 representa halo y está en la posición 5', el sustituyente R^3 está en la posición 2 y el sustituyente R^4 en la posición 7 de la estructura de fórmula (I).

45

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos de síntesis convencionales usados habitualmente por los expertos en la técnica de la química orgánica y se describen por ejemplo en las siguientes referencias: "Heterocyclic Compounds" - Vol, 24 (parte 4) páginas 261-304.; Fused pyrimidines, Wiley - Interscience ; Chem. Pharm. Bull., Vol 41(2) 362-368 (1993); J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 130-137.

5



Y₁ y Y₂ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₆, CO-alquilo C₁₋₆, CO-alquilo C₁₋₅, Het²²-CH₂-CO, CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, CR¹⁸R¹⁹-CO-, CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-NR²¹-CH₂-CO- o CO-alquil C₁₋₃-NH-X₃ y X₄ representan grupos funcionales opcionalmente protegidos, tales como por ejemplo una amina primaria o secundaria, hidroxilo, hidrógeno o halo (Cl, Br o I), que tras la reacción produce junto con el sustituyente Y₁ respectivamente Y₂ al que están unidos, el radical Y divalente que se define por la fórmula (I).

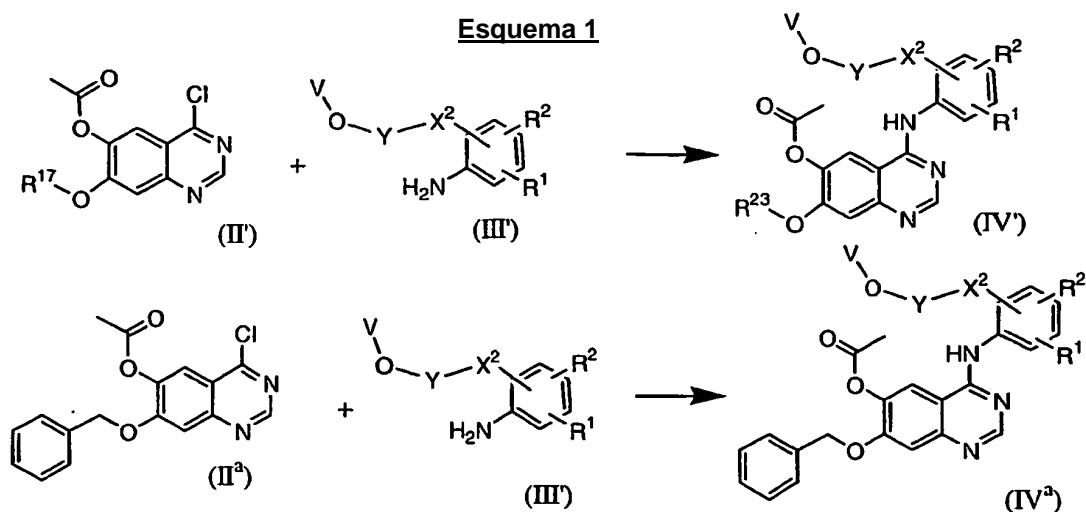
10

Como se ejemplifica con más detalle en la parte experimental de la descripción, un grupo particular de compuestos son los compuestos de fórmula (I) en la que -X¹- representa -O-, en lo sucesivo denominados compuestos de fórmula (I') que se preparan por lo general usando el siguiente esquema de síntesis. Los compuestos de la presente invención se pueden preparar partiendo de la conocida 6-acetoxi-4-cloro-7-metoxi quinazolina (II') o de 6-acetoxi-7-benciloxi-4-cloroquinazolina (II^a), que se puede preparar a partir de ácido verátrico disponible de forma comercial y ácido 4-hidroxi-3-metoxi-benzoico, respectivamente.

15

El acoplamiento de los compuestos anteriores con anilinas (III') sustituidas de forma estable en condiciones convencionales, por ejemplo, agitación en propanol a una temperatura que varíe de 40-100 °C durante 3-12 h, las anilinas que, a su vez, se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción 4-8, proporcionan los compuestos intermedios (IV', IV^a) (Esquema 1).

20

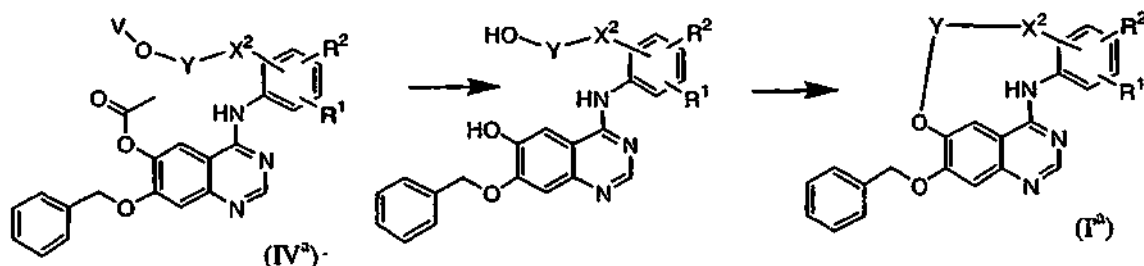
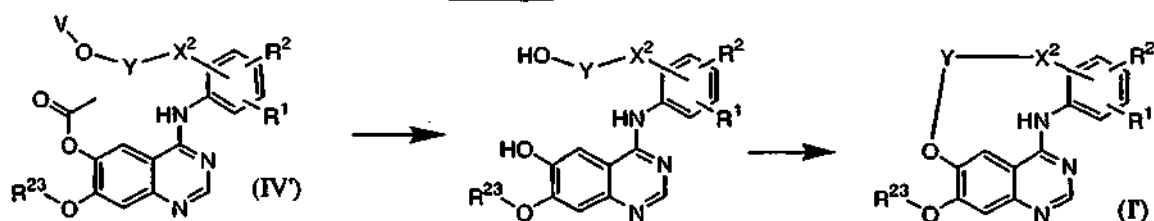


V= hidrógeno o un grupo protector tal como, por ejemplo, grupos metilcarbonilo, t-butilo, metilo, etilo, bencilo o trialquilsililo

R^{23} representa Ar^3 , Ar^4 -alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con Het^{12} o R^{23} representa alquilo C_{1-4} sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4} , hidroxi, halo, Het^2 , NR^7R^8 , NR^9R^{10} -carbonilo o Het^3 -carbonilo, donde X^2 , Ar^3 , Ar^4 , Het^{12} , Het^2 , R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y Het^3 se definen para los compuestos de fórmula (I).

- 5 La desprotección de los intermedios de fórmula (IV' - IV^a) como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis de T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3^a edición, 1998, seguida por el cierre del anillo en condiciones de Mitsunobu da los compuestos deseados (I' - I^a). (Esquema 2 - en el que V y R^{16} son como se han definido antes en el presente documento)

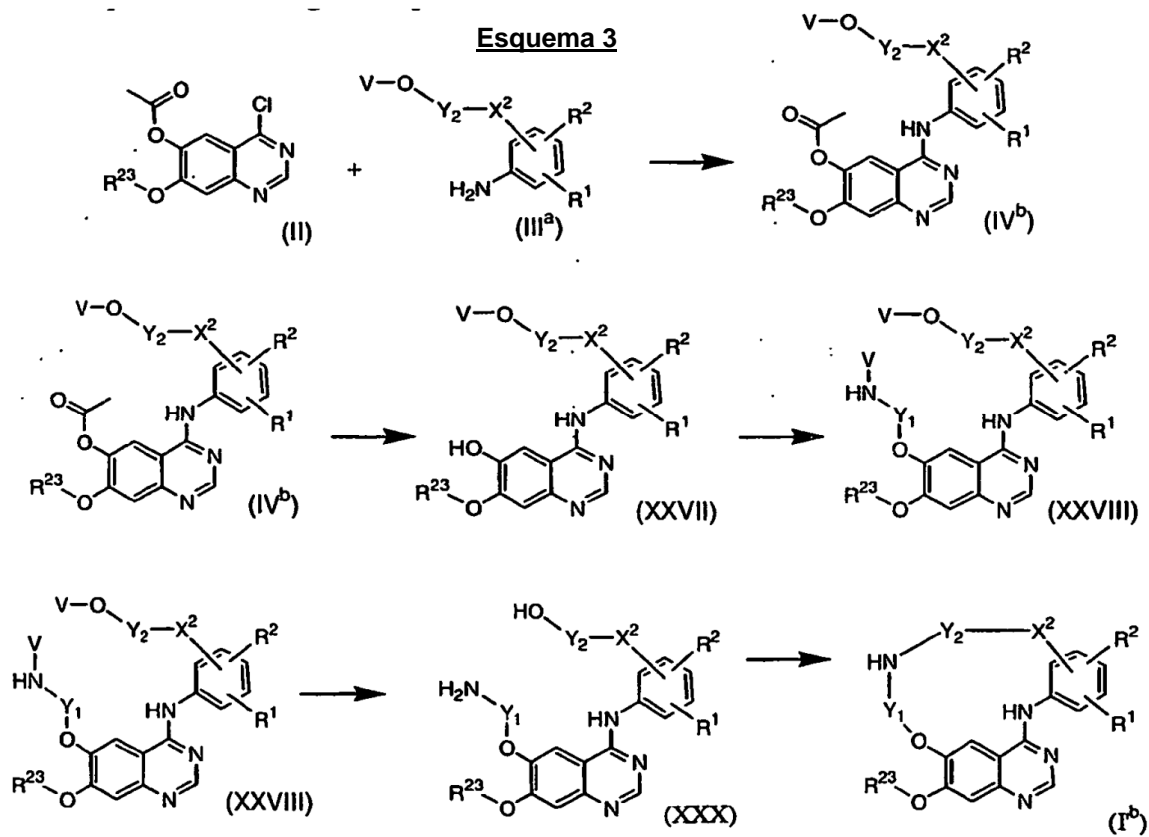
Esquema 2



10

De forma alternativa, los compuestos de fórmula, (I^b) en la que Y representa -alquil C_{1-5} - NR^{13} -alquilo C_{1-5} -, -alquil C_{1-5} - NR^{14} -CO-alquilo C_{1-5} -, -alquil C_{1-5} -CO- NR^{15} -alquilo C_{1-5} -, -alquil C_{1-6} -NH-, -alquil C_{1-6} -CO-, -alquil C_{1-3} -NH-CO- Het^{20} -, - Het^{22} -CH₂-CO-NH-alquilo C_{1-3} -, -alquil C_{1-2} -NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, -alquil C_{1-2} -CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-, -alquil C_{1-2} -CO- NR^{20} -alquilo C_{1-3} -, -alquil C_{1-2} - NR^{21} -CH₂-CO-NH-alquilo C_{1-3} - o - NR^{22} -CO-alquil C_{1-3} -NH- se preparan usando el siguiente esquema de síntesis. Los intermedios de fórmula (IV^b) se obtienen como se ha descrito antes en el presente documento. La desprotección y posterior formación del éter correspondiente usando el alcohol aminado apropiado en condiciones convencionales proporciona los intermedios de fórmula (XXVIII). La desprotección seguida por cierre del anillo proporciona los compuestos deseados de fórmula (I^b).

15



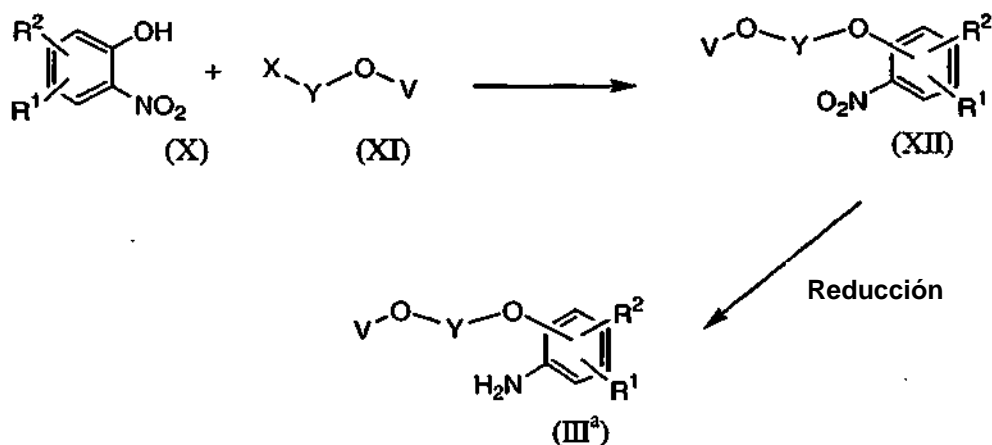
V = hidrógeno o un grupo protector tal como por ejemplo; metilcarbonilo, t-butilo, metilo, etilo, bencilo o trialkilsililo o, en el caso de química de estado sólido, la resina a la cual está unido el resto de la molécula.

5 R²³ representa Ar³, Ar⁴-alquilo C₁₋₄, alqueniilo de C₂₋₆ opcionalmente sustituido con Het¹² o R²³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de -alquiloxi C₁₋₄, hidroxilo, halo, Het², NR⁷R⁸, NR⁹R¹⁰-carbonilo o Het³-carbonilo, donde Ar³, Ar⁴, Het¹², Het², R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y Het³ se definen como para los compuestos de fórmula (I)

10 Y₁ e Y₂ representan cada uno de manera independiente un alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₆, CO-alquilo C₁₋₆, CO-alquilo C₁₋₅, Het²²-CH₂-CO, CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, CR¹⁸R¹⁹-CO-, CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₂-NR²¹-CH₂-CO o CO-alquilo C₁₋₃-NH-

En los Esquemas de reacción 9-12 se proporcionan ejemplos más específicos para la síntesis de compuestos de fórmula (I^b).

15 Para los compuestos en los que X² representa -O-, las anilinas sustituidas adecuadas de fórmula (III^a) se preparan a partir de nitrofenoles (X) disponibles de forma comercial y los correspondientes alcoholes halogenados protegidos en α, ω (XI) en condiciones alcalinas en un disolvente inerte de reacción, por ejemplo, usando dimetilacetamida (DMA) en presencia de K₂CO₃. El derivado de nitro-fenilo (XII) resultante se reduce seguidamente de acuerdo a condiciones convencionales, por ejemplo, usando hierro /ácido acético, proporcionando las anilinas sustituidas de fórmula (IIIa) (Esquema 4).

Esquema 4

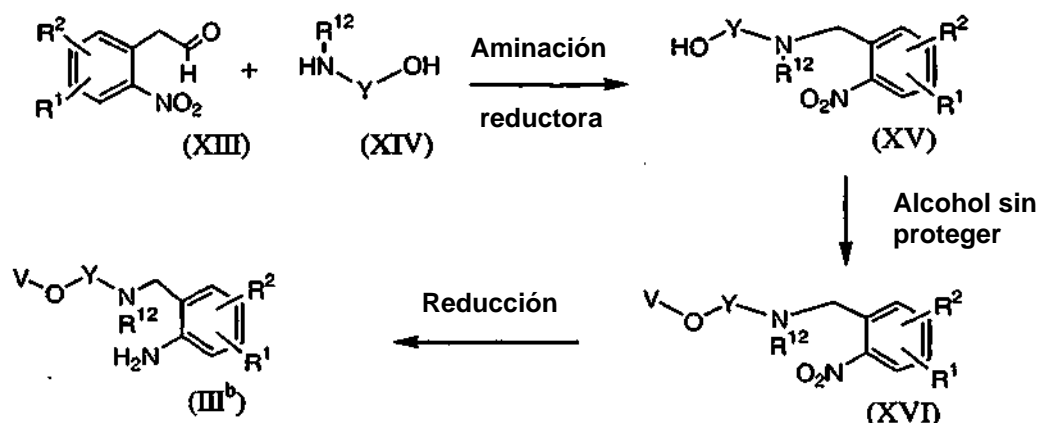
X representa un halógeno tal como, por ejemplo, Cl, Br o I

V representa un grupo protector tal como, por ejemplo, metilcarbonilo

- 5 Para los compuestos en los que X² representa -NR¹²-alquilo C₁₋₂-, las anilinas sustituidas adecuadas de fórmula (III^b) se preparan en general a partir de 2-nitro-benzaldehídos (XIII) disponibles comercialmente y los alcoholes sustituidos con amina (XIV) por aminación reductora en condiciones convencionales, por ejemplo usando NaBH₄ e isopropóxido de titanio(IV) como agentes reductores en etanol como disolvente, proporcionando en una primera etapa las nitrobenzaminas de fórmula (XV).

A continuación, se protege el alcohol libre primario usando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, usando una reacción de esterificación con anhídrido acético en presencia de piridina.

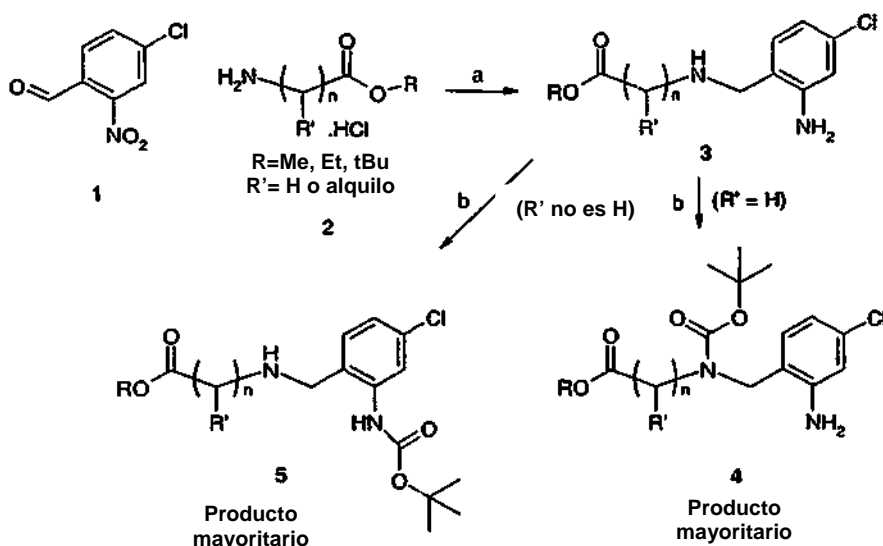
- 10 El intermedio así obtenido de fórmula (XVI) se reduce seguidamente de acuerdo con condiciones convencionales, por ejemplo, usando hidrogenolisis (H₂, Pt/C, tefeno, MeOH) o cloruro de estaño(II) (SnCl₂·H₂O, EtOH) para proporcionar las anilinas sustituidas de fórmula (III^b) (Esquema 5).

Esquema 5

V representa un grupo protector tal como, por ejemplo, metilcarbonilo

- 15 Usando el procedimiento antes citado en dos formas alternativas, se ha convertido 4-cloro-2-nitrobenzaldehído en anilinas sustituidas adecuadas de fórmula (III^b). En un primer procedimiento (Esquema 5a) se obtuvieron las anilinas sustituidas adecuadas de fórmula (III^b) por aminación reductora de 4-cloro-2-nitrobenzaldehído con aminoácidos primarios.

- Se agita a 50 °C (Esquema 5a) una solución en metanol de 10 mmol de aldehído 1, 20 mmol de aminoácido 2, 19 mmol de KF, 1 ml de tiofeno al 4% (en DIPE) y 1 g de Pt/C (suspensión en THF o MeOH) bajo 1 atm de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra después de consumirse 4 equivalentes de hidrógeno (de forma típica después de 48 h) y se añaden 3 equivalentes de Boc anhídrido. A continuación, se agita la solución durante 1-3 horas a temperatura ambiente (controlando por CLEM), luego se añade un exceso de amoníaco 6 N en MeOH, y se continúa agitando durante 1 hora para tratar el exceso de Boc anhídrido. Finalmente, la solución se evapora hasta sequedad (se observa sublimación de carbamato de *tert*-butilo) y el N-bencil aminoácido 4 protegido con Boc se purifica por HPLC. Cuando R' no es igual a hidrógeno, se observa como producto mayoritario la anilina 5 protegida con Boc. En este caso, se puede emplear el procedimiento B para obtener la anilina de tipo 4 (*vide infra*).



Esquema 5a. a) 1 atm de H₂, Pt/C, KF, tiofeno, MeOH, 50 °C, 1-2 días b) Boc₂O, MeOH, TA, 1-3 horas

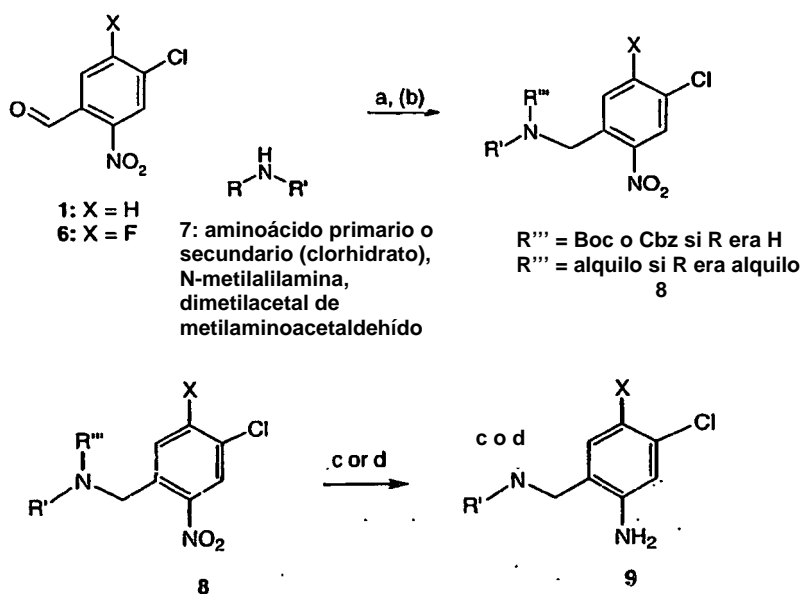
10

Un segundo procedimiento para obtener las anilinas sustituidas adecuadas de fórmula (III^b) ha sido la aminación reductora de los aminoácidos primario y secundario, clorhidratos de aminoácidos, N-metilalilamina y dimetilacetal de metilaminoacetaldehído con 4-cloro-2-nitrobenzaldehído 1 y 4-cloro-3-fluoro-2-nitrobenzaldehído 6 (Esquema 5b). Los rendimientos generales varían de 13 a 100%.

- 15 A una solución (suspensión) de 5 mmol de amina 7, 5 mmol de aldehído 1 o 6 en 30 ml de diclorometano se añaden 5 mmol de *tert*-butóxido de titanio(IV) y 5 mmol de DIPEA (cuando 7 es clorhidrato)¹. Después de agitar durante 15 min, se añaden 12 mmol de triacetoxiborohidruro sódico y se continúa agitando durante 1-5 h (controlando por CLEM). A continuación, se trata la reacción con 10-20 ml de una solución saturada de NaHCO₃ y se continúa agitando hasta que cesa el burbujeo. La emulsión resultante se filtra sobre un filtro de vidrio sinterizado P3 y se lava con diclorometano. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano. El secado de las fases orgánicas reunidas con sulfato de magnesio (o carbonato potásico), seguido por filtración y evaporación del disolvente proporciona la N-bencilamina 8 bruta, que normalmente es suficientemente pura para usar en la siguiente etapa de reacción.

- 20 ¹ Con isopropóxido de Ti(IV), se observó transesterificación una vez cuando 7 era un tBu-éster de aminoácido. La reducción fue inesperadamente exotérmica en ese caso, y el calor puede haber causado esta reacción secundaria.

- 30 Cuando R es hidrógeno, la amina secundaria se puede proteger con un grupo Boc o Cbz añadiendo respectivamente, tres equivalentes del Boc-anhídrido o cloroformiato de bencilo y tres equivalentes de DIPEA a una solución en cloruro de metileno de la amina y agitando durante 16-24 h a temperatura ambiente. Cuando R' es grande, la protección con Boc es por lo general lenta y requiere reflujo prolongado en cloruro de metileno. A continuación, se trata el exceso de agente protector añadiendo amoníaco 6 N en metanol y agitando durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el producto se purifica por HPLC de fase inversa.



Esquema 5b. a) NaBH(OAc)₃, Ti(OtBu)₄, (DIPEA cuando 7 es clorhidrato), TA, 1-2 h, b) Boc₂O o CbzCl, DIPEA, CH₂Cl₂, TA a reflujo, 16-24 h, c) H₂ Pt/C, tiofeno, MeOH (o EtOAc o THF), 24-48 h, d) SnCl₂·H₂O, EtOH, 50 °C, 1,5 h.

5

La bencilamina **8** así obtenida se reduce seguidamente bien por hidrogenolisis o, en el caso de que R' contenga un doble enlace, por reducción con cloruro de estaño(II)

Reducción del nitro por hidrogenolisis

10 Se disuelve la bencilamina **8** en metanol (o acetato de etilo o THF) y, tras la adición de 1 g de Pt/C (suspensión en EtOAc) y tiofeno (1 ml, 4% en DIPE), se agitó bajo 1 atm de hidrógeno a 50 °C (Esquema 3, etapa a). Después de consumirse tres equivalentes de hidrógeno, la mezcla se filtra sobre dicalite. La eliminación del disolvente proporciona la anilina **9** bruta que, dependiendo de la naturaleza y pureza, se puede cristalizar en heptano, purificarse por HPLC o usarse en bruto en la etapa de reacción siguiente.

Reducción del nitro con cloruro de estaño(II)

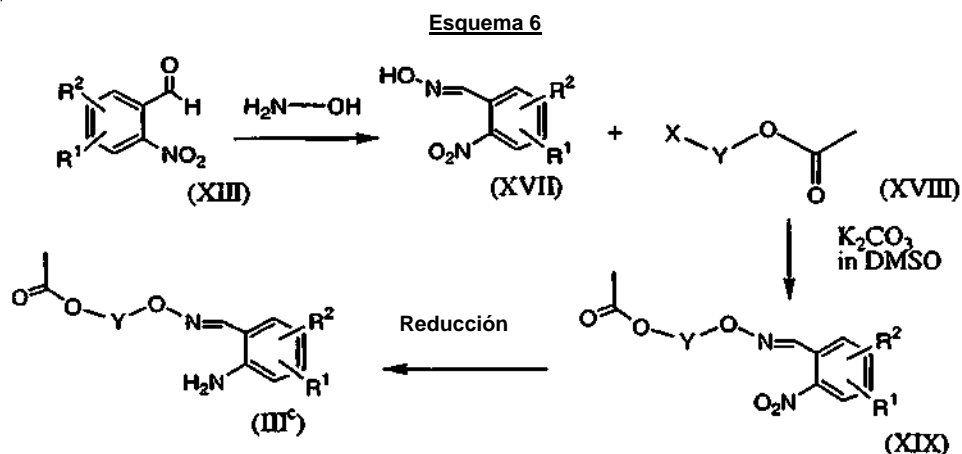
15 Este procedimiento se usó cuando R' contenía un doble enlace y, por ello, no podía reducirse con hidrógeno.

20 A una solución en etanol del compuesto de nitro **8** bruto se añaden 5 eq de cloruro de estaño(II) dihidrato (esquema 3, etapa b). Esta mezcla se agita durante 1,5 h a 50 °C. A continuación, se enfría la solución hasta TA y se añaden bicarbonato sódico saturado y cloruro de metileno (burbujeando). La emulsión resultante se filtra sobre un filtro de vidrio sinterizado P3. La separación de la fase orgánica, seguida por secado sobre carbonato potásico anhidro, filtración y eliminación del disolvente proporciona la anilina **9** bruta, que normalmente es suficientemente pura para usarse en la etapa de reacción siguiente.

Para los compuestos en los que X² representa -O-N=CH-, las anilinas sustituidas adecuadas de fórmula (III^c) se preparan en general de acuerdo al esquema de reacción 6.

25 En una primera etapa se convierten los 2-nitro-benzaldehídos (XIII) conocidos en la oxima (XVII) correspondiente usando, por ejemplo, la reacción de condensación conocida en la técnica con hidroxilamina.

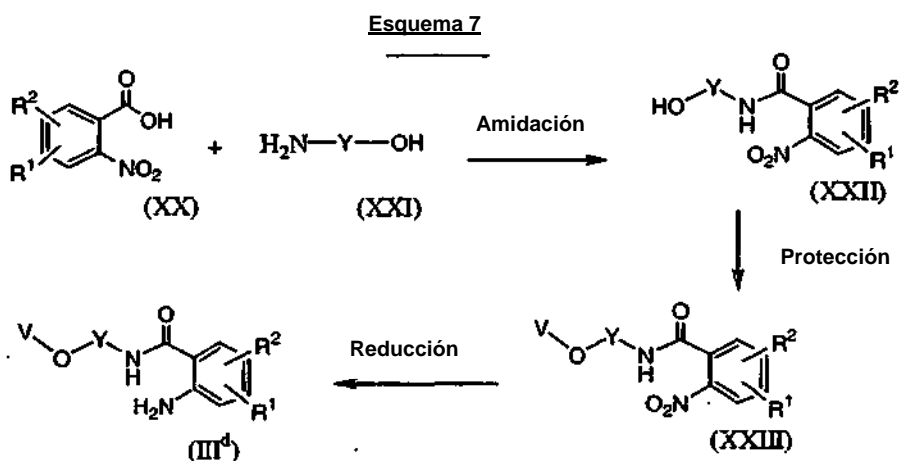
A continuación, se deja reaccionar dicha oxima de fórmula XVII con un acetato de alquilo halogenado en condiciones alcalinas, por ejemplo, usando K₂CO₃ en DMSO, seguido por reducción del grupo nitro, por ejemplo, con hidrogenolisis (H₂, Pt/C, tiofeno, MeOH) o cloruro de estaño(II) (SnCl₂·H₂O, EtOH), para proporcionar la anilina sustituida adecuada de fórmula (III^c).



Para los compuestos en los que X^2 representa un enlace directo e Y representa alquil C_{1-6} -NH-CO-, las anilinas sustituidas adecuadas de fórmula (III^d) se preparan en general de acuerdo con el esquema de reacción 7.

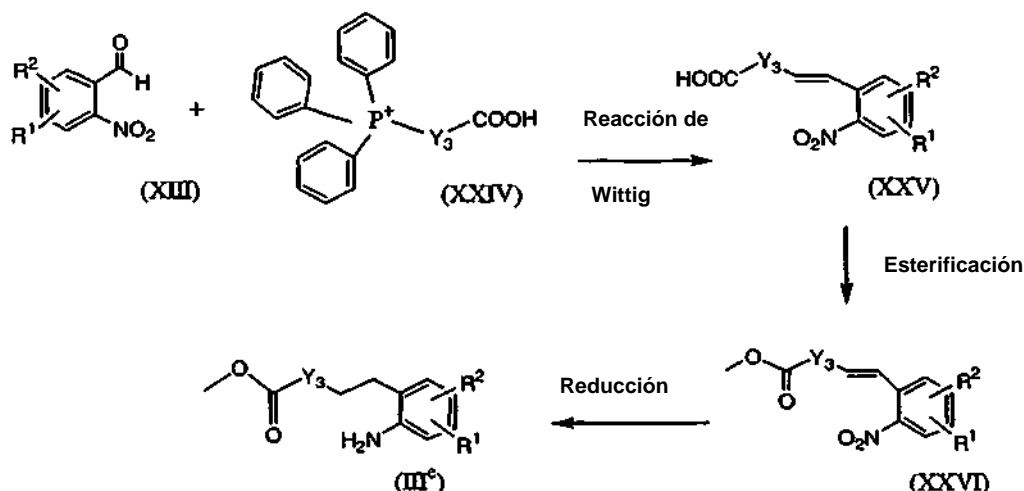
5 En una primera etapa, se amidan los ácidos 2-nitro-benzoicos (XX) conocidos a los intermedios de fórmula (XXII) en condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo, usando una amina hidroxilada de fórmula (XXI) que se añade gota a gota a una mezcla de (XX) en CH_2Cl_2 en presencia de 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol.

10 A continuación, se protege el alcohol libre primario usando procedimientos conocidos en la técnica por ejemplo, usando una reacción de esterificación con anhídrido acético en presencia de piridina. El intermedio de fórmula (XXIII) así obtenido se reduce seguidamente de acuerdo con condiciones convencionales, por ejemplo, usando hidrogenolisis (H_2 , Pt/C, tiofeno, MeOH) o cloruro de estaño(II) ($SnCl_2 \cdot H_2O$, EtOH) para proporcionar las anilinas sustituidas de fórmula (III^d).



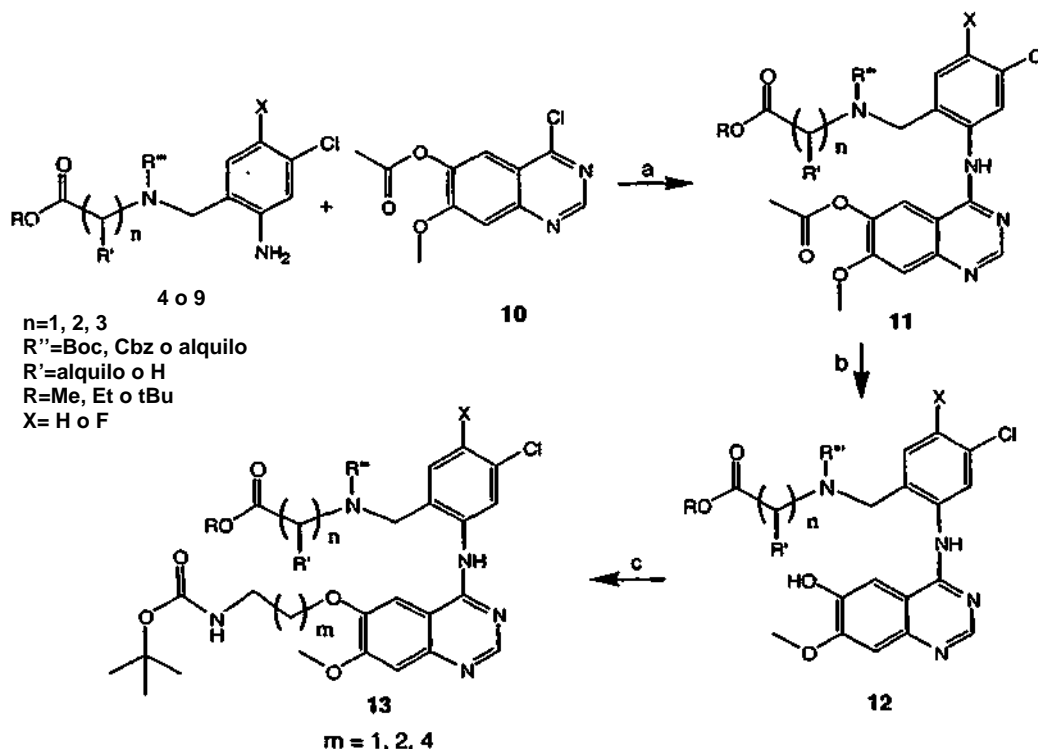
15 Para los compuestos en los que X^2 representa un enlace directo, las anilinas sustituidas adecuadas de fórmula (III) se preparan en general de acuerdo con el esquema de reacción 8. En una primera etapa, se alquenan los 2-nitro-benzaldehídos (XIII) conocidos a los intermedios de fórmula (XXV) en condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo, usando la reacción de Wittig con la sal fosfonio adecuada de fórmula (XXIV). Después de la esterificación del ácido carboxílico libre bajo condiciones convencionales, por ejemplo, usando etanol en condiciones ácidas, el intermedio de fórmula (XXVI) se reduce para proporcionar las anilinas sustituidas deseadas de fórmula (III^e).

Esquema 8



Y_3 representa alquilo C_{1-7}

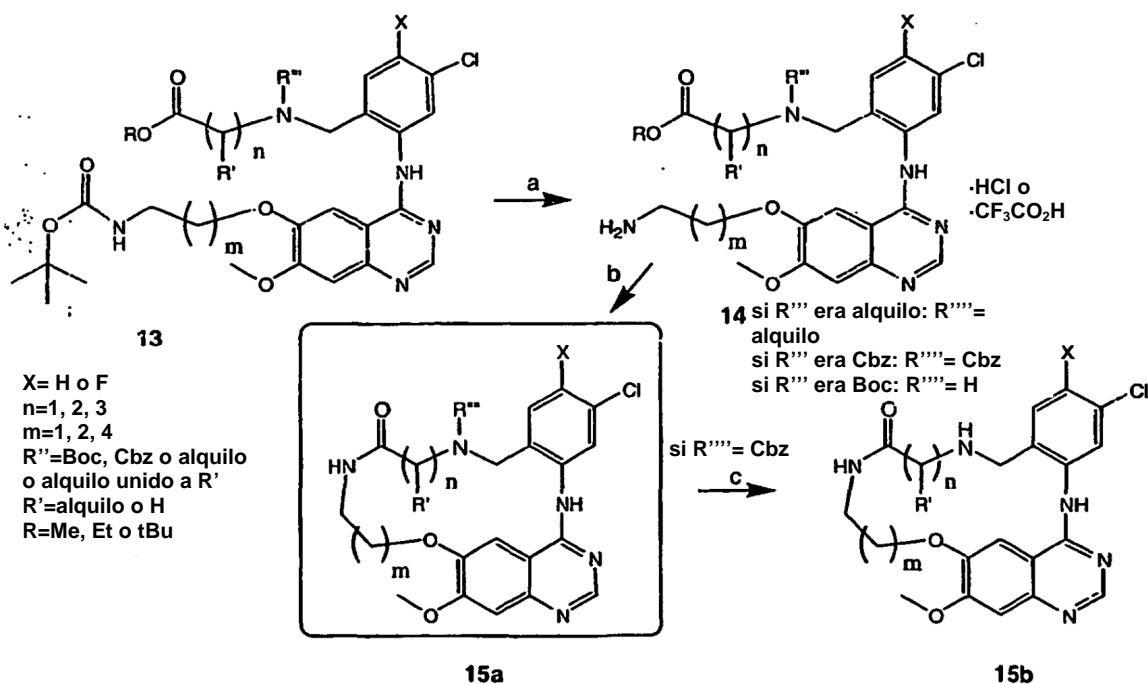
Los compuestos de fórmula (I^b) en la que $-X_1-Y-X_2-$ comprende un enlazador amina-amida, es decir, $-X_1-Y-X_2-$ representa $-O$ -alquilo C_{1-5} - NR^{14} - CO -alquilo C_{1-5} - NR^{12} -alquilo C_{1-2} -, $-O$ -alquilo C_{1-3} - NH - CO -Het²⁰-alquilo C_{1-2} - o $-alquilo$ C_{1-6} - NH - CO - CH_2 -Het²²- O -alquilo C_{1-2} - NH - CO - CR^{16} - NH -alquilo C_{1-2} - se prepararon bien de acuerdo con el esquema de reacción 9 en el caso de que m sea 1, 2 o 4, o por el esquema de reacción 10 en el caso de que m sea 3.



Esquema 9a. a) $iPrOH$, $80^\circ C$, 2-24 h, b) NH_3 , 6N/ $MeOH$, TA, 1 h, c) $Br(CH_2)_mCH_2NHBoc$ ($m=1,2,4$, Cs_2CO_3 , DMF , TA, durante la noche.

A una solución de N-bencil aminoácido 4 o 9 (véase el Esquema 5a y 5b) en isopropanol se añade un equivalente de cloroquinazolina 10 (Esquema 9a). La solución resultante se agita durante 2-24 h a $80^\circ C$ dando 11 (control por CLEM). A continuación, se enfría la mezcla hasta TA y se añade una solución en metanol 6 N de amoníaco. Después de agitar durante una hora, la solución se evapora hasta sequedad. El fenol 12 bruto se vuelve a disolver en DMF seco y, tras la adición de 5 equivalentes de carbonato de cesio, se agita durante una hora a TA. Al fenolato resultante se añaden entonces 1-1,2 eq (para evitar la sobrealquilación) de bromuro de Boc-aminoalquilo, y la mezcla se agita durante la noche a TA, se evapora hasta sequedad, se vuelve a disolver en diclorometano y se filtra

sobre dicalite para separar las sales de cesio. Esto proporciona los fenoles Boc-aminoalquilados **13**.



Esquema 9b. a) HCl 6N, dioxano, 60 °C, durante la noche (R=Me, Et), o TFA/CH₂Cl₂/TIS (90:8:2) (R= tBu), b) HBTU (o PyBop), DIPEA, DMF, TA, 1 h, c) HBr al 48%, TA 1-2 horas

5

Como se muestra en el esquema 9b, la función éster se hidroliza entonces y se retira el grupo(s) Boc, agitando una solución en dioxano de **13** durante la noche a 60 °C en presencia de HCl 6 N (R = Me, Et) o a TA en presencia de TFA/CH₂Cl₂/TIS (90:8:2) (R = tBu). Después de evaporar hasta sequedad, el aminoácido **14** resultante se vuelve a disolver en DMF seco y, tras la adición de 6 eq de DIPEA, se añade gota a gota a una solución de 3 eq de HBTU (o PyBOP)² en DMF seco. La agitación de esta solución durante 1 h a TA, seguido por evaporación del disolvente proporciona el macrociclo **15a** bruto, que se purifica por HPLC de fase inversa. Se puede realizar una purificación previa disolviendo el residuo en CH₂Cl₂ y lavando el mismo con bicarbonato sódico saturado en agua, seguido por secado sobre carbonato potásico y eliminación del disolvente. El rendimiento para esta secuencia es de 10-65% del de partida a partir de la anilina **4** o **9**.

10

² PyBop genera tris(pirrolidino)fosfinóxido, que con frecuencia es difícil separar del macrociclo. HBTU genera tetrametilurea, que es más fácil de eliminar.

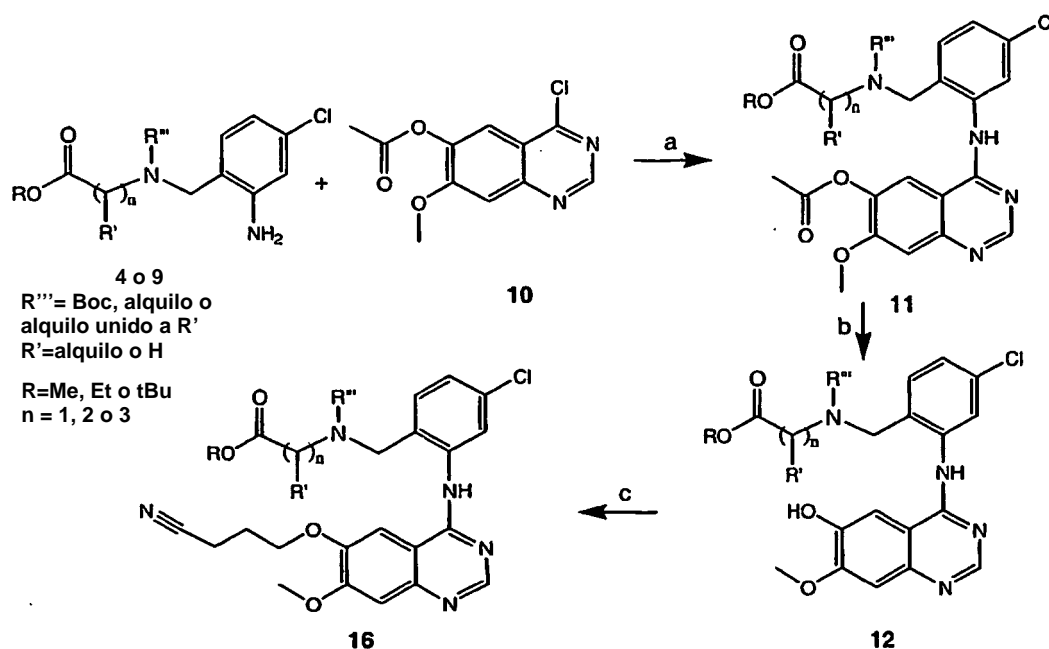
15

Si está presente, un grupo Cbz, se puede retirar antes de purificar disolviendo el macrociclo **15a** bruto (R'''' = Cbz) en HBr acuoso al 48% y agitando durante 1-2 h a temperatura ambiente (TA). Después de concentrar la mezcla de reacción e inactivar con carbonato potásico sólido, se obtiene el macrociclo desprotegido **15b** por extracción con CH₂Cl₂ (con metanol añadido en caso de problemas de solubilidad), y de igual modo se purificó por HPLC de fase inversa. El rendimiento para la desprotección de Cbz es cuantitativo por CLEM.

20

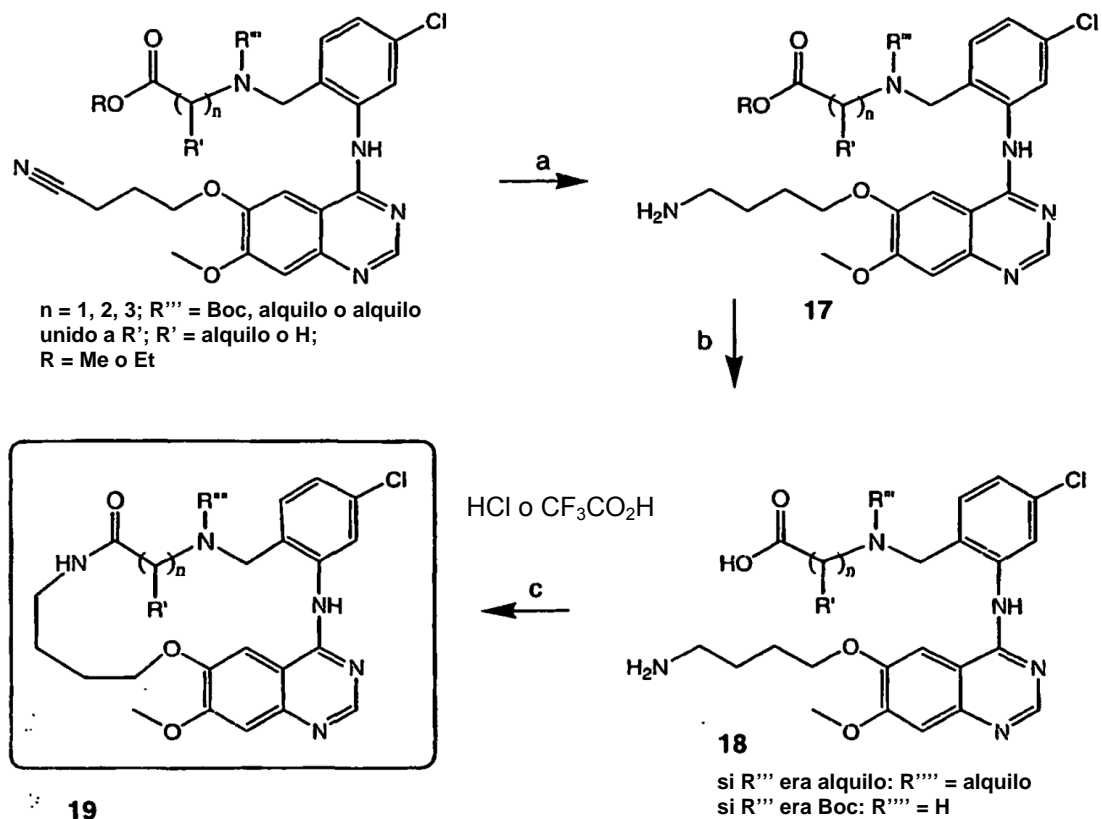
A una solución de N-bencil aminoácido **4** o **9** en isopropanol se añade un equivalente de cloroquinazolina **10** (esquema 10a). La solución resultante se agita durante 2-24 h a 80 °C dando **11**. A continuación, la mezcla se enfría hasta TA y se añade una solución en metanol 6 N de amoníaco. Después de agitar durante una hora, la solución se evapora hasta sequedad. El fenol **12** bruto se vuelve a disolver entonces en DMF seco y, tras la adición de 5 equivalentes de carbonato de cesio, se agita durante una hora a TA. Al fenolato resultante se añaden 0,8 eq (para evitar la sobrealquilación) de 4-bromobutironitrilo, y la mezcla se agita durante la noche a TA, se evapora hasta sequedad, se vuelve a disolver en diclorometano y se filtra sobre dicalite para separar las sales de cesio.

25



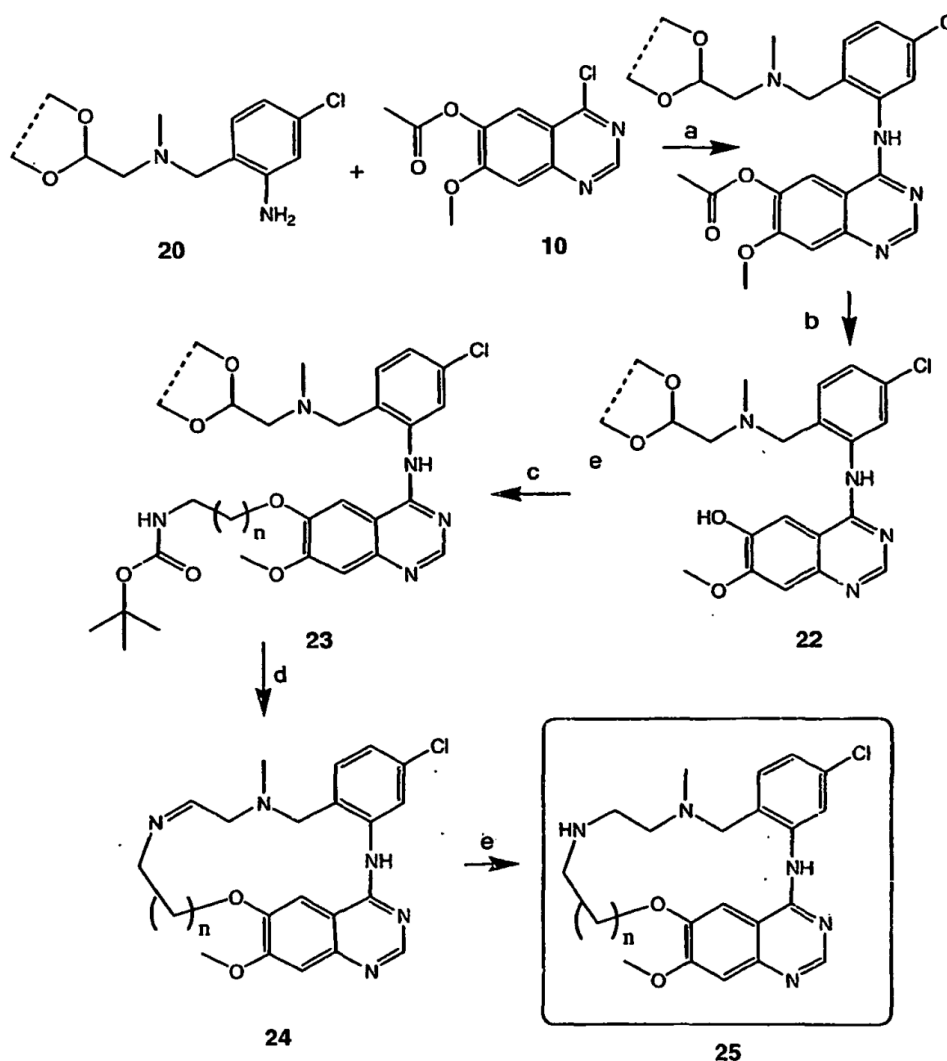
Esquema 10a. a) iPrOH, 80 °C, 2-24 horas, b) NH₃ 6N/MeOH, TA, 1 h, c) Br(CH₂)₃CN, Cs₂CO₃, DMF, Ta, durante la noche

Se secó entonces cuidadosamente **16** bruto, se volvió a disolver en amoníaco 6 N /MeOH (para evitar dimerización) y, después de la adición de solución de tiofeno en DIPE (para evitar la descloración), se trató con níquel Raney húmedo bajo 1 atm de hidrógeno de presión a 14 °C (esquema 10b). Después de consumirse 2 equivalentes de hidrógeno gas (típicamente después de 16-24 h), la mezcla se filtra sobre dicalite y se concentra para proporcionar la amina **17** bruta. Se hidroliza entonces la función éster hasta **18** (y, si R'' = Boc, se retira el grupo Boc) agitando una solución en dioxano de **17** durante la noche en presencia de HCl 6 N (R = Me, Et). Después de evaporar hasta sequedad, el aminoácido **18** resultante se vuelve a disolver en DMF seco y, tras la adición de 6 eq de DIPEA, se añade gota a gota a una solución de 3 eq de HBTU (o PyBOP) en DMF seco. La agitación de esta solución durante 1 h a TA, seguida por evaporación del disolvente proporciona el macrociclo **19** bruto, que se purifica por HPLC de fase inversa. Se puede realizar una purificación previa disolviendo el residuo en CH₂Cl₂ y lavando el mismo con bicarbonato sódico saturado en agua. El rendimiento para esta secuencia es de 4-30% partiendo de la anilina **4 o 9**.



Esquema 10b. a) H_2 , RaNi , NH_3 6N/MeOH, 14 °C, 16-24 h, b) HCl 6N, dioxano 60 °C, durante la noche, c) HBTU (o PyBop), DIPEA, DMF, TA, 1h

5 Los compuestos de fórmula (1^b) en la que $-\text{X}_1-\text{Y}-\text{X}_2-$ comprende un enlazador amina-amina, es decir, $-\text{X}_1-\text{Y}-\text{X}_2-$ representa $-\text{O}-\text{alquil } \text{C}_{1-5}-\text{NR}^{13}-\text{alquil } \text{C}_{1-5}-\text{NR}^{12}-\text{alquilo } \text{C}_{1-2}-$ se prepararon de forma general de acuerdo con el esquema de reacción 11.



$n = 1, 2, 4$

(para $n = 2$, el butironitrilo puede dar la amina deseada)

Esquema 11. a) *i*PrOH, 80 °C, 7-8 h, b) NH₃/MeOH, 1h, c) BrCH₂(CH₂)_nNHBoc ($n = 1, 2, 4$), *Cs₂CO₃, DMF, durante la noche. *Br(CH₂)₃CN usado en lugar de $n=3$, d) HCl 6N, dioxano, 60 °C, 24 h, e) NaBH(OAc)₃, CH₂Cl₂, TA, 1h

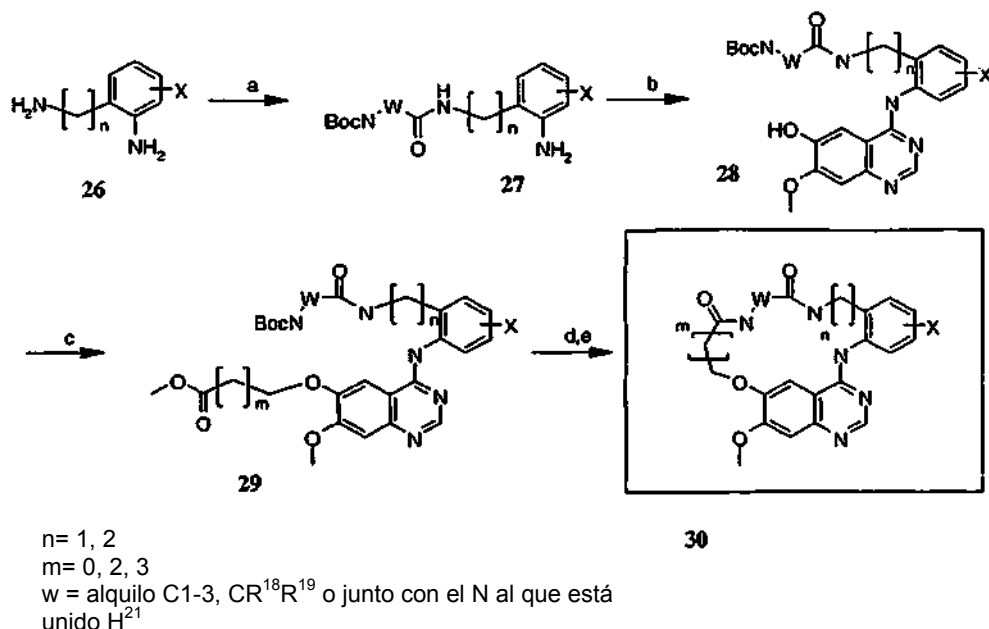
Se añade a una solución de 5-cloro-2-[[2,2-dimetoxietil(metil)amino]metil]anilina **20** o el correspondiente dioxolano (preparado por aminación reductora Esquema 5b) en isopropanol un equivalente de cloroquinazolina **10**. La solución resultante se agita durante 7-8 h a 80 °C dando **21**. A continuación, se enfría la mezcla hasta TA y se añade una solución en metanol 6 N de amoníaco para retirar el grupo acetilo. Después de agitar durante una hora, se evapora la solución hasta sequedad. Al fenol **22** bruto se añaden entonces 5 eq de carbonato de cesio y, después de agitar durante 1 h, bromuro de Boc-aminoalquilo (1,0-1,2 eq) o 5-bromobutironitrilo (0,8 eq), y la mezcla se agita seguidamente durante la noche a TA, se evapora hasta sequedad, se vuelve a disolver en diclorometano y se filtra sobre dicalite para separar las sales de cesio. Esto proporciona los fenoles sustituidos con aminoalquilo protegidos **23**. El fenol sustituido con butironitrilo se hidrogena en primer lugar a la amina correspondiente en las condiciones antes citadas.

A continuación, se disuelven los compuestos en HCl 6N y dioxano, y la mezcla resultante se agita durante 24 h a 60 °C (control por CLEM, se observa formación de imina **24**) (esquema 11). Después de completar la reacción, se vierte la mezcla cuidadosamente en una solución de bicarbonato sódico enfriada con hielo o se evapora hasta sequedad (lentamente, conduce a descomposición). En el primero de los casos, se extrae la imina con cloruro de metileno y, después de secar sobre carbonato potásico, se reduce inmediatamente hasta la amina correspondiente por adición de triacetoxiborohidruro sódico. En el segundo caso, el residuo oleoso se vuelve a disolver en cloruro de metileno y se añade triacetoxiborohidruro sódico en exceso para proporcionar la amina correspondiente. El macrociclo **25** bruto se obtiene después de añadir carbonato sódico saturado, extraer con diclorometano seguido por secado sobre carbonato potásico y eliminación del disolvente y se puede purificar por HPLC de fase inversa.

Los compuestos de fórmula (I^b) en la que -X₁-Y-X₂- comprende un enlazador amida-amida, es decir, -X₁-Y-X₂- representa -O-alquil C₁₋₄-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-NR¹²-alquilo C₁₋₂-, -O-alquil C₁₋₄-CO-NR²⁰-alquil C₁₋₃-CO-NR¹²-alquilo C₁₋₂-, u -O-alquil C₁₋₄-CO-Het²⁰-CO-NR¹²-alquilo C₁₋₂- se prepararon de forma general de acuerdo con el esquema de reacción 12.

5

Esquema 12



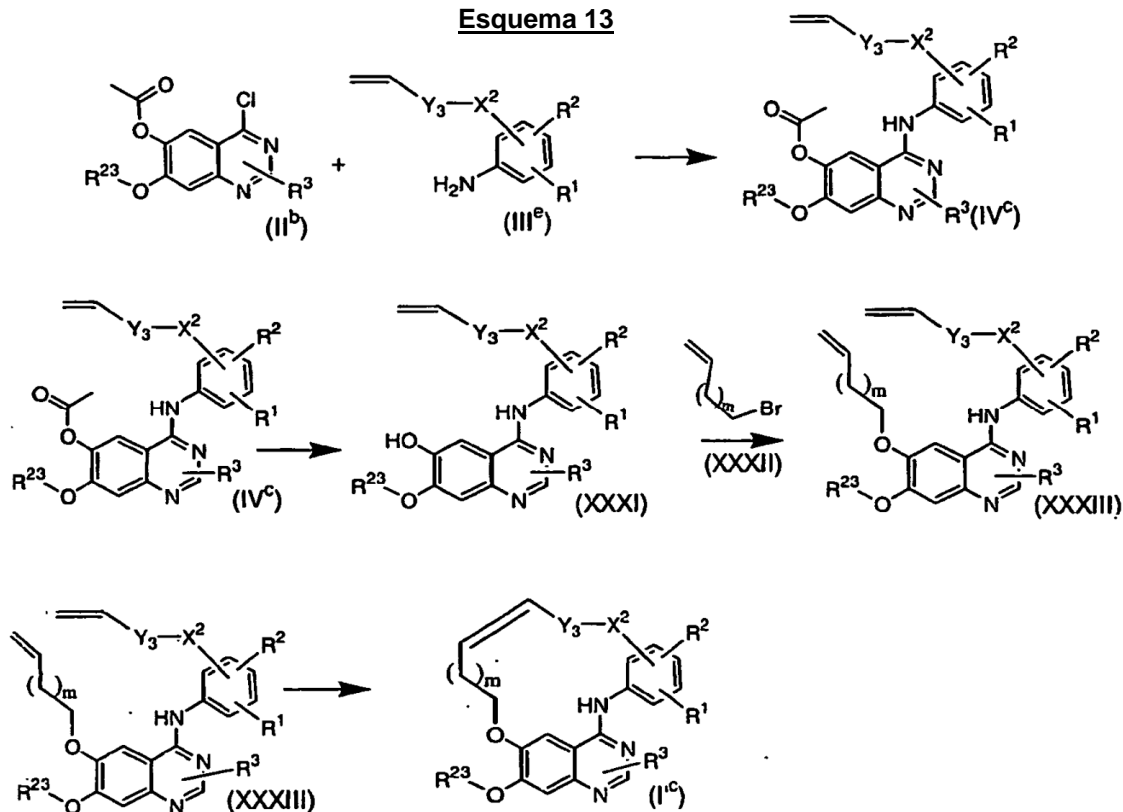
Reaccionantes y condiciones: a) i) Resina PL-DCC, HOBt, DCM/DMF, TA, 5h; ii) Poliestireno-metilisocianato, bicarbonato de (poliestirilmetil)trimetilamonio, TA, 12 h; b) i) cloroquinazolina, iPrOH, 55 °C, 3h; ii) NH₃ 7N en MeOH, ta, 2h; c) ClCH₂(CH₂)_mCO₂CH₃, K₂CO₃; d) HCl conc., H₂O, dioxano, 60 °C, 12h; e) PyBOP, DIPEA, DMF, TA, 3h.

En este procedimiento se acopla la anilina **26** con el aminoácido protegido en amino apropiado, para formar la amida de fórmula **27** usando condiciones conocidas en la técnica, véase, por ejemplo A42 d) más adelante en el presente documento. El posterior acoplamiento con la cloro-quinazolina bajo condiciones convencionales, por ejemplo, agitación en propanol a una temperatura elevada que varía de 40-100 °C durante 3-12 h, proporciona los intermediarios de fórmula **28**. La alquilación con el haloacetato apropiado seguido por desprotección y cierre del anillo, es decir, formación de amida usando condiciones conocidas en la técnica, proporciona los compuestos de fórmula **30**. La desprotección de los intermediarios de fórmula **28** se puede realizar como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis de T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3^a edición, 1998.

De forma alternativa, los compuestos de fórmula (I) se preparan por metátesis con cierre del anillo de las olefinas correspondientes (Esquema 13). Esta reacción es particularmente útil para los compuestos de fórmula (I) en la que Y representa -alqueno C₃₋₉-, -alquilo C₃₋₉-, -alquil C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquilo C₁₋₄-carbonilamino-, o Y representa -alqueno C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquilo C₁₋₄-carbonilamino- en lo sucesivo denominados compuestos de fórmula (I^c).

En una primera etapa se acopla la anilina de fórmula (III^e) a la 4-cloroquinazolina (II^b) bajo condiciones convencionales, se agita, por ejemplo, en propanol a una temperatura elevada que varía de 40-100 °C durante 3-12 h. La desprotección del intermedio de fórmula (IV^c) como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis de T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3^a edición, 1998, seguida por alquilación de los bromuros de alquilo apropiados (XXXII) en condiciones conocidas en la técnica, tal como, por ejemplo, agitación durante la noche a temperatura ambiente en presencia de Cs₂CO₃ en un disolvente inerte de reacción como por ejemplo N,N-dimetilformamida (DMF), proporciona las olefinas de fórmula (XXXIII). La metátesis de cierre del anillo como se describe en Advanced Organic Chemistry de J. March, 3^a edición, 1985, páginas 1036-1039 proporciona los compuestos de fórmula (I^c) que se pueden reducir opcionalmente usando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, agitar durante 3-10 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ en presencia de Pt/C en tetrahidrofurano (THF)/ metanol como disolvente. La anilina de fórmula (III^e) se sintetiza similarmente a la síntesis de la amida de fórmula **27** (Esquema 12 anterior) por acilación de la amina correspondiente.

Esquema 13



R^{23} representa Ar^3 , Ar^4 -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con Het^{12} , o R^{23} representa alquilo C_{1-4} sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquiloxi C_{1-4} , hidroxi, halo, Het^2 , NR^7R^8 , NR^9R^{10} -carbonilo o Het^3 -carbonilo o Het^3 -carbonilo, donde Ar^3 , Ar^4 , Het^{12} , Het^2 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 y Het^3 se definen como para los compuestos de fórmula (I)

Y_3 representa un alquilo C_{1-54} CO- alquilo C_{1-5} o CO- $CR^{16}R^{17}$ -NH- o alquilo C_{1-5} -CO- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquilo C_{1-4})amino o (alquiloxi C_{1-4})carbonilamino

m representa 1,2,3 o 4.

Cuando es necesario o deseable, puede realizarse cualquiera o más de las siguientes etapas en cualquier orden:

- 10 (i) retirar cualquier grupo(s) protector(es) que quede(n);
- (ii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en un compuesto adicional de fórmula (I) o forma protegida del mismo;
- (iii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en un N-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;
- 15 (iv) convertir un N-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;
- (v) convertir un N-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en otro N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;
- 20 (vi) cuando el compuesto de fórmula (I) se obtiene como una mezcla de enantiómeros (R) y (S), resolver la mezcla para obtener el enantiómero deseado.

Los compuestos de fórmula (I), N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y sus formas isoméricas estereoquímicas pueden convertirse en compuestos adicionales de acuerdo con la invención empleando los procedimientos conocidos en la técnica.

- 25 Los expertos en la técnica apreciarán que en los procedimientos descritos anteriormente, puede ser necesario bloquear grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores.

Los grupos funcionales que es deseable proteger incluyen hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos trialkilsililo (es decir *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo o trimetilsililo), bencilo y tetrahidropiraniolo. Grupos protectores adecuados para amino incluyen *tert*-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo. Grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo C₁₋₆ o de bencilo.

La protección y desprotección de grupos funcionales puede ocurrir antes o después de una etapa de reacción.

Además, los átomos de N en compuestos de fórmula (I) pueden ser metilados por procedimientos conocidos en la técnica utilizando CH₃-I en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-propanona, tetrahidrofurano o dimetilformamida.

10 Los compuestos de fórmula (I) también pueden convertirse entre sí siguiendo procedimientos conocidos en la técnica de transformación de grupos funcionales de los cuales se mencionarán algunos ejemplos más adelante.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden convertirse a las formas N-óxido correspondientes siguiendo los procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente a su forma N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación puede realizarse generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)oxaziridina o con un peróxido orgánico o inorgánico adecuado. Los peróxidos inorgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o alcalino-térreos, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos adecuados pueden incluir peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencencarboxiperoxílico o ácido bencenocarboxiperoxílico sustituido con halógeno, por ejemplo, ácido 3-clorobencenocarboxiperoxílico, ácidos peroxoalcanóicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo, t-butil hidroperóxido. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol y los similares, compuestos hidrocarbonados, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, compuestos hidrocarbonados halogenados, por ejemplo, diclorometano, y mezclas de dichos disolventes.

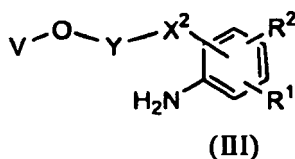
25 Las formas isoméricas estereoquímicamente puras de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Se pueden separar los diastereoisómeros mediante métodos físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución en contracorriente, cromatografía líquida y similares.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los intermedios de la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Las formas estereoquímicamente puras de dichos compuestos y de dichos intermedios pueden obtenerse por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden separar por métodos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución en contra-corriente, cromatografía líquida y métodos similares. Se pueden obtener los enantiómeros a partir de mezclas racémicas primero convirtiendo dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoisoméricos, separando luego por métodos físicos dichas mezclas de sales o compuestos diastereoisoméricos, por ejemplo, por cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía líquida y métodos similares; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoisoméricos en sus enantiómeros correspondientes. También pueden obtenerse formas isoméricas estereoquímicamente puras a partir de las formas isoméricas estereoquímicamente puras de los intermedios y materiales de partida adecuados, siempre que las reacciones involucradas se produzcan de manera estereoespecífica.

Una manera alternativa de separar los enantiómeros de los compuestos de fórmula (I) y sus intermedios implica la cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida que utiliza una fase estacionaria quiral.

Algunos de los intermedios y materiales de partida utilizados en los procedimientos de reacción anteriormente mencionados son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. Sin embargo, en la síntesis de los compuestos de la fórmula (I), la presente invención proporciona además;

a) uso de los intermedios de fórmula (III)



50 las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en la que

V representa hidrógeno o un grupo protector seleccionado preferentemente del grupo que consiste en metilcarbonilo, t-butilo, metilo, etilo, bencilo o trialkilsililo;

5 Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquenilo C₃₋₉-, -alquil C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquiloxi C₁₋₄-carbonilamino-, -alquenil C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquiloxi C₁₋₄-carbonilamino-, -alquiloxi C₁₋₅-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-CO-NR¹⁵-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -alquil C₁₋₃-NH-CS-Het²⁰-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het²⁰-, alquil C₁₋₂-CO-Het²¹-CO-, -Het²²-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -CO-NH-alquilo C₁₋₆-, -NH-CO-alquilo C₁₋₆-, -CO-alquilo C₁₋₇-, -alquil C₁₋₇-CO-, -alquil C₁₋₆-CO-alquilo C₁₋₆-, -CO-Het²⁰-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-, -alquil C₁₋₂-CO-NR²⁰-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-NR²¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, o -NR²²-CO-alquil C₁₋₃-NH-;

10 X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹²-, -NR¹²-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH-o -alquilo C₁₋₂-;

15 R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C₁₋₆-, alquilo C₁₋₆-, halo-fenil-carbonilamino-, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo;

20 R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxicarbonilo-, Het¹⁶-carbonilo-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, Het¹, formilo, alquilo C₁₋₄-, alquil C₂₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, cicloalquiloxi C₃₋₆-, alcoxi C₁₋₆-, Ar⁵, Ar¹-oxi-, dihidroxiborano, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo o NR⁵R⁶, alquil C₁₋₄-carbonilo- en el que dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

25 R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁸-alquilo C₁₋₄-, fenil-alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁷, alquenil C₂₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con Het¹⁹-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo-, alquenil C₂₋₄-sulfonilo-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o R¹² representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquiloxi C₁₋₄;

R¹³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹³, Het¹⁴-alquilo C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquiloxi C₁₋₄;

30 R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹⁵-alquilo C₁₋₄- o alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

R¹⁶ y R¹⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amina, imidazoilo o guanidino;

35 R¹⁸ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amina, imidazoilo o guanidino;

R²⁰ y R²² representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄;

40 R²¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het²³-alquil C₁₋₄-carbonilo- o R²¹ representa mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con hidroxilo, pirimidinilo, dimetilamina o alquiloxi C₁₋₄;

Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

45 Het¹³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

50 Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 1,3,2-dioxaborolano o piperidinilo en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄; y

5 Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

10 Het¹⁸ y Het¹⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het²⁰, Het²¹ y Het²² representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄- o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

15 Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ y Ar⁵ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con ciano, alquil C₁₋₄-sulfonilo-, alquil C₁₋₄-sulfonilamino-, aminosulfonilamino-, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, aminosulfonilo-, hidroxi-, alquiloxi C₁₋₄- o alquilo C₁₋₄,

en la síntesis de un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

En una realización, los intermedios de fórmula (III) consisten en los intermedios de fórmula (III) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones;

20 V representa hidrógeno o un grupo protector seleccionado preferentemente del grupo que consiste en metilcarbonilo, t-butilo, metilo, etilo, bencilo o trialquilsililo;

Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alqueno C₃₋₉-, -alquiloxi C₁₋₅-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-CO-NR¹⁵-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -alquil C₁₋₇-CO-, alquil C₁₋₆-CO-alquilo C₁₋₆;

25 X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹², -NR¹²-alquil C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH- o alquilo C₁₋₂;

R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxi C₁₋₆-, alquilo C₁₋₆-, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi o halo; y

30 R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonilo-, Het¹⁶-carbonilo-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, Het¹, formilo, alquilo C₁₋₄-, alquino C₂₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, cicloalquiloxi C₃₋₆-, alcoxi C₁₋₆-, Ar⁵, Ar¹-oxi-, dihidroxiborano, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi o NR⁵R⁶, alquil C₁₋₄-carbonilo- en el que dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi o alquiloxi C₁₋₄-;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

40 R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, fenil-alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁷, Het¹⁸-alquilo C₁₋₄-, alqueno C₂₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con Het¹⁹-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo-, alqueno C₂₋₄-sulfonilo-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxi, amino o alquiloxi C₁₋₄-;

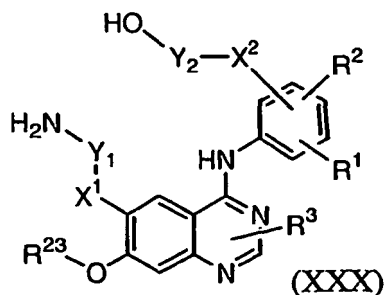
R¹³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹³, Het¹⁴-alquilo C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxi, amino o alquiloxi C₁₋₄-;

R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹⁵-alquilo C₁₋₄- o alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-;

45 Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

50 Het¹³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

- Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;
- 5 Het¹⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;
- Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 1,3,2-dioxaborolano o piperidinilo en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄; y
- 10 Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;
- 15 Het¹⁸ y Het¹⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;
- Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ y Ar⁵ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con ciano, alquil C₁₋₄-sulfonilo-, alquil C₁₋₄-sulfonilamino-, aminosulfonilamino-, hidroxialquilo C₁₋₄-, aminosulfonilo-, hidroxialquilo-, alquiloxi C₁₋₄- o alquilo C₁₋₄.
- 20 En particular los intermedios de fórmula (III) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones;
- i) V representa hidrógeno, metilo o etilo;
- ii) Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquiloxi C₁₋₅-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-;
- iii) Y representa -alquiloxi C₁₋₅-alquilo C₁₋₅, alquil C₁₋₂-CO-Het²¹-CO-, -CO-alquilo C₁₋₇-, o -CO-Het²⁰;
- 25 iv) X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, NR¹², -NR¹²-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH- o alquilo C₁₋₂;
- v) X² representa -NR¹²-alquilo C₁₋₂- o alquilo C₁₋₂;
- vi) R¹ representa hidrógeno, ciano, halo o hidroxilo, preferentemente halo;
- vii) R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxicarbonilo-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁶-carbonilo-, 30 alquilo C₁₋₄-, alquilinilo C₂₋₆-, Ar⁵ o Het¹, preferentemente halo;
- viii) R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, alquilinilo C₂₋₆- o Het¹; en particular R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, o Ar⁵;
- ix) R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonililo o fenilalquiloxi C₁₋₄-carbonilo-;
- x) R¹³ representa Het¹⁴-alquilo C₁₋₄, en particular morfolinilalquilo C₁₋₄;
- 35 xi) Het¹ representa tiazolilo opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄-, fenilo, fenilalquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;
- xii) Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo o pirrolidinilo;
- xiii) Het²⁰ representa piperidina, piperazina, pirrolidinilo o 2-pirrolidinonilo, estando dicho Het²⁰ opcionalmente sustituido con hidroxilo.
- 40 b) los intermedios de fórmula (XXX)



las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en la que

- 5 Y1 y Y2 representan cada uno independientemente un alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₆, CO-alquilo C₁₋₆, CO-alquilo C₁₋₅, Het²²-CH₂-CO, CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, Het²⁰, CR¹⁸R¹⁹-CO-, CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-NR²¹-CH₂-CO- o CO-alquil C₁₋₃-NH-;
- X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹¹, -NR¹¹-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH-o -alquilo C₁₋₂-;
- 10 X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹², -NR¹²-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH-o -alquilo C₁₋₂-;
- R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C₁₋₆-, alquilo C₁₋₆-, halo-fenil-carbonilamino-, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo;
- 15 R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxycarbonilo-, Het¹⁶-carbonilo-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, Het¹, formilo, alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₂₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, cicloalquiloxi C₃₋₆-, alcoxi C₁₋₆-, Ar⁵, Ar¹-oxi-, dihidroxiborano, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo o NR⁵R⁶, alquil C₁₋₄-carbonilo- en el que dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄-;
- 20 R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiloxi C₁₋₄-, amino-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, alquil C₁₋₄-sulfonilo- o fenilo;
- R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 25 R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, Het⁸, aminosulfonilo-, mono- o di (alquil C₁₋₄)-aminosulfonilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, hidroxycarbonil-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, Het⁹-carbonil-alquilo C₁₋₄-, Het¹⁰-carbonilo-, polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-, Het¹¹-alquilo C₁₋₄- o Ar²-alquilo C₁₋₄-;
- R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, Het⁴, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;
- 30 R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, Het⁵, Het⁶-alquilo C₁₋₄-, alquenoil C₂₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con Het⁷-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo-, alquenoil C₂₋₄-sulfonilo-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquiloxi C₁₋₄-;
- 35 R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁷, Het¹⁸-alquilo C₁₋₄-, alquenoil C₂₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con Het¹⁹-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo-, alquenoil C₂₋₄-sulfonilo-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquiloxi C₁₋₄-;
- R¹⁶ y R¹⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, amina, imidazoilo o guanidino;
- 40 R¹⁸ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, amina, imidazoilo o guanidino;

R²¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het²³-alquil C₁₋₄-carbonilo- o R²¹ representa mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con hidroxilo, pirimidinilo, dimetilamina o alquiloxi C₁₋₄;

R²³ representa Ar³, Ar⁴-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con Het¹² o R²³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquiloxi C₁₋₄, hidroxilo, halo, Het², NR⁷R⁸, NR⁹R¹⁰-carbonilo o Het³-carbonilo;

Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo o ditianilo en el que dicho Het² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo, amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, hidroxilo-alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄-, aminoalquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-sulfonilo-, aminosulfonilo-;

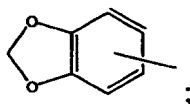
Het³, Het⁴ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het³, Het⁴ o Het⁸ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo-, amino-, alquilo C₁₋₄-, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, aminosulfonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo o amino-alquilo C₁₋₄;

Het⁵ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het⁶ y Het⁷ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het⁹ y Het¹⁰ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de furanilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het⁹ o Het¹⁰ es alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄- o amino-alquilo C₁₋₄- opcionalmente sustituido;

Het¹¹ representa un heterociclo seleccionado de indolilo o



Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo o ditianilo en el que dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo, amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, hidroxilo-alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 1,3,2-dioxaborolano o piperidinilo en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄; y

Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁸ y Het¹⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het²⁰, Het²¹ y Het²² representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄- o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het²³ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

5 Ar¹, Ar³, Ar⁴ y Ar⁵ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con ciano, alquil C₁₋₄-sulfonilo-, alquil C₁₋₄-sulfonilamino-, aminosulfonilamino-, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, aminosulfonilo-, hidroxil-, alquiloxi C₁₋₄- o alquilo C₁₋₄-.

En una realización los intermedios de fórmula (XXX) consisten en los intermedios de fórmula (XXX) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

Y₁ y Y₂ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₅, CO-alquilo C₁₋₅ o CO-CHR¹⁶-NH-;

10 X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹¹, -NR¹¹-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH-o -alquilo C₁₋₂-;

X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹², -NR¹²-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH-o alquilo C₁₋₂-;

15 R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxil, formilo, alcoxi C₁₋₆-, alquilo C₁₋₆-, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxil o halo; y R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxil, hidroxicarbonilo-, Het¹⁶-carbonilo-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, Het¹, formilo, alquilo C₁₋₄-, alquinilo C₂₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, cicloalquiloxi C₃₋₆-, alcoxi C₁₋₆-, Ar⁵, Ar¹-oxi-, dihidroxiborano, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes
20 seleccionados de halo, hidroxil o NR⁵R⁶, alquil C₁₋₄-carbonilo- en el que dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxil o alquiloxi C₁₋₄-; R³ representa hidrógeno;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

25 R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het⁸, aminosulfonilo-, mono- o di (alquil C₁₋₄)-aminosulfonilo, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, hidroxicarbonil-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, Het⁹-carbonil-alquilo C₁₋₄-, Het¹⁰-carbonilo-, polihidroxi-alquilo C₁₋₄-, Het¹¹-alquilo C₁₋₄- o Ar²-alquilo C₁₋₄-;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, Het⁴, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

30 R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het⁵, Het⁶-alquilo C₁₋₄-, alquenoil C₂₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con Het⁷-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo-, alquenoil C₂₋₄-sulfonilo-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxil, amino o alquiloxi C₁₋₄-; R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁷, Het¹⁸-alquilo C₁₋₄-, alquenoil C₂₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con Het¹⁹-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo-, alquenoil
35 C₂₋₄-sulfonilo-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxil, amino o alquiloxi C₁₋₄-;

R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxil, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amina, imidazoilo o guanidino;

40 R²³ representa Ar³, Ar⁴-alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-, alquenoil C₂₋₆ opcionalmente sustituido con Het¹² o R²³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquiloxi C₁₋₄-, hidroxil, halo, Het², NR⁷R⁸, NR⁹R¹⁰-carbonilo o Het³-carbonilo;

45 Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-; Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo o ditianilo en el que dicho Het² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, halo, amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, hidroxil-alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄-, aminoalquilo C₁₋₄-, mono- o
50 di(alquil C₁₋₄)amino-sulfonilo-, aminosulfonilo-;

Het³, Het⁴ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het³, Het⁴ o Het⁸ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxil-, amino-, alquilo C₁₋₄-, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-,

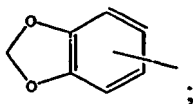
aminosulfonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo o amino-alquilo C₁₋₄-;

Het⁵ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

5 Het⁶ y Het⁷ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

10 Het⁹ y Het¹⁰ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de furanilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het⁹ o Het¹⁰ es alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄- o amino-alquilo C₁₋₄- opcionalmente sustituido;

Het¹¹ representa un heterociclo seleccionado de indolilo o



15 Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo o ditianilo en el que dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo, amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄-;

20 Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 1,3,2-dioxaborolano o piperidinilo en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄; y

Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

25 Het¹⁸ y Het¹⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

30 Ar¹, Ar³, Ar⁴ y Ar⁵ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con ciano, alquil C₁₋₄-sulfonilo-, alquil C₁₋₄-sulfonilamino-, aminosulfonilamino-, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, aminosulfonilo-, hidroxi-, alquiloxi C₁₋₄- o alquilo C₁₋₄.

En particular los intermedios de fórmula (XXX) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

35 i) X¹ representa O, -O-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH-, NR¹¹ o -NR¹¹-alquilo C₁₋₂-; en una realización particular X¹ representa -NR¹¹-, -O- u -O-CH₂-;

ii) X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH-, NR¹² o NR¹²-alquilo C₁₋₂-; en una realización particular X² representa un enlace directo, -alquilo C₁₋₂-, -O-alquilo C₁₋₂-, -O- u -O-CH₂-;

iii) R¹ representa hidrógeno, ciano, halo o hidroxilo, preferentemente halo;

40 iv) R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxicarbonilo-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁶-carbonilo-, alquilo C₁₋₄-, alquinilo C₂₋₆-, Ar⁵ o Het¹; en otra realización R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, alquinilo C₂₋₆- o Het¹; en particular R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, o Ar⁵;

v) R²³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o R²³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄ o Het²-;

vi) R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄- o alquilo C₁₋₄-carbonilo-;

45 vii) Het¹ representa tiazolilo opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

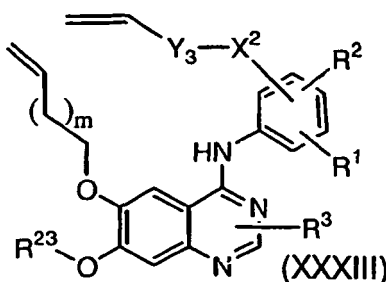
viii) Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo C₁₋₄-; En otra realización Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄-, preferentemente metilo;

5 ix) Het³ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het³ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo C₁₋₄-;

10 x) Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo C₁₋₄-;

xi) Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo o pirrolidinilo.

c) los intermedios de fórmula (XXXIII)



15 las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en la que m representa 1, 2, 3 o 4;

X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹², -NR¹²-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH-o alquilo C₁₋₂;

Y₃ representa un alquilo C₁₋₅-, CO-alquilo C₁₋₅ o CO-CR¹⁶R¹⁷-NH- o alquil C₁₋₅-CO- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquiloxi C₁₋₄-carbonilamino;

20 R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C₁₋₆-, alquilo C₁₋₆-, halo-fenil-carbonilamino-, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo; R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxicarbonilo-, Het¹⁶-carbonilo-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, Het¹, formilo, alquilo C₁₋₄-, alquino C₂₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, cicloalquiloxi C₃₋₆-, alcoxi C₁₋₆-,
25 Ar⁵, Ar^{1-oxi}-, dihidroxiborano, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo o NR⁵R⁶, alquil C₁₋₄-carbonilo- en el que dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄-;

30 R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiloxi C₁₋₄-, amino-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, alquil C₁₋₄-sulfonilo- o fenilo;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

35 R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁸-alquilo C₁₋₄-, fenil-alquiloxi C₁₋₄-carbonil-Het¹⁷, alqueno C₂₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con Het¹⁹-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo-, alqueno C₂₋₄-sulfonil-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquiloxi C₁₋₄-;

R¹⁶ y R¹⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amina, imidazoilo o guanidino;

40 Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 1,3,2-dioxaborolano o

piperidinilo en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄;

Het¹⁸ y Het¹⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄; y

Ar¹ y Ar⁵ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con ciano, alquil C₁₋₄-sulfonilo-, alquil C₁₋₄-sulfonilamino-, aminosulfonilamino-, hidroxialquilo C₁₋₄, aminosulfonilo-, hidroxialquiloxi C₁₋₄- o alquilo C₁₋₄.

10 En particular los intermedios de fórmula (XXXIII) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

i) X² representa un enlace directo, alquilo C₁₋₂, NR¹² o -NR¹²-alquilo C₁₋₂; en una realización particular X² representa -NR¹²-alquilo C₁₋₂- o alquilo C₁₋₂;

15 ii) Y₃ representa un alquilo C₁₋₅, CO-CR¹⁶R¹⁷-NH- o -alquil C₁₋₅-CO-; en una realización particular Y₃ representa -alquil C₁₋₅-CO-;

iii) R¹ representa hidrógeno, ciano, halo o hidroxilo, preferentemente halo;

iv) R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxicarbonilo-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁶-carbonilo-, alquilo C₁₋₄-, alquilino C₂₋₆-, Ar⁵ o Het¹; en otra realización R² representa hidrógeno, ciano, halo o hidroxilo; en particular R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, o Ar⁵;

20 v) R³ representa hidrógeno;

vi) R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

vii) R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo;

viii) R¹⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄, en particular hidrógeno o metilo;

25 ix) Het¹ representa tiazolilo opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄-, fenilo, fenilalquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

x) Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo o pirrolidinilo;

xi) Ar⁵ representa fenilo.

También es un objeto de la presente invención proporcionar el uso de intermedios de fórmula (III), (XXX) o (XXXIII) en la síntesis de un compuesto de fórmula (I).

30 Los compuestos de la presente invención, incluyendo los compuestos de fórmula (I) y los intermedios de fórmula (III), (XXX) y (XXXIII) son útiles porque poseen propiedades farmacológicas. Por este motivo pueden ser utilizados como medicamentos.

35 Como se describe más adelante, en la parte experimental, el efecto inhibitorio del crecimiento y la actividad antitumoral de los presentes compuestos ha sido demostrado *in vitro*, en ensayos enzimáticos sobre las tirosina quinasa receptoras EGFR, ErbB2, ErbB4, FIT3, BLK o la familia Sar quinasa, como por ejemplo, Lun, Yes cSRC. En un ensayo alternativo, el efecto inhibitorio sobre el crecimiento de los compuestos fue ensayado en una serie de líneas celulares de carcinomas, en particular en la línea celular de carcinoma ovárico SKOV3 y la línea celular de carcinoma de células escamosas A431 utilizando ensayos de toxicidad conocidos en la técnica tales como MTT.

40 Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y sus N-óxidos farmacéuticamente aceptables, sales de adición, aminos cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas para su uso en tratamiento. Más particularmente en el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la proliferación celular. Los compuestos de fórmula (I) y sus N-óxidos farmacéuticamente aceptables, sales de adición, aminos cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas pueden en los sucesivos denominarse compuestos de acuerdo con la invención.

45 Los trastornos para los cuales los compuestos de acuerdo con la presente invención son particularmente útiles son aterosclerosis, restenosis, cáncer y complicaciones diabéticas, por ejemplo, retinopatía.

50 A la vista de la utilidad de los compuestos de acuerdo con la invención, se proporciona un procedimiento para tratar un trastorno de proliferación celular tal como la aterosclerosis, restenosis y cáncer, en donde el procedimiento comprende la administración a un animal que necesita dicho tratamiento, por ejemplo, un mamífero incluyendo seres humanos, que sufran de un trastorno de proliferación celular, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto de acuerdo con la presente invención.

Dicho procedimiento comprende la administración tópica o sistémica de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención, a animales, incluyendo seres humanos. Un experto con experiencia en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los inhibidores de EGFR de la presente invención es la cantidad suficiente para inducir el efecto inhibidor del crecimiento y que esta cantidad varía, entre otros factores, dependiendo del tamaño, tipo de neoplasia, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y el estado del paciente. En general la cantidad de inhibidor del EGFR que será administrada como agente terapéutico para tratar trastornos de proliferación celular tales como aterosclerosis, restenosis y cáncer, se determinará en cada caso por el profesional encargado.

En general, una dosis adecuada es una que da a lugar a una concentración del inhibidor de EGFR en el sitio de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200 μ M, y más usualmente 5 nM a 10 μ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, se administrará a un paciente que necesita tratamiento generalmente de 0,01 mg/kg a 300 mg/kg de peso corporal, en particular desde 10 mg/kg hasta 100 mg/kg de peso corporal. Como se indicó anteriormente, las cantidades anteriores pueden variar en cada caso. En estos procedimientos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferentemente antes de la admisión. Como se describe en el presente documento más adelante, las formulaciones farmacéuticamente adecuadas se preparan por procedimientos conocidos utilizando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

Debido a su alto grado de selectividad como inhibidores de EGFR, los compuestos de fórmula (I) definidos anteriormente, son también útiles para marcar o identificar el dominio quinasa dentro de los receptores con actividad de tirosina quinasa. Para este propósito, los compuestos de la presente invención se pueden marcar, en particular reemplazando en forma parcial o total, uno o más átomos de la molécula por sus isótopos radioactivos. Ejemplos de compuestos marcados interesantes son compuestos que tienen al menos un halo que es un isótopo radioactivo de yodo, bromo o flúor; o los compuestos que tienen al menos un átomo de ^{11}C o de tritio.

Un grupo particular está integrado por los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es un átomo de halógeno radioactivo. En principio, cualquier compuesto de fórmula (I) que contenga un átomo de halógeno es apto para radiomarcado reemplazando el átomo de halógeno por un isótopo adecuado. Los radioisótopos de halógeno adecuados para este propósito son los yoduros radioactivos como por ejemplo ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I ; bromuros radioactivos, por ejemplo ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br , y fluoruros radioactivos, por ejemplo, ^{18}F . La introducción de un átomo de halógeno radioactivo se puede realizar por una reacción de intercambio adecuada o utilizando cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente para preparar derivados halogenados de fórmula (I).

Otra forma interesante de radiomarcado es sustituir un átomo de carbono por un átomo de ^{11}C o la sustitución de un átomo de hidrógeno por un átomo de tritio.

Por tanto, dichos compuestos marcados de fórmula (I) se pueden utilizar en un procedimiento de marcado específico de sitios receptores en material biológico. Dicho procedimiento comprende las etapas de (a) radiomarcado un compuesto de fórmula (I), (b) administrar este compuesto radiomarcado a un material biológico y posteriormente (c) detectar las emisiones del compuesto radiomarcado.

El término, material biológico incluye todo tipo de material que tenga origen biológico. Más particularmente este término se refiere a muestras de tejido, plasma o fluidos corporales aunque también a animales, especialmente los de sangre caliente, o partes de animales tales como órganos.

Cuando se utilizan en ensayos *in vivo*, los compuestos radiomarcados se administran en una composición adecuada a un animal y la ubicación de dichos compuestos radiomarcados se detecta utilizando técnicas de visualización por imagen, tales como, por ejemplo, Tomografía de Emisión de Fotón Único por ordenador (SPECT) o Tomografía de Emisión de Positrones (PET) y similares. De esta manera se puede detectar la distribución de los sitios de receptores en particular a través del cuerpo, y se pueden visualizar los órganos que contienen dichos sitios de receptor mediante las técnicas de visualización por imagen mencionadas anteriormente. Este procedimiento de obtención de imágenes de un órgano por la administración de un compuesto radiomarcado de fórmula (I) y la detección de las emisiones del compuesto radioactivo también constituye una parte de la presente invención.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en la elaboración de un medicamento para tratar cualquiera de los trastornos o indicaciones de proliferación celular antes citados.

La cantidad de compuesto de acuerdo con la presente invención, también denominado en el presente documento ingrediente activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico, va a variar, por supuesto, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del paciente, y el trastorno o enfermedad en particular que se trate. Una dosis diaria adecuada varía de 0,01 mg/kg a 300 mg/kg de peso corporal, en particular de 10 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal. Un procedimiento de tratamiento puede incluir también administrar el ingrediente activo en una pauta de administración de entre una y cuatro tomas al día.

Aunque es posible administrar el ingrediente activo solo, es preferible presentarlo como una composición

farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no ser perjudicial para los receptores.

- 5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar por cualquier procedimiento bien conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, utilizando procedimientos tales como los descritos en la publicación de Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª edición, Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto en particular, en forma de base o en forma de sal de adición, como
 10 ingrediente activo se combina en una mezcla íntima con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en formas de dosificación monodosis adecuadas, preferentemente, para administración sistémica tales como administración por vía oral, percutánea, o parenteral; o por administración tópica tal como por inhalación, un aerosol nasal, gotas oculares o por medio de una crema, gel,
 15 champú o similar. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o excipientes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, agentes lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Por su facilidad de administración
 20 los comprimidos y las cápsulas representan la forma más ventajosa de dosificación monodosis oral, en cuyo caso se usan obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, los excipientes comprenden agua estéril, al menos en una gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para mejorar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución de glucosa o una mezcla de solución salina y glucosa. Se pueden preparar también suspensiones inyectables en cuyo
 25 caso se pueden emplear vehículos líquidos adecuados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo opcionalmente comprende un agente para mejorar la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado de manera opcional con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no causan efecto perjudicial significativo alguno sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones
 30 deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como un parche trasdérmico, como composición para aplicar por vertido "spot-on" o como ungüento.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en forma de dosificación monodosis para facilidad de la administración y uniformidad de dosis. La forma de dosificación monodosis utilizada en la memoria descriptiva y las reivindicaciones de la presente se refiere a unidades físicamente
 35 discretas adecuadas como monodosis, conteniendo cada unidad una cantidad previamente determinada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas de dosificación monodosis son comprimidos (que incluyen comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, sobrecitos de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharitas, cucharas y similares, y los múltiples segregados de las mismas.

40 **Parte experimental**

En lo sucesivo, el término "TA" significa temperatura ambiente, "ADDP" significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, "DCM" diclorometano, "DMA" significa dimetilacetamida, "DME" significa dimetil éter, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "DIPE" significa diisopropil éter, "DIPE" significa *N*-etil-*N*-(1-
 45 [bis(dimetilamino)metileno]-*H*-benzotriazolío, hexafluorofosfato(1-), 3-óxido) "LAH" significa hidruro de litio y aluminio, es decir, LiAlH₄, "TFA" significa ácido trifluoroacético y "THF" significa tetrahidrofurano, "PyBOP" significa (1-hidroxi-1*H*-benzotriazolato-*O*)tri-1-pirrolidinil-, (T-4)-fósforo(1+), hexafluorofosfato(1-), "NaBH(OAc)₃" significa triacetoxiborohidruro sódico, RP significa fase inversa.

A. Preparación de los intermedios

50 **Ejemplo A1**

a) Preparación de ácido 6-(2-metil-6-nitrofenoxi)-hexanoico, metil-éster (intermedio 1)

Una mezcla de 2-metil-6-nitro-fenol (0,0065 mol) y K₂CO₃ (0,026 mol) en *N,N*-dimetil-formamida (DMF) (80 ml) se agitó a 50 °C durante 15 minutos, luego se añadió gota a gota metil-éster del ácido 6-bromo-hexanoico (0,0195 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 50 °C. Después de completarse, la reacción se inactivó con
 55 hielo-agua y la mezcla se extrajo 3 veces con tolueno. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se usó como tal en la etapa siguiente, proporcionando 100% del intermedio 1.

b) Preparación de ácido 6-(2-amino-6-metilfenoxi)-hexanoico, metil-éster (intermedio 2)

Una mezcla de intermedio 1 (0,013 mol) y etilamina (0,5 g) en THF (100 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C 5%

(2 g) como catalizador. Después de recoger el H₂ (3 equiv.), la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho corto de Dicalite y se concentró el filtrado, proporcionando 1,4 g de intermedio 2 que se usó como tal en la etapa siguiente.

c) Preparación de ácido 6-[2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-6-metilfenoxi]-hexanoico, metil-éster (intermedio 3)

5 Una mezcla de 4-cloro-6-metilcarboniloxi-7-metoxiquinazolina 0,0045 mol) e intermedio 2 (0,0056 mol) en 2-propanol (40 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró y el residuo, tratado con DIPE y esta mezcla se agitó durante la noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó y se secó, proporcionando intermedio 3.

10 d) Preparación de ácido 6-[2-[(6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil)amino]-6-metilfenoxi]-hexanoico, metil-éster (intermedio 4)

Una solución de intermedio 3 (0,0045 mol) y NH₄OH (1,5 ml) en CH₃OH (50 ml) se agitó durante 18 horas a TA y se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 4 (impuro, se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

e) Preparación de ácido 6-[2-[(6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil)amino]-6-metilfenoxi]hexanoico (intermedio 5)

15 Una mezcla de intermedio 4 (0,00024 mol), LiOH (0,00047 mol), THF (3 ml), CH₃OH (1 ml) y H₂O (1 ml) se agitó y se calentó a 70 °C durante 30 minutos y luego se dejó que la mezcla de reacción alcanzara TA. El disolvente orgánico (THF/CH₃OH) se evaporó y el concentrado acuoso se neutralizó con HCl (1N) se filtró y se lavó el sólido retenido y se secó (vacío) a 65 °C, proporcionando 0,040 g de intermedio 5.

Ejemplo A2

a) Preparación de ácido 6-(2-cloro-6-nitrofenoxi)-hexanoico, metil-éster (intermedio 6)

20 Una solución de 2-cloro-6-nitro- fenol (0,046 mol) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se calentó hasta 50 °C, luego se añadió K₂CO₃ (0,069 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se añadió metil-éster del ácido 6-bromo-hexanoico (0,069 mol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró el filtrado y el residuo se usó como tal en la etapa siguiente, proporcionando 13,88 g de intermedio 6.

b) Preparación de ácido 6-(2-amino-6-clorofenoxi)-hexanoico, metil-éster (intermedio 7)

25 Una mezcla de intermedio 6 (0,046 mol) y etanima (2 g) en THF (ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C 5% (3 g) como catalizador en presencia de DIPE (2 ml). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho corto de Dicalite, el filtrado se concentró, proporcionando intermedio 7.

c) Preparación de ácido 6-[2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-6-clorofenoxi]-hexanoico, metil-éster (intermedio 8)

30 Una mezcla de 4-cloro-6-metilcarboniloxi-7-metoxiquinazolina (0,022 mol) e intermedio 7 (0,022 mol) en 2-propanol (170 ml) se agitó y se calentó a 80 °C durante 2 horas, se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH 97/3). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 5,1 g de intermedio 8 (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

d) Preparación de 4-[[3-cloro-2-[(6-hidroxihexil)oxi]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, (intermedio 9)

35 Una mezcla de LAH (0,0246 mol) en THF (40 ml) se agitó a TA. Se añadió gota a gota una solución de intermedio 8 (0,006 mol) en THF (60 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 día y luego se añadió en varias porciones más LAH (0,0123 mol). La mezcla se agitó adicionalmente durante el fin de semana y luego se añadió gota a gota H₂O (2 ml), seguido por la adición gota a gota de una solución al 15 % de NaOH (2 ml) y H₂O (6 ml). Esta mezcla se agitó durante 15 min, se filtró y se concentró el filtrado El residuo se agitó en CH₃CN a ebullición, se filtró y el sólido retenido se secó (vacío) a 60 °C. Los sólidos se volvieron a disolver en CH₃OH/DCM (10/90) y esta mezcla se neutralizó con HCl (1N). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, proporcionando 1 g de intermedio 9.

Ejemplo A3

a) Preparación de ácido 6-(4-cloro-2-nitrofenoxi)-hexanoico, metil-éster (intermedio 10)

45 Una mezcla de 4-cloro-6-nitro-fenol (0,029 mol) y K₂CO₃ (0,035 mol) en DMA (80 ml) se agitó a 50 °C durante 30 minutos, luego se añadió metil-éster del ácido 6-bromo-hexanoico (0,035 mol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante otras 18 horas a 50 °C. Después de completarse, la mezcla se filtró y el filtrado se neutralizó con HCl (1N), luego se vertió en hielo-agua y se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó, se disolvió en DCM, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, proporcionando intermedio 10 (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

50

b) Preparación de ácido 6-(2-amino-4-clorofenoxi)-hexanoico, metil-éster (intermedio 11)

Una mezcla de intermedio 10 (0,026 mol) y etilamina (1 g) en THF (100 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C 5% (5 g) como catalizador en presencia de DIPE (1 ml). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), y de filtrar la mezcla de reacción sobre un lecho corto de Dicalite, el filtrado se concentró, proporcionando intermedio 11.

5 c) Preparación de ácido 6-[2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenoxi]-hexanoico, metil-éster (intermedio 12)

10 Una mezcla de 4-cloro-6-metilcarboniloxi-7-metoxiquinazolina (0,014 mol) e intermedio 11 (0,014 mol) en 2-propanol (120 ml) se calentó a 80 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH 96,5/3,5). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad, proporcionando 1,8 g de intermedio 12 (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

d) Preparación de 4-[[5-cloro-2-[(6-hidroxihexil)oxi]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, (intermedio 13)

15 Se agitó LAH (0,015 mol) en THF (40 ml) y luego se añadió una solución de intermedio 12 (0,0037 mol) en THF (80 ml) gota a gota bajo N₂ a TA. La mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana, luego se trató con H₂O (0,9 ml), solución acuosa de NaOH (15 %, 0,9 ml) y H₂O (2,7 ml). La mezcla de reacción se filtró, se lavó el residuo y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se agitó en DIPE y el sólido se recogió por filtración, proporcionando 0,8 g (53 %) de intermedio 13.

Ejemplo A4

a) Preparación de ácido 5-(4-cloro-2-nitrofenoxi)-pentanoico, metil-éster (intermedio 14)

20 Una mezcla de 4-cloro-6-nitrofenol (0,023 mol), K₂CO₃ (0,027 mol) y N,N-dimetilformamida (80 ml) se agitó a 50 °C durante 30 minutos, luego se añadió gota a gota metil-éster del ácido 5-bromo-pentanoico (0,027 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 50 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se neutralizó con HCl (1N). Esta mezcla se vertió en hielo-agua y se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó, se volvió a disolver en DCM/CH₃OH (95/5), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, proporcionando 6,6 g de intermedio 14 (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

25

b) Preparación de ácido 5-(2-amino-4-clorofenoxi)-pentanoico, metil-éster (intermedio 15)

Una mezcla de intermedio 14 (0,023 mol) y etilamina (1 g) en THF (100 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C 5% (2 g) como catalizador en presencia de DIPE (1 ml). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), la mezcla de reacción se llevó a un lecho corto de Dicalite y se concentró el filtrado, proporcionando intermedio 15.

30 c) Preparación de ácido 5-[2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenoxi]-pentanoico, metil-éster (intermedio 16)

35 Una mezcla de 4-cloro-6-metilcarboniloxi-7-metoxiquinazolina (0,0067 mol) e intermedio 15 (0,0048 mol) en 2-propanol (60 ml) se agitó y se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró, el sólido retenido se lavó y se secó 0,7 g. El filtrado se concentró y el residuo (aceite) se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH 96,5/3,5). Se recogieron las fracciones puras y se concentraron, proporcionando 1,5 g de intermedio 16.

d) Preparación de 4-[[5-cloro-2-[(5-hidroxipentil)oxi]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, (intermedio 17)

40 Una mezcla de LAH (0,013 mol) en THF (25 ml) se agitó a TA bajo N₂, a continuación se añadió gota a gota una solución de intermedio 16 (0,0032 mol) en THF (45 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua (0,8 ml), NaOH (0,8 ml, 15 %) y de nuevo agua (2,4 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla se filtró y se concentró el filtrado, se volvió a disolver en DCM/CH₃OH (95/5), se neutralizó con HCl (1N), se concentró y luego se purificó sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH 91,5/8,5). Las fracciones de producto se recogieron y concentraron, proporcionando 0,400 g de intermedio 17.

Ejemplo A5

45 a) Preparación de ácido 6-(2-nitrofenoxi)-hexanoico, metil-éster (intermedio 18)

50 Una mezcla de 2-nitro-fenol (0,014 mol) y K₂CO₃ (0,017 mol) en N, N-dimetilformamida (50 ml) se agitó durante 15 minutos a 50 °C, a continuación se añadió gota a gota metil-éster del ácido 6-bromo-hexanoico (0,017 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se filtró y se vertió sobre hielo-agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó y se secó, proporcionando 3,0 g de intermedio 18 (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

b) Preparación de ácido 6-(2-aminofenoxi)- hexanoico, metil-éster (intermedio 19)

Una mezcla de intermedio 18 (0,011 mol) en THF (100 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C 5% (0,5 g) como catalizador en presencia de DIPE (0,5 ml). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho corto de Dicalite y se concentró, proporcionando intermedio 19.

- 5 c) Preparación de ácido 6-[2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]fenoxi]-hexanoico, metil-éster (intermedio 20)

Una mezcla de 4-cloro-6-metilcarboniloxi-7-metoxiquinazolina (0,011 mol) e intermedio 19 (0,011 mol) en 2-propanol (100 ml) se calentó y se agitó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo (aceite) se purificó sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH 96,5/3,5). Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron, proporcionando 2,3 g de intermedio 20 (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

- 10 d) Preparación de 4-[[2-[(6-hidroxi)hexil]oxi]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, (intermedio 21)

Una mezcla de LAH (0,020 mol) en THF (30 ml) se agitó a TA y luego se añadió gota a gota una solución de intermedio 20 (0,005 mol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se trató con H₂O (1 ml), solución acuosa de NaOH (1 ml, 15 %) y de nuevo con H₂O (3 ml). Esta mezcla se filtró, el residuo se lavó y el filtrado se neutralizó con HCl (1N). El filtrado se concentró entonces y el residuo se secó (vacío) a 55 °C, proporcionando 0,5 g de intermedio 21.

Ejemplo A6

- a) Preparación de ácido 6-(4-bromo-2-nitrofenoxi)-hexanoico, metil-éster (intermedio 22)

20 Una mezcla de 4-bromo-2-nitrofenol (0,046 mol) en DMA (100 ml) se calentó hasta 40 °C y luego se añadió K₂CO₃ (0,046 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se añadió metil-éster del ácido 6-bromo-hexanoico (0,046 mol) y la mezcla se agitó durante la noche a 40 °C. Se añadió más metil-éster del ácido 6-bromo-hexanoico (2 g) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas. La mezcla se enfrió hasta TA y se vertió en hielo-agua (400 ml). El precipitado resultante se filtró, se disolvió en DCM, se secó (MgSO₄) y se filtró de nuevo. Finalmente, el filtrado se evaporó, proporcionando 14,24 g (90 %) de intermedio 22.

- b) Preparación de ácido 6-(2-amino-4-bromofenoxi)-hexanoico, metil-éster (intermedio 23)

25 Una mezcla de intermedio 22 (0,04 mol) y etilamina (0,044 mol) en THF (250 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C 5% (2 g) como catalizador en presencia de DIPE (2 ml). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho corto de Dicalite y se concentró, proporcionando 12,8 g de intermedio 23 (98 %).

- c) Preparación de ácido 6-[2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-bromofenoxi]-hexanoico, metil-éster (intermedio 24)

30 Una mezcla de clorhidrato de 4-cloro-6-acetoxi-7-metoxiquinazolina (0,00554 mol) e intermedio 23 (0,00554 mol) en 2-propanol (10 ml) se calentó hasta 80 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción era homogénea y de color negro. La mezcla se agitó durante la noche a TA, se concentró y luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se recogieron y concentraron dos fracciones producto. La fracción 2 se agitó en 2-propanol/DIPE (1/24), se filtró y el sólido retenido se secó, proporcionando intermedio 24.

- 35 d) Preparación de 4-[[5-bromo-2-[(6-hidroxi)hexil]oxi]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, (intermedio 25)

40 Una mezcla de intermedio 24 (0,00188 mol) en THF (40 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de LAH (0,0075 mol) en THF (20 ml) a TA bajo atmósfera de N₂, durante 16h. La mezcla de reacción se trató seguidamente con H₂O (0,4 ml), y después de 15 min con solución acuosa de NaOH (0,4 ml, 15 %), y finalmente con H₂O (1,2 ml) (cambio de color de gris/verdoso a amarillo). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se neutralizó con HCl (1N) y se concentró. El residuo se agitó en CH₃CN/DIPE (24/1) y el sólido se recogió por filtración y se secó, proporcionando intermedio 25.

Ejemplo A7

- a) Preparación de ácido 7-(4-cloro-2-nitrofenoxi)-heptanoico, etil-éster (intermedio 26)

45 Una mezcla de 4-cloro-6-nitro-fenol (0,017 mol) y K₂CO₃ (0,019 mol) en DMA (70 ml) se agitó a 50 °C durante 15 minutos, a continuación se añadió etil-éster del ácido 6-bromo-hexanoico (0,019 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. El precipitado resultante se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida, proporcionando intermedio 26 (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

- b) Preparación de ácido 7-(2-amino-4-clorofenoxi)-heptanoico, etil-éster (intermedio 27)

50 Una mezcla de intermedio 26 (0,017 mol) y dimetil-amina (1 g) en THF (100 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C 5% (2 g) como catalizador en presencia de DIPE (1 ml). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho corto de Dicalite y se concentró, proporcionando intermedio 27.

c) Preparación de ácido 7-[2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenoxi]-heptanoico, etil-éster (intermedio 28)

Una mezcla de 4-cloro-6-metilcarboniloxi-7-metoxiquinazolina (0,0051 mol) e intermedio 27 (0,006 mol) en 2-propanol (50 ml) se agitó y se calentó a 80 °C durante 6 horas, a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH 97,5/2,5). Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron, proporcionando 2,4 g (92 %) de intermedio 28.

d) Preparación de 4-[[5-cloro-2-[(7-hidroxiheptil)oxi]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, (intermedio 29)

Una mezcla de LAH (0,0186 mol) en THF (40 ml) se agitó a TA y luego se añadió gota a gota una solución de intermedio 28 (0,0047 mol) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas y se añadió más LAH (0,0092 mol) se añadió, a continuación la mezcla resultante se agitó durante otro 1 día. La mezcla de reacción se trató seguidamente con H₂O (1,5 ml), solución acuosa de NaOH (15 %, 1,5 ml) y luego H₂O (4,5 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Esta mezcla se filtró y el filtrado se neutralizó con HCl (1N), se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: DCM/CH₃OH 95/5). Las fracciones de producto se recogieron y concentraron, proporcionando 0,5 g (25 %) de intermedio 29.

Ejemplo A8

a) Preparación de, 8-(4-cloro-2-nitrofenoxi)-1-octanol, acetato (éster) (intermedio 30)

Una mezcla de 4-cloro-6-nitro-fenol (0,0205 mol), tamices moleculares finos (3,5 g), DMA, p.a. (50 ml) y K₂CO₃ (0,0238 mol) se agitó durante 1 hora, a continuación se añadió 8-bromo-1-octanol-acetato (0,0235 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se vertió en hielo-agua, a continuación se extrajo con tolueno (2 veces 150 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron (MgSO₄), se separaron por filtración y el disolvente se evaporó (vacío). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/Hexano 80/20). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 6,2 g (87,9 %) de intermedio 30.

b) Preparación de 8-(2-amino-4-clorofenoxi)-1-octanol, acetato (éster) (intermedio 31)

Una mezcla de intermedio 30 (0,018 mol) en THF (100 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C 5% (1 g) como catalizador en presencia de tiofeno (1 ml) [H178-005]. Después de recoger el H₂ (3 equiv.), la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho corto de Dicalite y se concentró, proporcionando 5,6 g de intermedio 31 (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

c) Preparación de 4-[[2-[[8-(acetiloxi)octil]oxi]-5-clorofenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, acetato (éster) (intermedio 32)

Una mezcla de 4-cloro-6-metilcarboniloxi-7-metoxiquinazolina (0,01 mol) e intermedio 31 (0,01 mol) en 2-propanol (60 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas y la mezcla de reacción se enfrió, a continuación se concentró. Se añadió DIPE y la mezcla se agitó durante 2 horas. Los sólidos se recogieron y luego se secaron, proporcionando 5,0 g de intermedio 32.

d) Preparación de 4-[[5-cloro-2-[(8-hidroxi)octil]oxi]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, (intermedio 33)

Una mezcla de intermedio 32 (0,0094 mol) en metanol (100 ml) se calentó a 60 °C. A continuación se añadió gota a gota una solución de K₂CO₃ (0,019 mol) en H₂O (10 ml). El disolvente orgánico se evaporó y el concentrado acuoso se trató con ácido acético. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con H₂O y se secó (vacío) a 60 °C, proporcionando 3,7 g (88 %) de intermedio 33.

Ejemplo A9

a) Preparación de 9-(4-cloro-2-nitrofenoxi)-1-nonanol, acetato (éster) (intermedio 34)

Una mezcla de 4-cloro-6-nitro-fenol (0,02 mol), DMA, p.a. (70 ml) y K₂CO₃ (0,0246 mol) se calentó a 50 °C durante 1 hora y luego se añadió acetato de 9-bromo-1-nonanol (0,024 mol). La mezcla de reacción se calentó durante el fin de semana y se vertió en hielo (250 ml). Los sólidos se recogieron por filtración, se disolvieron en DCM, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, proporcionando 8,6 g de intermedio 34.

b) Preparación de 9-(2-amino-4-clorofenoxi)-1-nonanol, acetato (éster) (intermedio 35)

Una mezcla de intermedio 34 (0,023 mol) en THF (200 ml) se sometió a hidrogenación a 50 °C con Pt/C 5% (2 g) como catalizador en presencia de tiofeno (2 ml). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado (vacío), proporcionando intermedio 35.

c) Preparación de 4-[[2-[[9-(acetiloxi)nonil]oxi]-5-clorofenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, acetato (éster)

(intermedio 36)

- 5 Una mezcla de 4-cloro-6-metilcarboniloxi-7-metoxiquinazolina (0,00099 mol) e intermedio 35 (0,0010 mol) en 2-propanol (15 ml) se calentó a 80 °C durante 1,5 horas y luego la mezcla de reacción se concentró bajo un flujo de nitrógeno seco. Se añadió DIPE; los sólidos se recogieron y luego se secaron. Proporcionando intermedio 36 (sólido blanquecino). De forma alternativa, una mezcla de 4-cloro-6-metilcarboniloxi-7-metoxiquinazolina (0,051 mol) e intermedio 35 (0,0051 mol) en 2-propanol (40 ml) se calentó a 80 °C durante 4 horas y luego la mezcla de reacción se concentró bajo un flujo de nitrógeno seco. Se añadió DIPE; los sólidos se recogieron y luego se secaron, proporcionando 2,38 g (84,3%) de intermedio 36.

d) Preparación de 4-[[5-cloro-2-[(9-hidroxinonil)oxi]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, (intermedio 37)

- 10 Se añadió K₂CO₃ (0,34 g) a una solución de intermedio 36 (0,00437 mol) en metanol (40 ml) y H₂O (8 ml) y después de 2 horas el precipitado resultante se filtró, dando sólidos (I) y filtrado (I). El filtrado (I) se evaporó y luego se añadió H₂O al residuo (pH: 10). Se añadió ácido acético hasta pH: 5-6 y la mezcla se agitó durante 10 minutos, a continuación los sólidos se separaron por filtración. Estos sólidos y los sólidos (I) se reunieron en H₂O/CH₃OH (20 ml/100 ml) y luego se añadió K₂CO₃ (0,380 g). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 minutos y se añadió más K₂CO₃ (0,400 g), a continuación la mezcla resultante se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con H₂O y ácido acético. Los sólidos resultantes se separaron por filtración, se lavaron con CH₃OH y se secaron en un horno de vacío a 60 °C, proporcionando 1,7 g de intermedio 37.

Ejemplo A10

a) Preparación de ácido 5-hidroxi-2-nitro-4-(fenilmetoxi)-benzoico (intermedio 38)

- 20 Se añadió KOH (75 g) a H₂O (175 ml), se agitó a TA. Se añadió en varias porciones ácido 4-benciloxi-5-metoxi-2-nitro-benzoico (0,031 mol;) y la suspensión se calentó durante 12 horas a 75 °C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se acidificó con HCl (conc.). El precipitado resultante se separó por filtración, se agitó en DIPE, se separó por filtración y se secó, proporcionando 5,75 g (65%) de intermedio 38.

b) Preparación de ácido 5-hidroxi-2-nitro-4-(fenilmetoxi)-benzoico, metil-éster (intermedio 39)

- 25 Una mezcla de intermedio 38 (0,020 mol) en cloruro de tionilo (50 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 2 horas y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se inactivó con metanol (50 ml) y la mezcla se agitó durante el fin de semana. El disolvente se evaporó y luego se evaporó junto con tolueno, proporcionando intermedio 39.

c) Preparación de ácido 5-(acetiloxi)-2-nitro-4-(fenilmetoxi)-benzoico, metil-éster (intermedio 40)

- 30 Una mezcla de intermedio 39 (0,020 mol) en anhídrido acético (40 ml) y piridina (6 ml) se calentó hasta 90 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se filtró sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 5,4 g (78 %) de intermedio 40.

d) Preparación de ácido 5-(acetiloxi)-2-amino-4-(fenilmetoxi)-benzoico, metil-éster (intermedio 41)

- 35 Una mezcla de intermedio 40 (0,015 mol) en THF (100 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C 5% (2 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (1 ml) [H178-032]. Después de recoger el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado, proporcionando 4,7 g de intermedio 41.

e) Preparación de, 6-hidroxi-7-(fenilmetoxi)-4(3H)-quinazolinona (intermedio 42)

- 40 Una mezcla de intermedio 41 (0,015 mol) y amonio y ácido fórmico (0,0225 mol) en formamida (50 ml) se calentó hasta 150 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas, a continuación se dejó que la mezcla alcanzara TA y se vertió en hielo-agua. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con H₂O y se secó (vacío) a 60 °C, proporcionando 2,9 g (72,5 %) de intermedio 42.

f) Preparación de, 6-(acetiloxi)-7-(fenilmetoxi)-4(3H)-quinazolinona (intermedio 43)

- 45 Una mezcla de intermedio 42 (0,011 mol) en monoacetato 1,1-1,1-etenodiol (12 ml) y piridina (2 ml) se calentó hasta 90 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, a continuación la mezcla se vertió en hielo-agua. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó y se secó, proporcionando 3,3 g de (97 %) de intermedio 43.

g) Preparación de 4-cloro-7-(fenilmetoxi)-6-quinazolinol, acetato (éster) (intermedio 44)

- 50 Una solución de intermedio 43 (0,0032 mol) y N,N-dimetilformamida (cat. cuant.) en cloruro de tionilo (30 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 6 horas y luego se evaporó el disolvente a presión reducida y se evaporó junto con tolueno. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se usó como tal en la etapa de reacción siguiente, proporcionando 0,6 g (60 %) de intermedio 44.

h) Preparación de, 6-(4-bromo-2-nitrofenoxi)-1-hexanol, acetato (éster) (intermedio 44a)

Una solución agitada de 4-bromo-2-nitrofenol (0,115 mol) en DMA (250 ml) se calentó a 40 °C, a continuación se añadió K₂CO₃ (0,115 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se añadió acetato de 6-bromo-1-hexanol (0,115 mol) y la mezcla se agitó durante la noche a 40 °C. Se añadió más acetato de 6-bromo-1-hexanol (4 g), a continuación la mezcla resultante se agitó durante 2 horas, se enfrió hasta TA y se agitó durante la noche. La mezcla se separó por filtración y el filtrado se vertió en hielo-agua (2000 ml) y luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando 39,6 g de intermedio 44a.

i) Preparación de 6-(2-amino-4-bromofenoxi)-1-hexanol, acetato (éster) (intermedio 45)

10 Una mezcla de intermedio 44a (0,105 mol) en THF (250 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C 5% (3 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (3 ml). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado a presión reducida. El residuo se disolvió en DIPE y se convirtió en la sal clorhidrato (1:1) con HCl (20 ml, 6N en 2-propanol). El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó y se secó, proporcionando 36,91 g (96 %) de intermedio 45.

15 j) Preparación de 4-[[2-[[6-(acetiloxi)hexil]oxi]-5-bromofenil]amino]-7-(fenilmetoxi)-6-quinazolinol, acetato (éster) (intermedio 46)

Una mezcla de intermedio 44 (0,0031 mol) e intermedio 45 (0,0031 mol) en 2-propanol (50 ml) se calentó hasta 80 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas, a continuación se dejó que la mezcla alcanzara TA y se agitó durante la noche. Finalmente, el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando 1,9 g de intermedio 46.

20 k) Preparación de 4-[[5-bromo-2-[[6-hidroxihexil]oxi]fenil]amino]-7-(fenilmetoxi)-6-quinazolinol, (intermedio 47)

Una solución de intermedio 46 (0,0031 mol) en metanol (25 ml) se calentó hasta 60 °C y se añadió una solución de K₂CO₃ (0,0062 mol) en H₂O (2,5 ml), a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. Se añadió más K₂CO₃ (0,0031 mol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 60 °C. El disolvente orgánico (CH₃OH) se evaporó a presión reducida y el concentrado acuoso se trató con ácido acético. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó y se secó (vacío) a 60 °C, proporcionando 1,4 g (84 %) de intermedio 47.

Ejemplo A11

a) Preparación de 4-[[2-[[6-(acetiloxi)hexil]oxi]-5-bromofenil]amino]-6-quinazolinol, acetato (éster) (intermedio 48)

Una mezcla de intermedio 45 (0,0045 mol) y 4-cloro-6-quinazolinol acetato (éster) (0,0045 mol) en 2-propanol (50 ml) se calentó hasta 80 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se usó como tal en la etapa de reacción siguiente, proporcionando intermedio 48.

b) Preparación de 4-[[5-bromo-2-[[6-hidroxihexil]oxi]fenil]amino]-6-quinazolinol, (intermedio 49)

Una mezcla de intermedio 48 (0,0045 mol) y K₂CO₃ (0,0135 mol) en H₂O (2,5 ml) y metanol (25 ml) se agitó a 60 °C durante 16 horas y el disolvente orgánico se evaporó, a continuación el concentrado acuoso se extrajo con CH₃OH/DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se secó (vacío) a 60 °C y se usó como tal en la etapa de reacción siguiente, proporcionando intermedio 49.

Ejemplo A12

a) Preparación de 5-[[4-bromo-2-nitrofenil]metil]amino]-1-pentanol, (intermedio 50)

Una solución de 4-bromo-2-nitro-benzaldehído, (0,013 mol), 5-amino-1-pentanol (0,013 mol) y titanio, tetraquis (2-propanolato) (0,014 mol) en EtOH (15 ml) se agitó a TA durante 1 hora, a continuación la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta TA y se añadió en porciones NaBH₄ (0,013 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y luego se vertió en hielo-agua (50 ml). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos, el precipitado formado se separó por filtración (dando Filtrado (I)), se lavó con H₂O y se agitó en DCM (para disolver el producto y eliminar el mismo de la sal de Ti). La mezcla se filtró y luego el filtrado se secó (MgSO₄) y se filtró, finalmente se evaporó el disolvente. El filtrado (I) se evaporó hasta que se eliminó el EtOH y el concentrado acuoso se extrajo 2 veces con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó el disolvente, proporcionando 3,8 g (93 %) de intermedio 50.

b) Preparación de ácido [[4-bromo-2-nitrofenil]metil](5-hidroxipentil)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 51)

Una solución de intermedio 50 (0,0032 mol) en DMC (20 ml) se agitó a TA y se añadió gota a gota una solución de bis(1,1-dimetiletil)-éster de ácido carbámico (0,0032 mol) en DMC (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a TA y se lavó 2 veces con H₂O. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 51.

c) Preparación de ácido [5-(acetiloxi)pentil] [(4-bromo-2-nitrofenil)metil]-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 52)

5 Una solución de intermedio 51 (0,0032 mol) y piridina (0,032 mol) en anhídrido acético (15 ml) se agitó a TA durante 16 horas, a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida y se evaporó junto con tolueno. El residuo se usó como tal en la etapa de reacción siguiente, proporcionando 1,47 g (100 %) de intermedio 52.

d) Preparación de ácido [5-(acetiloxi)pentil] [(2-amino-4-bromofenil)metil]-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 53)

10 Una mezcla de intermedio 52 (0,0033 mol) en THF (50 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C 5% (0,5 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (0,5 ml) [H179-007]. Después de recoger el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado, proporcionando intermedio 53.

e) Preparación de ácido [[2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-bromofenil]metil][5-(acetiloxi)pentil]-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 54)

15 Una mezcla de intermedio 53 (0,0028 mol) y 4-cloro-7-metoxi-6-quinazolinol, acetato (éster) (0,0028 mol) en 2-propanol (50 ml) se calentó hasta 60 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se usó como tal en la etapa de reacción siguiente, proporcionando intermedio 54.

f) Preparación de ácido [[4-bromo-2-[[6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]fenil]metil](5-hidroxipentil)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 55)

20 Una solución de intermedio 54 (0,0028 mol) en metanol (50 ml) se agitó a TA y se añadió una solución de K₂CO₃ (0,0056 mol) en H₂O (5 ml), a continuación la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 18 horas. El disolvente orgánico se eliminó y el concentrado acuoso se acidificó con ácido acético. El precipitado resultante se separó por filtración, se disolvió en DCM, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 1,2 g de intermedio 55.

Ejemplo A13

a) Preparación de ácido (6E)-7-(4-bromo-2-nitrofenil)-6-heptenoico (intermedio 56)

25 Una mezcla de NaH, 60% (0,026 mol, exento de aceite mineral) en DMSO, seco (15 ml) se calentó hasta 65 °C y la mezcla se agitó durante 1,5 hora (hasta que se detuvo la generación de H₂), a continuación la suspensión (verde oscura) se enfrió hasta 15 °C y se añadió gota a gota una solución de bromuro de 5-carboxipentiltrifenilfosfonio (0,013 mol) en DMSO (10 ml). La solución resultante (roja) se agitó a TA durante 10 minutos y se añadió rápidamente una solución de 4-bromo-2-nitro-benzaldehído (0,013 mol; 4-Bromo-2-nitrobenzaldehído) en DMSO, seco (8 ml). La solución (marrón oscuro) se agitó durante 105 minutos y se inactivó con H₂O/Et₂O (25/75, 100 ml). La fase de Et₂O se separó y la fase acuosa se extrajo 2 veces con acetato de etilo, a continuación se acidificó (pH: 1-2) con HCl (37 %) y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 56.

b) Preparación de ácido (6E)-7-(4-bromo-2-nitrofenil)-6-heptanoico, metil-éster (intermedio 57)

35 Una solución de intermedio 56 (0,013 mol) en HCl concentrado (0,20 ml) y metanol (10 ml) se agitó durante la noche a TA y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con una solución de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se filtró sobre gel de sílice (eluyente: DCM); las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,800 g de intermedio 57.

40 c) Preparación de ácido 2-amino-4-bromo-bencenoheptanoico, metil-éster (intermedio 58)

Una mezcla de intermedio 57 (0,0023 mol) en THF (50 ml) se sometió a hidrogenación con Pt concentrado al 5%/C 5% (0,5 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (0,5 ml) [H179-035]. Después de recoger el H₂ (4 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado, proporcionando 0,72 g de intermedio 58.

45 d) Preparación de ácido 2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-bromo bencenoheptanoico, metil-éster (intermedio 59)

Una mezcla de intermedio 58 (0,0023 mol) y 4-cloro-7-metoxi-6-quinazolinol acetato (éster) (0,0023 mol) en 2-propanol (40 ml) se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 4 horas, a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se agitó en CH₃OH/DIPE (1/9); el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con DIPE y se secó (vacío) a 60 °C, proporcionando 0,55 g de intermedio 59.

50 e) Preparación de 4-[[5-bromo-2-(7-hidroxiheptil)fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, (intermedio 60)

Una mezcla de LAH (0,005 mol) en 2-propanol (20 ml) se agitó a TA. Se añadió gota a gota una solución de

intermedio 59 (0,001 mol) en 2-propanol (30 ml), a continuación la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió acetato de etilo (20 ml) y el exceso de 4-cloro-7-metoxi-6-quinazolinol acetato (éster) se descompuso con una solución al 10% de HCl (5 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se usó como tal en la etapa de reacción siguiente, proporcionando intermedio 60.

5 Ejemplo A14

a) Preparación de 5-[[[4-bromo-2-nitrofenil]metil]metilamino]-1-pentanol, (intermedio 61)

Una solución de intermedio 50 (0,0047 mol), formaldehído (0,025 mol) y titanio, tetraquis (2-propanolato) (0,0051 mol) en EtOH (150 ml) se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 1 hora, a continuación se añadió en porciones a TA NaBH₄ (0,026 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y luego se inactivó con agua (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora; se separó por filtración el anterior precipitado y se lavó. El filtrado orgánico se concentró, a continuación el concentrado acuoso se extrajo con DCM y se secó. El disolvente se evaporó y el residuo se filtró sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH de 98/2 a 95/5). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,5 g de intermedio 61.

b) Preparación de 5-[[[4-bromo-2-nitrofenil]metil]metilamino]-1-pentanol, acetato (éster) (intermedio 62)

Una solución de intermedio 61 (0,0015 mol) y piridina (0,015 mol) en anhídrido acético (8 ml) se agitó durante la noche a TA, a continuación el disolvente se evaporó y se evaporó junto con tolueno, proporcionando intermedio 62.

c) Preparación de 5-[[[2-amino-4-bromofenil]metil]metilamino]-1-pentanol, acetato (éster) (intermedio 63)

Una mezcla de intermedio 62 (0,0015 mol) en THF (50 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C 5% (0,5 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (0,5 ml) [H179-034]. Después de recoger el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado, proporcionando 0,5 g de intermedio 63.

d) Preparación de 4-[[[2-[[[5-(acetiloxi)pentil]metilamino]metil]-5-bromofenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, acetato (éster) (intermedio 64)

Una mezcla de intermedio 63 (0,0015 mol) y 4-cloro-7-metoxi-6-quinazolinol acetato (éster) (0,0015 mol) en 2-propanol (30 ml) se calentó hasta 80 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 día. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se usó como tal en la etapa de reacción siguiente, proporcionando 0,83 g de intermedio 64.

e) Preparación de 4-[[[5-bromo-2-[[[5-hidroxipentil]metilamino]metil]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, (intermedio 65)

Una solución de intermedio 64 (0,0015 mol) en metanol (25 ml) se agitó a TA y se añadió una solución de K₂CO₃ (0,003 mol) en H₂O (2,5 ml), a continuación la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 18 horas. El disolvente se evaporó y se añadió H₂O (20 ml), a continuación la mezcla se neutralizó con ácido acético y el precipitado formado se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el concentrado se extrajo con DCM, se filtró, luego se secó (MgSO₄) y la mezcla se concentró a presión reducida, proporcionando 0,5 g (70 %) de intermedio 65.

35 Ejemplo A15

a) Preparación de ácido 2-(4-cloro-2-nitrofenil)-trifluorometanosulfónico, etil-éster (intermedio 66)

Una mezcla de 2-(4-cloro-2-nitrofenil)-etanol (0,01 mol) y 2,6-di-*tert*-butilpiridina (0,012 mol) en nitrometano (30 ml) se agitó bajo N₂ a 0 °C y se añadió gota a gota una mezcla de anhídrido trifluorometilsulfónico (0,011 mol) en nitrometano (10 ml) a 0 °C, a continuación la mezcla de reacción se dejó que alcanzara TA y se agitó durante 1 hora, proporcionando intermedio 66.

b) Preparación de 4-[2-(4-cloro-2-nitrofenil)etoxi]-1-butanol, acetato (éster) (intermedio 67)

Una mezcla de 1-acetoxi-4-hidroxibutano (0,01 mol) en nitrometano (10 ml) se añadió gota a gota a intermedio 66 y luego se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 65 °C. La mezcla se enfrió y se añadió agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo 2 veces con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó 2 veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente 1: DCM; eluyente 2: hexano/EtOAc 90/10). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, proporcionando 0,800 g (25%) de intermedio 67.

c) Preparación de 4-[2-(2-amino-4-clorofenil)etoxi]-1-butanol, acetato (éster) (intermedio 68)

Una mezcla de intermedio 67 en dioxano (40 ml) se sometió a hidrogenación a 40 °C con Pt/C (0,300 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (0,3 ml). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado, proporcionando intermedio 68.

d) Preparación de 4-[[2-[2-[4-(acetiloxi)butoxi]etil]-5-clorofenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, acetato (éster) (intermedio 69)

Una mezcla de 4-cloro-6-acetoxi-7-metoxiquinazolina (0,00040 mol) e intermedio 68 (0,00035 mol) en dioxano (c.s.) se agitó durante 3 horas a 80 °C y luego se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 69.

5 e) Preparación de 4-[[5-cloro-2-[2-(4-hidroxi)butoxi]etil]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, (intermedio 70)

Una mezcla de intermedio 69 (residuo) y K₂CO₃ (0,0144 mol) en H₂O (25 ml) y EtOH (25 ml) se agitó durante el fin de semana a TA, a continuación se añadió H₂O (150 ml) y la mezcla de reacción se extrajo 3 veces con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo (0,900 g) se purificó por HPLC. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,300 g de intermedio 70.

Ejemplo A16

a) Preparación de 4-cloro-2-nitro-benzaldehído, oxima (intermedio 71)

15 Una mezcla de 4-cloro-2-nitrobenzaldehído (0,01077 mol) y clorhidrato de hidroxilamina (1:1) (0,01184 mol) en piridina (20 ml) se calentó en un baño de aceite durante 2 horas a 80 °C y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se suspendió en CH₃OH/DCM (10/90) y la mezcla resultante se extrajo con HCl 1N y luego se lavó con una solución de NaHCO₃ y agua. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se secó (vacío) a 50 °C, proporcionando 1,75 g (81 %) de intermedio 71.

b) Preparación de 4-cloro-2-nitro-benzaldehído, O-[8-(acetiloxi)octil]oxima (intermedio 72)

20 Se añadió K₂CO₃ (0,00887 mol) bajo fuerte agitación a una solución de intermedio 71 (0,00887 mol) en DMSO (25ml), a continuación se añadió acetato de 8-bromooctilo (0,00887 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a TA. La mezcla se calentó durante 1 hora en un baño de aceite a 50-60 °C y luego se añadieron más acetato de 8-bromooctilo (0,669 g) y K₂CO₃ (0,369 g). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 50-60 °C y se enfrió. La mezcla se vertió en H₂O/NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó (vacío). El aceite residual (4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/Hexano 70/30, 80/20, 100/0). Las fracciones de producto puro se recogieron y el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando 1,34 g de intermedio 72.

c) Preparación de 2-amino-4-cloro-benzaldehído, O-[8-(acetiloxi)octil]oxima (intermedio 73)

30 Una mezcla de intermedio 72 (0,0036 mol) en THF (100 ml) se sometió a hidrogenación durante la noche bajo H₂ a TA con Pt/C 5% (0,5 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (1 ml) y luego la mezcla de reacción se calentó durante la noche a 50 °C. Después de recoger el H₂, la mezcla se filtró y se evaporó el filtrado. El residuo se suspendió en THF (100 ml) y la mezcla de reacción se sometió a hidrogenación durante la noche a 50 °C con Pt/C 5% (0,3 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (0,1 ml). Esta mezcla en THF (100 ml) se sometió a hidrogenación de nuevo durante la noche a TA con Pt/C 5% (0,5 g) como catalizador. Después de recoger el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado, proporcionando intermedio 73.

d) Preparación de 2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-cloro-benzaldehído, O-[8-(acetiloxi)octil]oxima (intermedio 74)

40 Una mezcla de 4-cloro-6-acetoxi-7-metoxiquinazolina (0,0021 mol) e intermedio 73 (0,0022 mol) en 2-propanol, p.a. (30 ml) se calentó durante 1 hora en un baño de aceite a 80 °C y luego se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH 99,5/0,5 hasta gradiente con CH₃OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,300 g de intermedio 74.

e) Preparación de 4-cloro-2-[(6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil)amino]-benzaldehído, O-(8-hidroxi)octil]oxima (intermedio 75)

45 Una mezcla de intermedio 74 (0,00026 mol) en CH₃OH (10 ml) se trató con una mezcla de K₂CO₃ (0,0011 mol) en H₂O (1 ml) y luego se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. El disolvente orgánico (CH₃OH) se evaporó y el concentrado acuoso se diluyó con H₂O (30 ml). La mezcla resultante se acidificó con ácido acético hasta pH: 4-5, a continuación la mezcla se agitó durante 1 hora y se filtró. El sólido obtenido se lavó con CH₃OH (5 ml) y se secó en un horno de vacío a 60 °C, proporcionando 0,199 g (78%) de intermedio 75.

Ejemplo A17

50 a) Preparación de 8-(3-nitrofenoxi)-1-octanol, acetato (éster) (intermedio 76)

Una mezcla de 3-nitrofenol (0,0144 mol) y K₂CO₃ (0,0144 mol) en 2-propanona (20 ml) se agitó durante 2,5 horas a TA y luego se añadió acetato de 8-bromooctilo (0,0144 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a TA y

se agitó entonces y se llevó a reflujo durante 18 horas. Se añadió más acetato de 8-bromooctilo (0,004 mol) y luego se agitó la mezcla resultante y se llevó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta TA, se filtró y el residuo del filtro se lavó con 2-propanona. Los filtrados se reunieron y se concentraron a presión reducida. El concentrado se purificó entonces por cromatografía en columna (eluyente: Hexano/EtOAc 85/15). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 76.

b) Preparación de 8-(3-aminofenoxi)-1-octanol, acetato (éster) (intermedio 77)

Una mezcla de intermedio 76 (0,0123 mol) en THF (50 ml) se sometió a hidrogenación a 50 °C con Pt/C 5% (2 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno. (1 ml). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado, proporcionando 3,6 g de intermedio 77.

10 c) Preparación de 4-[[3-[[8-(acetiloxi)octil]oxi]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, acetato (éster) (intermedio 78)

Una mezcla de intermedio 77 (0,0123 mol) y 4-cloro-6-acetoxi-7-metoxiquinazolina (0,0123 mol) en 2-propanol (50 ml) se calentó a 85 °C hasta que se completó la disolución y luego la mezcla de reacción se enfrió hasta TA. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con DIPE y se secó (vacío), proporcionando 5,33 g (88%) de intermedio 78.

15 d) Preparación de 4-[[3-[[8-hidroxiocil]oxi]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, (intermedio 79)

Una mezcla de intermedio 78 (0,00404 mol) y K₂CO₃ (0,00807 mol) en H₂O (8 ml) y CH₃OH (80 ml) se calentó a 65 °C durante 18 horas y luego se evaporó el disolvente orgánico a presión reducida. El residuo se diluyó con H₂O y la mezcla resultante se acidificó con HCl 1N hasta pH: 4. El precipitado se separó por filtración y se secó (vacío), proporcionando 1,5 g (90%) de intermedio 79.

20 Ejemplo A18

a) Preparación de 3-(4-cloro-2-nitrofenil)-N-(3-hidroxiopropil)-2-propenamida, (intermedio 80)

Se añadió 1,1'-carbonilbis-1*H*-imidazol (0,009 mol) a una mezcla de ácido 4-cloro-2-nitro-cinámico (0,006 mol) en THF (100 ml) a TA y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a TA, dando la Mezcla (I). La Mezcla (I) se añadió en porciones a una mezcla de 3-amino-1-propanol (0,06 mol) en THF (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a TA. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 veces 100 ml), a continuación las fases orgánica se reunieron, se secaron y se filtraron. El disolvente se evaporó a presión reducida (se requirieron varias evaporaciones conjuntas con tolueno). El residuo se agitó durante la noche en tolueno a TA y el precipitado resultante se separó por filtración, a continuación se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH 100/0 hasta 97/3). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 1 g (59 %) de intermedio 80.

b) Preparación de *N*-[3-(acetiloxi)propil]-3-(4-cloro-2-nitrofenil)-2-propenamida, (intermedio 81)

Se añadió gota a gota piridina (0,035 mol) a una mezcla de intermedio 80 (0,0035 mol) en anhídrido acético (20 ml) a TA y luego se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a TA. Finalmente, el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando 1,1 g (100 %) de intermedio 81.

35 c) Preparación de *N*-[3-(acetiloxi)propil]-2-amino-4-cloro-bencenopropanamida, (intermedio 82)

Una mezcla de intermedio 81 (0,0033 mol) en THF (50 ml) se sometió a hidrogenación a TA durante 10 días con Pt/C 5% (0,5 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (0,5 ml). Después de recoger el H₂ (4 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH 99,5/0,5 hasta 95/5). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando 0,8 g (81 %) de intermedio 82.

d) Preparación de 2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-*N*-[3-(acetiloxi)propil]-4-cloro-bencenopropanamida, (intermedio 83)

Una mezcla de intermedio 82 (0,0027 mol) y 4-cloro-6-acetoxi-7-metoxiquinazolina (0,0027 mol) en 2-propanol (50 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 2 horas y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH 99/1 hasta 90/10). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando 0,91 g (65 %) de intermedio 83.

e) Preparación de 4-cloro-2-[[6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-*N*-(3-hidroxiopropil)-bencenopropanamida, (intermedio 84)

50 Una mezcla de intermedio 83 (0,0017 mol) y carbonato potásico (0,0072 mol) en metanol (20 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 1 hora a TA y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se suspendió en agua y la fase acuosa se acidificó con ácido acético. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó,

proporcionando 0,46 g (63 %) de intermedio 84.

Ejemplo A19

a) Preparación de 4-cloro-7-metoxi-6-quinazolinol, acetato (éster) (intermedio 85)

5 Una mezcla de 6-(acetiloxi)-7-metoxi-4(1*H*)-quinazolinona (0,23 mol) y DMF (1 ml) en cloruro de tionilo (500 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 5 horas y luego la mezcla de reacción se enfrió hasta TA. El disolvente se evaporó a presión reducida y luego se evaporó junto con tolueno. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se agitó en DIPE y luego se separó el precipitado resultante por filtración, proporcionando 55,4 g (95%) de intermedio 85.

10 b) Preparación de 4-[(4-cloro-2-hidroxifenil)amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, 6-acetato ácido monoclorhídrico (intermedio 86)

Una mezcla de intermedio 85 (0,00696 mol) y 2-amino-5-cloro-fenol (0,00696 mol) en 2-propanol (100 ml) se calentó bajo agitación durante 4 horas a 85 °C y la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, a continuación el precipitado resultante se separó por filtración, proporcionando intermedio 86, aislado como ácido monoclorhídrico.

15 c) Preparación de 4-[[4-cloro-2-[(6-hidroxihexil)oxi]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, 6-acetato (intermedio 87)

20 Una solución de intermedio 86 (0,00076 mol) en DMA (20 ml) se agitó a TA y se añadió en porciones hidruro sódico (0,00091 mol), a continuación la mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió gota a gota una solución de 6-bromo-1-hexanol (0,00091 mol) en DMA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y se añadió una solución acuosa de NH₄Cl (1 ml). La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC y luego se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,030 g de intermedio 87.

Ejemplo A20

Preparación de ácido (8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaclopentadecin-17-il)-borónico, (intermedio 88)

25 Una mezcla de compuesto 6 (0,0006 mol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (0,00066 mol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (0,024 g), acetato potásico (0,00092 mol) y [1,1'-bifenil]-2-ildiciclohexilfosfina (0,024 g) en DMSO (5 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas, a continuación la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se agitó durante 1 hora. El precipitado resultante se separó por filtración y luego se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/CH₃OH desde 98/2 hasta 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,080 g (33 %) de intermedio 88.

Ejemplo A21

a) Preparación de 5-[[4-cloro-5-fluoro-2-nitrofenil]metil]amino]-1-pentanol, (intermedio 89)

35 Una solución de 4-cloro-5-fluoro-2-nitro-benzaldehído (0,0098 mol), pentanolamina (0,0098 mol) y tetraquis (2-propanolato) titanio, (0,011 mol) en EtOH (10 ml) se agitó durante 1 hora a TA y se añadió en porciones hidrobórato sódico (0,015 mol), a continuación la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y se añadió H₂O. La mezcla se agitó durante 15 minutos y el precipitado se separó por filtración. El filtrado se evaporó y luego el residuo se disolvió en DCM y se lavó con H₂O. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 2,3 g (48%) de intermedio 89.

40 b) Preparación de ácido [5-(acetiloxi)pentil] [(4-cloro-5-fluoro-2-nitrofenil)metil]-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 90)

45 Una solución de intermedio 89 (0,0079 mol) en DCM (20 ml) se trató durante 30 minutos con una solución de anhídrido *tert*-butoxicarbonílico (0,082 mol) en DCM (20 ml) y luego se lavó la mezcla de reacción con H₂O (2 x 20 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en anhídrido acético (30 ml) y luego se trató la solución con piridina (5 ml) y se agitó durante el fin de semana. El disolvente se evaporó y se evaporó junto con tolueno. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 1,4 g (40,9%) de intermedio 90.

50 c) Preparación de ácido [5-(acetiloxi)pentil] [(2-amino-4-cloro-5-fluorofenil)metil]-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 91)

Una mezcla de intermedio 90 (0,0016 mol), Fe (0,009 mol) y NH₄Cl (0,016 mol) en tolueno (40 ml), CH₃OH (40 ml) y H₂O (20 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 2 horas, a continuación la mezcla de reacción se enfrió y se filtró

sobre dicalite. El filtrado se evaporó y luego se diluyó el residuo con DCM (50 ml) y se lavó con H₂O. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,513 g (80%) de intermedio 91.

5 d) Preparación de ácido [[2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-cloro-5-fluorofenil]metil][5-(acetiloxi)pentil]-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 92)

10 Una mezcla de intermedio 91 (0,000379 mol) y 4-cloro-6-acetoxi-7-metoxiquinazolina (0,000379 mol) en 2-propanol (10 ml) se calentó en un baño de aceite durante 3 horas a 80 °C y luego se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente con gradiente: DCM/CH₃OH 100/0 hasta 99/1). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,148 g (63%) de intermedio 92.

e) Preparación de ácido [[4-cloro-5-fluoro-2-[(6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil)amino]fenil]metil](5-hidroxipentil)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 93)

15 Una solución de intermedio 92 (0,000239 mol) en CH₃OH (10 ml) se trató con una solución de K₂CO₃ (0,00051 mol) en H₂O (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, a continuación la mezcla se neutralizó con ácido acético y el disolvente se evaporó. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con H₂O. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,120 g (93,7%) de intermedio 93.

Ejemplo A22

a) Preparación de 4-[[2-(4-cloro-2-nitrofenil)etil]amino]-1-butanol, (intermedio 94)

20 Se añadió 1-amino-4-butanol (0,0300 mol) a una suspensión agitada de 2-propanol (30 ml) y tamices moleculares (8 g) bajo N₂ a TA y luego se añadió gota a gota una mezcla de 4-cloro-2-nitro-bencenoacetaldehído (0,0100 mol) en 2-propanol (10 ml). La mezcla se agitó durante 90 minutos y se añadió en porciones cianotrihidroborato sódico (0,120 mol) (generación de gas). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se acidificó con HCl 6N hasta pH < 2. Se añadió una solución acuosa saturada de K₂CO₃ hasta pH: 10 y la mezcla resultante se filtró sobre dicalite. La fracción residual se lavó con 2-propanol y se agitó en EtOAc caliente, a continuación se filtró esta mezcla sobre dicalite y se evaporó el filtrado a presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc y la mezcla se extrajo con HCl 1N (250 ml), a continuación se separaron las fases dando una fase acuosa (*) y una fase orgánica (1). (*) La fase acuosa se separó, se neutralizó con K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando intermedio 94. (fracción 1).

30 La fase orgánica (1) se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó proporcionando intermedio 94. (fracción 2). Las fracciones de producto se recogieron (Rendimiento 100%).

b) Preparación de ácido [2-(4-cloro-2-nitrofenil)etil](4-hidroxibutil)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 5)

35 Una mezcla de intermedio 94 (0,0015 mol) en DCM (10 ml) se agitó a TA y se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (0,0015 mol) en DCM (5 ml), a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se añadió más solución de dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (0,0015 mol) en DCM (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y se lavó 2 veces con agua. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,56 g de intermedio 95.

c) Preparación de ácido [4-(acetiloxi)butil][2-(4-cloro-2-nitrofenil)etil]-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 96)

40 Una solución de intermedio 95 (0,0015 mol) y pirididina (0,015 mol) en anhídrido acético (10 ml) se agitó durante 18 horas a TA, a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida y se evaporó junto con tolueno. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃O 100/0 hasta 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,2 g (33%) de intermedio 96.

45 d) Preparación de ácido [4-(acetiloxi)butil][2-(2-amino-4-clorofenil)etil]-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 97)

Una mezcla de intermedio 96 (0,0005 mol) en THF (40 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C 5% (0,1 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno. (0,1 ml). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado, proporcionando (rendimiento cuantitativo) intermedio 97.

50 e) Preparación de ácido [4-(acetiloxi)butil][2-[2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]etil]-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 98)

Una solución de intermedio 97 (0,0005 mol) y 4-cloro-6-acetoxi-7-metoxiquinazolina (0,0005 mol) en 2-propanol (15 ml) se agitó durante 2 horas a 80 °C y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo bruto se purificó por Cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH 99,8/0,2 hasta 96/4). Las

fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,150 g de intermedio 98.

f) Preparación de ácido [2-[4-cloro-2-[(6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil)amino]fenil]etil](4-hidroxi-butil)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 99)

5 Una mezcla de intermedio 98 (0,00025 mol) y K_2CO_3 (0,0005 mol) en metanol (20 ml) y agua (2 ml) se calentó y se agitó durante 18 horas a 50 °C y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. La fase acuosa se neutralizó con ácido acético y el producto se extrajo con DCM. El extracto se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se separó por filtración y luego se evaporó el filtrado, proporcionando 0,130 g de intermedio 99.

Ejemplo A23

a) Preparación de, 4-cloro-1-(3-cloropropoxi)-2-nitro-benceno (intermedio 100)

10 Se añadió carbonato potásico (0,15 mol) en porciones a una mezcla de 4-cloro-2-nitrofenol (0,1 mol) en 2-propanona (500 ml) a TA. La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante 30 min. Se añadió gota a gota 1-bromo-3-cloro-propano (0,11 mol) y luego se agitó la mezcla de reacción y se llevó a reflujo durante 45 min. Se añadió más 1-bromo-3-cloro-propano (0,44 mol), seguido por yoduro potásico (1 g) y luego se agitó la mezcla de reacción y se llevó a reflujo durante la noche. La mezcla obtenida se filtró y el residuo del filtro se lavó con 2-propanona. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc 80/20). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 17,30 g (69 %) de intermedio 100.

b) Preparación de 2-[[3-(4-cloro-2-nitrofenoxi)propil][2-(4-morfolinil)etil]amino]-etanol, (intermedio 101)

20 Se agitó a temperatura de reflujo durante 92 horas una mezcla de 2-(2-morfolinoetilamino)-etanol (0,0083 mol), intermedio 100 (0,0085 mol) y carbonato sódico (0,016 mol) en acetónitrilo (150 ml) y la mezcla de reacción se separó por filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyente: DCM/(CH_3OH/NH_3) 99/1 hasta 95/5). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando 1,4 g (44 %) de intermedio 101.

25 c) Preparación de 2-[[3-(4-cloro-2-nitrofenoxi)propil][2-(4-morfolinil)etil]amino]-etanol, acetato (éster) (intermedio 102)

Se añadió piridina (0,036 mol) a una mezcla de intermedio 101 (0,0036 mol) en anhídrido acético (25 ml) a TA y luego se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a TA. Finalmente, el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando 1,6 g (100 %) de intermedio 102.

30 d) Preparación de 2-[[3-(2-amino-4-clorofenoxi)propil][2-(4-morfolinil)etil]amino]-etanol, acetato (éster) (intermedio 103)

35 Una mezcla de intermedio 102 (0,0037 mol) en THF (50 ml) se sometió a hidrogenación a 50 °C con Pt/C 5% (0,5 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (0,5 ml). Después de recoger el H_2 (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ CH_3OH 96/4). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando 0,88 g (60 %) de intermedio 103.

e) Preparación de 4-[[2-[3-[[2-(acetiloxi)etil][2-(4-morfolinil)etil]amino]propoxi]-5-clorofenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, acetato (éster) (intermedio 104)

40 Una mezcla de intermedio 103 (0,0021 mol) y 4-cloro-6-acetoxi-7-metoxiquinazolina (0,0021 mol) en 2-propanol (100 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 4 horas y se añadió DIPEA (0,3 ml), a continuación la mezcla de reacción se agitó y se llevó a reflujo durante 2 horas. Finalmente, el disolvente se evaporó a presión reducida, dando un residuo (I). Se agitó una mezcla del residuo (I) (max. 0,0021 mol), tris[α -[(1,2- α :4,5- α)-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]di-paladio (=Pd₂(DBA)₃) (0,00013 mol), [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenil-fosfina (=BINAP) (0,00026 mol) y óxido de calcio (0,021 mol) en dioxano (40 ml) en un tubo sellado a 130 °C durante 16 horas y luego la se filtró mezcla de reacción sobre dicalite. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ CH_3OH 98/2 hasta 90/10). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando 0,480 g (37 %) de intermedio 104.

f) Preparación de 4-[[5-cloro-2-[3-[(2-hidroxietil)[2-(4-morfolinil)etil]amino]propoxi]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, (intermedio 105)

50 Una mezcla de intermedio 104 (0,00073 mol) y carbonato potásico (0,0057 mol) en metanol (20 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 16 horas a TA, a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se suspendió en agua. La fase acuosa se lavó con DCM, se acidificó con ácido acético hasta pH: 7 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se separó por filtración y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,250 g (64 %) de intermedio 105.

Ejemplo A24

a) Preparación de 4-cloro-*N*-(6-hidroxihexil)-2-nitro-benzamida, (intermedio 106)

Se añadió en porciones 1,1'-carbonilbis-1*H*-imidazol (0,01 mol) a una mezcla de ácido 4-cloro-2-nitrobenzoico (0,01 mol) en DCM (40 ml) a TA y la mezcla se agitó durante 1 hora a TA, a continuación se añadió gota a gota a TA 6-hidroxihexilamina (0,01 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a TA. La mezcla se lavó con agua (40 ml) y con HCl (1N, 40 ml). La fase orgánica se separó, se secó, se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando 1,7 g (57 %) de intermedio 106.

b) Preparación de *N*-[6-(acetiloxi)hexil]-4-cloro-2-nitro-benzamida, (intermedio 107)

Se añadió gota a gota piridina (0,057 mol) a una mezcla de intermedio 106 (0,0057 mol) en anhídrido acético (26,7 ml) a TA y luego se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a TA. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se suspendió en agua, a continuación la mezcla se extrajo con tolueno. La fase orgánica se separó, se secó, se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando 1,8 g (92 %) de intermedio 107.

c) Preparación de *N*-[6-(acetiloxi)hexil]-2-amino-4-cloro-benzamida, (intermedio 108)

Una mezcla de intermedio 107 (0,0053 mol) en THF (40 ml) se sometió a hidrogenación a 50 °C con Pt/C (0,5 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (0,5 ml). A continuación la mezcla de reacción se separó por filtración y se evaporó el filtrado a presión reducida. El residuo se sometió a hidrogenación de nuevo y después de recoger el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado a presión reducida, proporcionando 1,56 g (94 %) de intermedio 108.

d) Preparación de *N*-[6-(acetiloxi)hexil]-2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-cloro-benzamida, (intermedio 109)

Una mezcla de intermedio 108 (0,0042 mol) y 4-cloro-6-acetoxi-7-metoxiquinazolina (0,0042 mol) en 2-propanol (100 ml) se agitó a 50 °C durante 16 horas y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH desde 99/1 hasta 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 1,3 g (59%) de intermedio 109.

e) Preparación de 4-cloro-*N*-(6-hidroxihexil)-2-[[6-(hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil)amino]-benzamida, (intermedio 110)

Se agitaron en agua (2 ml) y metanol (20 ml) a 50 °C durante 16 horas intermedio 109 (0,0023 mol) y carbonato potásico (0,0046 mol), a continuación la mezcla de reacción se concentró. El residuo se acidificó con ácido acético y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó, se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando 0,99 g (97%) de intermedio 110.

Ejemplo A25

a) Preparación de ácido [(4-bromo-2-nitrofenil)metil](5-hidroxipentil)-carbámico, fenilmetil-éster (intermedio 111)

Se añadió gota a gota cloroformiato de fenilmetilo (0,033 mol) a una mezcla de intermedio 50 (max. 0,022 mol) y trietilamina (0,04 mol) en DCM (100 ml) a TA y luego se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a TA. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a TA. La fase orgánica se separó, se secó, se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/CH₃OH 99,5/0,5). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 6,8 g (68 %) de intermedio 111.

b) Preparación de ácido [(2-amino-4-bromofenil)metil](5-hidroxipentil)-carbámico, fenilmetil-éster (intermedio 112)

Una mezcla de intermedio 111 (0,015 mol) en EtOAc (200 ml) se sometió a hidrogenación durante 40 horas con Pt/C 5% (2 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (3 ml). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado a presión reducida, proporcionando 6,3 g de intermedio 112.

c) Preparación de ácido [[2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-bromofenil]metil](5-hidroxipentil)-carbámico, fenilmetil-éster ·HCl (1:1) (intermedio 113)

Una solución de 6-acetoxi-4-cloro-7-metoxiquinazolina (0,015 mol) en 2-propanol (c.s.) se añadió a una solución de intermedio 112 (0,015 mol) en 2-propanol (c.s.) a 60 °C y luego se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 70 °C. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se agitó en hexano. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó, proporcionando 9,35 g (98 %) de intermedio 113, aislado como sal clorhidrato (1:1).

d) Preparación de ácido [[2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-bromofenil]metil](5-cloro-pentil)-carbámico, fenilmetil-éster (intermedio 114)

5 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,12 mol) a una solución de intermedio 113 (0,0125 mol) en 1-metil-2-pirrolidinona (50 ml) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 90 °C. La mezcla se vertió en agua (300 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 200 ml), se secó, se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/CH₃OH 99,5/0,5 hasta 94/6). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando 3,9 g de intermedio 114.

Ejemplo A26

10 a) Preparación de N-[(4-cloro-2-nitrofenil)acetil]-glicina, etil-éster (intermedio 115)

15 Una suspensión de ácido 4-cloro-2-nitro-benceno-acético (0,0051 mol) y 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (0,0051 mol) en DCM (50 ml) se trató con 1,1'-carbonilbis-1*H*-imidazol (0,0051 mol), a continuación, después de 10 minutos se añadió DIPEA (0,0051 mol), seguido por clorhidrato de glicina, etil-éster (0,0051 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se lavó con agua (50 ml), con una solución de Na₂CO₃ (30 ml) y con HCl 1N. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. Se añadió DIPE (100 ml) al residuo obtenido y después de agitar se recogieron los sólidos resultantes, proporcionando 1,1 g de intermedio 115.

b) Preparación de N-[(2-amino-4-clorofenil)acetil]-glicina, etil-éster (intermedio 116)

20 Una mezcla de intermedio 115 (0,023 mol) en THF (250 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C (2,0 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (1 ml). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo obtenido se suspendió en DIPE, a continuación la suspensión se agitó a temperatura de ebullición, se enfrió y se recogió el producto deseado, rendimiento 6,2 g de intermedio 116.

c) Preparación de N-[[2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]acetil]-glicina, etil-éster (intermedio 117)

25 Una mezcla de intermedio 85 (0,00050 mol) e intermedio 116 (0,00050 mol) en 2-propanona (5 ml) se agitó durante 16 horas en un tubo de presión a 80 °C (temperatura del baño de aceite), a continuación la mezcla de reacción se filtró y el residuo del filtro se secó al aire, proporcionando 0,165 g de intermedio 117.

d) Preparación de N-[[4-cloro-2-[[6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]fenil]acetil]-glicina, etil-éster (intermedio 118)

30 Una mezcla de intermedio 117 (0,0244 mol) en NH₃/CH₃OH (7N) (50 ml) y CH₃OH (100 ml) se agitó durante la noche a TA y luego se evaporó el disolvente a presión reducida y a TA. Finalmente, el residuo obtenido se secó (vacío) durante la noche a 60 °C, proporcionando 8,2 g (75 %) de intermedio 118.

e) Preparación de N-[[4-cloro-2-[[6-[3-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]propoxi]-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]fenil]acetil]-glicina, etil-éster (intermedio 119)

35 Una mezcla de intermedio 118 (0,00308 mol) y carbonato de cesio (0,0154 mol) en DMA (20 ml) se agitó durante 1 hora a TA, a continuación se añadió carbamato de *N*-(3-bromopropilo) (0,00308 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a TA. Se añadió más carbamato de *N*-(3-bromopropilo) (0,00308 mol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y el residuo del filtro se lavó con DMA. Los filtrados se reunieron y se concentraron a presión reducida. El concentrado bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/CH₃OH 100/0 hasta 95/5). Las fracciones de producto puro se recogieron y el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando intermedio 119.

f) Preparación de N-[[2-[[6-(3-aminopropoxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]acetil]-glicina, etil-éster (intermedio 120)

45 Una mezcla de intermedio 119 (0,003 mol) en TFA (50 ml) y DCM (50 ml) se agitó durante 1 hora a TA, a continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el concentrado se usó como tal en la etapa de reacción siguiente sin purificación adicional, proporcionando intermedio 120.

g) Preparación de N-[[2-[[6-(3-aminopropoxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]acetil]-glicina (intermedio 121)

50 Una mezcla de intermedio 120 (0,003 mol) y LiOH · H₂O (0,018 mol) en etanol (15 ml) y agua (1 ml) se agitó durante 2 horas y luego se usó esta mezcla de reacción como tal en la etapa de reacción siguiente sin purificación adicional, proporcionando intermedio 121.

Ejemplo A27

a) Preparación de 5-[[4-bromo-5-fluoro-2-nitrofenil]metil]amino]-1-pentanol, (intermedio 122)

5 Reacción bajo N₂: Se agitó durante 20 minutos una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-2-nitro- benzaldehído (0,0379 mol) y 5-amino-1-pentanol (0,0379 mol; 97 %) en 1,2-dicloro-etano (150 ml) y se añadió a TA NaBH(OAc)₃ (0,0417 mol), a continuación la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA (después de 2 horas, se añadió más NaBH(OAc)₃ (c.s.)). La mezcla se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/(CH₃OH/NH₃) 90/10). Las fracciones de producto puro se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 10,5 g de intermedio 122.

10 b) Preparación de ácido [(4-bromo-5-fluoro-2-nitrofenil)metil](5-hidroxipentil)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 123)

15 Una solución de ácido dicarbónico, bis(1,1-dimetiletil)-éster (0,034 mol) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de intermedio 122 (0,031 mol) en DCM (200 ml) y luego la mezcla resultante se hizo reaccionar durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se secó entonces (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/CH₃OH 95/5). Las fracciones de producto se recogieron y luego se evaporó el disolvente y se evaporó junto con tolueno, proporcionando 9,8 g de intermedio 123.

c) Preparación de ácido [(2-amino-4-bromo-5-fluorofenil)metil](5-hidroxipentil)-carbámico, (1,1-dimetiletil-éster intermedio 124)

20 Una mezcla de intermedio 123 (0,0022 mol) en EtOAc (100 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C 5% (0,5 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (c.s.). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), la mezcla de reacción se filtró sobre dicalite y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente con gradiente: DCM hasta DCM/CH₃OH). Las fracciones de producto puro se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,623 g de intermedio 124.

25 d) Preparación de ácido [[2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-bromo-5-fluorofenil]metil]- (5-hidroxipentil)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 125)

30 Una mezcla de intermedio 85 (0,00154 mol) en acetonitrilo (3 ml) se calentó hasta 60 °C y luego se añadió gota a gota a 60 °C una solución de intermedio 124 (0,00154 mol) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 60 °C y luego se enfrió hasta TA. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre Biotage (eluyente con gradiente: DCM/CH₃OH). Las fracciones de producto puro se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,800 g de intermedio 125.

e) Preparación de ácido [[4-bromo-5-fluoro-2-[(6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil)amino]fenil]metil](5-hidroxipentil)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 126)

35 Una solución de carbonato potásico (0,00105 mol) en agua (5 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de intermedio 125 (0,00105 mol) en metanol (50 ml) y luego se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a TA. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre Biotage (eluyente con gradiente: DCM/CH₃OH). Las fracciones de producto puro se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,590 g de intermedio 126.

40 f) Preparación de ácido 17-bromo-16-fluoro-9,10,11,12,14,19-hexahidro-20-metoxi-4,6-etenopirimido[4,5-b][6,1,12]benzoxadiazaclopentadecin-13(8H)-carboxílico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 127)

45 Una mezcla de ADDP (0,00166 mol) en THF seco (70 ml) bajo N₂ se enfrió en un baño de hielo hasta 5 °C, a continuación se añadió tributil-fosfina (0,00166 mol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a 5 °C. Se añadió lentamente gota a gota una solución de intermedio 126 (0,00055 mol) en THF seco (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 5 °C y luego se dejó que alcanzara TA. La mezcla se agitó durante 3 horas a TA y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente con gradiente: DCM/CH₃OH). Las fracciones de producto puro se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 127.

Ejemplo A28

a) Preparación de N-[[2-[[6-(2-bromoetoxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]acetil]-glicina, etil-éster (intermedio 128)

50 Una mezcla de intermedio 118 (0,0138 mol) y carbonato de cesio (0,0690 mol) en DMF (120 ml) se agitó durante 30 minutos a TA, a continuación se añadió 1,2-dibromo-etano (0,117 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se evaporó junto con tolueno. El residuo obtenido se agitó en DIPE y el producto deseado se separó por filtración, proporcionando 6,93 g (91 %) de intermedio 128.

b) Preparación de N-[[4-cloro-2-[[7-metoxi-6-[2-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]etoxi]-4-quinazolinil]amino]-fenil]acetil]-glicina, etil-éster (intermedio 129)

5 Una mezcla de intermedio 128 (0,00181 mol) y 4-morfolinoetanamina (0,00907 mol) en etanol (20 ml) se calentó en un horno de microondas durante 90 minutos a 100 °C y luego la mezcla de reacción se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,39 g (36 %) de intermedio 129.

c) Preparación de N-[[4-cloro-2-[[7-metoxi-6-[2-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]etoxi]-4-quinazolinil]amino]-fenil]acetil]-glicina, (intermedio 130)

10 Una mezcla de intermedio 129 (0,00065 mol) y LiOH · H₂O (0,0032 mol) en etanol (20 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 2 horas a TA y luego se evaporó el disolvente a presión reducida, proporcionando intermedio 130 (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente sin purificación adicional).

Ejemplo A29

a) Preparación de ácido 4-fluoro-benzoico, 5-[[4-fluorobenzoi]amino]-2-nitrofenil-éster (intermedio 131)

15 Una solución de 5-amino-2-nitro-fenol (0,032 mol) y trietilamina (0,065 mol) en DCM (100 ml) se agitó a TA, a continuación se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-fluoro-benzoilo (0,065 mol) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 día a TA. La mezcla se lavó 2 veces con HCl 1N y una vez con agua. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se agitó en etanol/hexano (50/50), se separó por filtración y se secó, proporcionando 5,25 g de intermedio 131.

b) Preparación de 4-fluoro-N-(3-hidroxi-4-nitrofenil)-benzamida (intermedio 132)

20 Una mezcla de intermedio 131 (0,0132 mol) en metanol (80 ml) se agitó a TA y luego se añadió una solución de NaOCH₃ al 30% en metanol (0,0132 mol) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. El concentrado obtenido se agitó en HCl 1N, a continuación se separó el precipitado resultante por filtración, se lavó con agua y se secó (vacío) a 60 °C, proporcionando 3,3 g de intermedio 132.

25 c) Preparación de N-[3-[[6-(acetiloxi)hexil]oxi]-4-nitrofenil]-4-fluoro-benzamida (intermedio 133)

30 Una mezcla de intermedio 132 (0,011 mol) y carbonato potásico (0,012 mol) en DMA (100 ml) se agitó durante 1 hora a 60 °C, a continuación se añadió acetato de 6-bromohexilo (0,012 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 60 °C. Se añadió más acetato de 6-bromohexilo (0,300 g) y la mezcla se agitó durante 5 horas más. La mezcla resultante se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó el disolvente, proporcionando 4,6 g de intermedio 133.

d) Preparación de N-[3-[[6-(acetiloxi)hexil]oxi]-4-aminofenil]-4-fluoro-benzamida (intermedio 134)

35 Una mezcla de intermedio 133 (0,0024 mol) en metanol (75 ml) en un recipiente cerrado se sometió a hidrogenación durante la noche a 50 °C con Pd/C 10% (1 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (1 ml). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración, dando Filtrado (I). Una mezcla de intermedio 133 (0,0024 mol) en THF (75 ml) en un recipiente cerrado se sometió a hidrogenación durante la noche a 50 °C con Pd/C 10% (1 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (1 ml). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración, dando Filtrado (II). El filtrado (I) y Filtrado (II) se reunieron y se evaporaron a presión reducida, proporcionando 1,85 g de intermedio 134.

40 e) Preparación de N-[3-[[6-(acetiloxi)hexil]oxi]-4-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]fenil]-4-fluoro-benzamida (intermedio 135)

Una mezcla de intermedio 85 (0,0048 mol) e intermedio 134 (0,0048 mol) en 2-propanol (80 ml) se agitó durante 1 hora a 80 °C, a continuación el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó y se secó, proporcionando 1,15 g de intermedio 135.

45 f) Preparación de 4-fluoro-N-[3-[[6-hidroxihexil]oxi]-4-[[6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]fenil]-benzamida (intermedio 136)

50 Una solución de intermedio 135 (0,0019 mol) y carbonato potásico (0,0038 mol) en agua (4 ml) y metanol (40 ml) se agitó durante 1 hora a 50 °C, a continuación se añadió una mezcla de carbonato potásico (0,26 g) en agua (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en ácido acético (100 %). Después de agitar durante 30 minutos, el disolvente se evaporó y el residuo bruto se agitó en DCM. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó y luego se agitó en agua. El precipitado obtenido se separó por filtración, se lavó y se secó (vacío) a 60 °C, proporcionando 0,650 g (66 %) de intermedio 136.

Ejemplo A30

a) Preparación de N-[(4-cloro-2-nitrofenil)acetil]-2-metil-alanina, etil-éster (intermedio 137)

5 Una mezcla de ácido 4-cloro-2-nitro-bencenoacético (0,00456 mol), 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (0,00456 mol), 1,1'-carbonilbis-1*H*-imidazol (0,00456 mol) y DIPEA (0,00456 mol) en DCM (20 ml) se agitó a TA durante 15 minutos, a continuación se añadió etil-éster de 2-metilalanina (0,00456 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a TA. La mezcla se lavó 2 veces con una solución saturada de carbonato potásico, 2 veces con HCl 1N y una vez con agua. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 137.

b) Preparación de N-[(2-amino-4-clorofenil)acetil]-2-metil-alanina, etil-éster (intermedio 138)

10 Una mezcla de intermedio 137 (0,00456 mol) en etanol (25 ml) y THF (25 ml) se sometió a hidrogenación a 50 °C con Pt/C 5% (0,5 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (0,3 ml). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado, proporcionando 0,65 g de intermedio 138.

c) Preparación de N-[[2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]acetil]-2-metil-alanina, etil-éster (intermedio 139)

15 Una mezcla de intermedio 138 (0,0022 mol) e intermedio 85 (0,0022 mol) en acetonitrilo (25 ml) se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: DCM/CH₃OH 100/0, 95/5), a continuación se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,68 g de intermedio 139.

20 d) Preparación de N-[[4-cloro-2-[[6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]fenil]acetil]-2-metil-alanina, etil-éster (intermedio 140)

Una mezcla de intermedio 139 (0,0013 mol) en CH₃OH/NH₃ (7N) (10 ml) y metanol (10 ml) se agitó durante 18 horas a TA y luego se evaporó el disolvente a presión reducida, proporcionando 0,600 g de intermedio 140.

e) Preparación de N-[[4-cloro-2-[[6-[2-[[1,1-dimetiletoxi]carbonil]amino]etoxi]-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]fenil]acetil]-2-metil-alanina, etil-éster (intermedio 141)

25 Una mezcla de intermedio 140 (0,0013 mol) y carbonato de cesio (0,0063 mol) en DMA (20 ml) se agitó durante 45 minutos a TA, a continuación se añadió ácido (2-bromoetil)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (0,0014 mol) y la mezcla se agitó durante 4 horas. Se añadió más ácido (2-bromoetil)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (0,0014 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. El precipitado resultante se separó por filtración y se evaporó el filtrado, proporcionando intermedio 141 (rendimiento cuantitativo, se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

30 f) Preparación de N-[[2-[[6-(2-aminoetoxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]acetil]-2-metil-alanina, etil-éster (intermedio 142)

Una solución de intermedio 141 (0,0013 mol) en TFA (15 ml) y DCM (15 ml) se agitó durante 1 hora a TA y luego se evaporó el disolvente, proporcionando 0,670 g de intermedio 142.

35 g) Preparación de N-[[2-[[6-(2-aminoetoxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]acetil]-2-metil-alanina, (intermedio 143)

40 Una mezcla de intermedio 142 (0,0013 mol) y LiOH · H₂O (0,0039 mol) en etanol (20 ml) y agua (1 ml) se calentó y se agitó durante 1 hora a 40 °C, a continuación más LiOH · H₂O (0,01192 mol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. De nuevo se añadió LiOH · H₂O (0,00477 mol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 40 °C. Finalmente, el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando intermedio 143 (Rendimiento cuantitativo).

Ejemplo A31

a) Preparación de N-[(2-amino-4-clorofenil)metil]-beta-alanina, metil-éster (intermedio 144)

45 Una mezcla de β-Alanina, metil-éster, clorhidrato (0,020 mol), 4-cloro-2-nitrobenzaldehído (0,010 mol) y fluoruro potásico (0,019 mol) en metanol (100 ml) se sometió a hidrogenación a 50 °C durante 24 horas con Pt/C (1 g, suspensión en THF) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (1 ml, 4% en 2-propanol). Después de recoger el H₂ (4 equiv.), la mezcla de reacción se filtró sobre dicalite, a continuación se lavó el residuo del filtro con DCM y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en metanol y se usó como tal en la etapa de reacción siguiente, proporcionando intermedio 144.

50 b) Preparación de N-[(2-amino-4-clorofenil)metil]-N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-beta-alanina, metil-éster (intermedio 145)

Se añadió dicarbonato de *terc*-butilo (0,060 mol) a intermedio 144 (0,020 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, a continuación se añadió NH₃/CH₃OH y la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo seco se filtró sobre gel de sílice con DCM como eluyente. El residuo del filtro se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa, a continuación se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 1,206 g (36 %) de intermedio 145.

c) Preparación de N-[[2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]metil]-N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-beta-alanina, metil-éster (intermedio 146)

Una solución de intermedio 145 (0,0035 mol) en acetonitrilo (40 ml) se calentó hasta 80 °C, a continuación se añadió intermedio 85 (0,0035 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 80 °C. Finalmente, el disolvente se evaporó hasta sequedad, proporcionando intermedio 146 (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

d) Preparación de N-[[4-cloro-2-[(6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil)amino]fenil]metil]-N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-beta-alanina, metil-éster (intermedio 147)

Se añadió NH₃/CH₃OH (7N) (0,035 mol) a una solución de intermedio 146 (0,0035 mol) en metanol (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a TA. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se disolvió en metanol. Se añadió DIPE y el precipitado resultante se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,9125 g. Se podía obtener una segunda tanda añadiendo heptano al filtrado, proporcionando 0,8794 g (total: 93 %) de intermedio 147.

e) Preparación de N-[[4-cloro-2-[[6-[3-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]propoxi]-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]fenil]metil]-N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-beta-alanina, metil-éster (intermedio 148)

Se añadió carbonato de cesio (0,00775 mol) a una solución de intermedio 147 (0,00155 mol) en DMF seco (15 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a TA, a continuación se añadió ácido (3-bromopropil)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (0,00155 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM. Esta solución se filtró lentamente y el residuo del filtro se lavó con DCM, proporcionando intermedio 148 (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

f) Preparación de N-[[2-[[6-(3-aminopropoxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]metil]-beta-alanina, sal clorhidrato (1:1) (intermedio 149)

Se añadió agua (4 ml) a una solución de intermedio 148 (0,00155 mol) en dioxano (10 ml), a continuación se añadió ácido clorhídrico (4 ml, 36-38%) y la mezcla se agitó hasta que cesó la generación de gas. Se añadió más ácido clorhídrico (2 ml, 36-38%) y la mezcla de reacción se agitó en un recipiente cerrado durante 8 horas. Finalmente, el disolvente se evaporó, proporcionando intermedio 149 (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

Ejemplo A32

a) Preparación de 1-[(4-cloro-2-nitrofenil)metil]-(R)prolina, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 150)

Se añadió tetraquis (2-propanolato) titanio (0,010 mol) a una solución de D-prolina, 1,1-dimetiletil-éster, clorhidrato (0,010 mol) y 4-cloro-2-nitrobenzaldehído (0,010 mol) en DCM (30 ml), a continuación la mezcla se agitó durante 1 hora a TA y se añadió NaBH(OAc)₃ (0,011 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a TA y luego se añadió agua. La mezcla se filtró sobre un filtro de vidrio P2 y se lavó con DCM, a continuación se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo 2 veces con DCM. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron, se separaron por filtración y se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 150 (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

b) Preparación de 1-[(2-amino-4-clorofenil)metil]-(R)prolina, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 151)

Una mezcla de intermedio 150 (0,01 mol) en etanol (100 ml) y THF (50 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C 5% (1 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (1 ml: 4% en DIPE). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa, a continuación se recogieron las fracciones de producto y el disolvente orgánico se evaporó. El concentrado obtenido se filtró y luego el residuo del filtro se lavó con agua y se secó en un horno, dando 1,0453 g (34 %) de intermedio 151. El filtro se lavó con DCM y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó entonces y se filtró sobre carbonato potásico, dando 0,0480 g de intermedio 151.

c) Preparación de 1-[[2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]metil]-(R)prolina, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 152)

Se añadió intermedio 85 (0,001 mol) a una solución de intermedio 151 (0,001 mol) en 2-propanol (c.s.) y luego se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas y el disolvente se evaporó. Se añadió más Intermedio 85 (0,0185 g) a la mezcla de reacción preparada anterior, a continuación la mezcla se agitó durante una hora más y se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 152.

d) Preparación de 1-[[4-cloro-2-[(6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil)amino]fenil]metil]-(R)prolina, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 153)

Se añadió NH₃/CH₃OH (10 ml) a intermedio 152 (0,001 mol) y la mezcla de reacción se removió durante 1 hora y luego se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 153 (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

5 e) Preparación de 1-[[4-cloro-2-[[6-(3-cianopropoxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]fenil]metil]-(R)prolina, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 154)

Una mezcla de intermedio 153 (0,0005 mol), 4-bromo-butanonitrilo (0,04 ml) y carbonato de cesio (0,815 g) se agitó durante la noche a TA y luego se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a 50 °C. Se añadió más 4-bromo-butanonitrilo (0,009 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas a TA y durante otros 15 minutos a 50 °C. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM. Esta solución se filtró sobre dicalite y se evaporó el filtrado, proporcionando intermedio 154.

f) Preparación de 1-[[2-[[6-(4-aminobutoxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]metil]-(R)prolina, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 155)

15 Una mezcla de intermedio 154 (0,0005 mol) en CH₃OH/NH₃ (40 ml) se sometió a hidrogenación a 14 °C con níquel Raney (cat. cuant.) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (0,1 ml). Después de recoger el H₂ (2 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado, proporcionando intermedio 155.

g) Preparación de 1-[[2-[[6-(4-aminobutoxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]metil]-(R)prolina ·TFA (1:1) (intermedio 156)

20 Una solución de intermedio 155 (residuo) en TFA/DCM/TIS (90/8/2) (5 ml) se agitó durante 7-8 horas, a continuación se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se secó durante la noche en un horno, proporcionando intermedio 156, aislado como sal trifluoroacetato.

Ejemplo A33

a) Preparación de 1-[[4-cloro-5-fluoro-2-nitrofenil]metil]-(S)prolina, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 157)

25 Una solución de L-Prolina, 1,1-dimetiletil-éster (0,010 mol) y 4-cloro-5-fluoro-2-nitro-benzaldehído (0,010 mol) en DCM (30 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió tetraquis (2-propanolato) titanio (0,010 mol), a continuación la mezcla se agitó durante 1 hora a TA y se añadió NaBH(OAc)₃ (0,011 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a TA y se añadieron más tetraquis (2-propanolato) titanio (0,001 mol) y NaBH(OAc)₃ (0,001 mol). La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a TA. Se añadió agua y la mezcla se filtró. La fase orgánica se separó, se secó, se separó por filtración y se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 157 (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

b) Preparación de 1-[[2-amino-4-cloro-5-fluorofenil]metil]-(S)prolina, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 158)

35 Una mezcla de intermedio 157 (0,009 mol) en EtOAc (150 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C 5% (1 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (1 ml: 4% en DIPE). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa, a continuación se recogieron las fracciones de producto y el disolvente orgánico se evaporó. El precipitado obtenido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó dando 1,1286 g (34 %) de intermedio 158.

c) Preparación de 1-[[2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-cloro-5-fluorofenil]metil]-(S)prolina, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 159)

40 Se añadió intermedio 85 (0,001 mol) a una solución de intermedio 158 (0,001 mol) en 2-propanol (c.s.) y luego se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas y se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 159 (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

d) Preparación de 1-[[4-cloro-5-fluoro-2-[(6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil)amino]fenil]metil]-(S)prolina, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 160)

45 Se añadió NH₃/CH₃OH (10 ml) a intermedio 159 (0,001 mol) y la mezcla de reacción se removió durante 1 hora y luego se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 160 (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

e) Preparación de 1-[[4-cloro-2-[[6-[3-[[1,1-dimetiletoxi]carbonil]amino]propoxi]-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-5-fluorofenil]metil]-(S)prolina, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 161)

50 Una mezcla de intermedio 160 (0,0005 mol), ácido (3-bromopropil)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (0,12326 ml) y carbonato de cesio (0,815 g) se agitó durante la noche a TA y luego se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a 50 °C. Se añadió más ácido (3-bromopropil)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (0,013 g) y la mezcla se agitó

durante 4 horas a TA y durante otros 15 minutos a 50 °C. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM. Esta solución se filtró sobre dicalite y se evaporó el filtrado, proporcionando intermedio 161.

f) Preparación de 1-[[2-[[6-(3-aminopropoxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-cloro-5-fluorofenil]metil]-(S)prolina · sal TFA (intermedio 162)

- 5 Una solución de intermedio 161 (residuo) en TFA/DCM/TIS (90/8/2) (25 ml) se agitó durante la noche, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo obtenido se secó durante la noche en un horno a 80 °C, proporcionando intermedio 162, aislado como sal trifluoroacetato.

Ejemplo A34

a) Preparación de N-[(2-amino-4-clorofenil)metil]-5-hexenamida (intermedio 163)

- 10 Una mezcla de ácido 5-hexenoico (0,0075 mol) y resina PL-DCC (0,015 mol; Polymer Laboratories: 3417) en DCM (100 ml) se agitó durante 15 minutos a TA, a continuación se añadió 2-amino-4-cloro-bencenometanamina (0,01125 mol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. Después de la adición de metilisocianato poliestireno 0,01125 mol; Novabiochem: 01-64-0169), la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas, se filtró y luego se evaporó el disolvente, proporcionando 1,43 g (76 %) de intermedio 163.

- 15 b) Preparación de N-[[4-cloro-2-[(6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil)amino]fenil]metil]-5-hexenamida (intermedio 164)

Una solución de intermedio 163 (0,0057 mol) e intermedio 85 (0,0052 mol) en 2-propanol (20 ml) se agitó durante 5 horas a 60 °C y luego se enfrió la mezcla. Se añadió NH₃ 7N en metanol (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a TA. Finalmente, el disolvente se evaporó proporcionando 1,5 g de intermedio 164.

- 20 c) Preparación de N-[[4-cloro-2-[[7-metoxi-6-(4-pentenilo)xi]-4-quinazolinil]amino]fenil]metil]-5-hexenamida (intermedio 165)

- 25 Una mezcla de intermedio 164 (0,0018 mol) y carbonato de cesio (0,0090 mol) en DMF (20 ml) se agitó durante 15 minutos, a continuación se añadió 5-bromo-1-penteno (0,0021 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se añadieron agua y DCM y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico y con salmuera, a continuación se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,694 g) se purificó entonces por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,270 g de intermedio 165.

Ejemplo A35

a) Preparación de ácido [1-[[[4-cloro-2-nitrofenil]metil]amino]carbonil]-3-butenil]-(S)carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 166)

- 30 Se añadió lentamente 1-bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazolío, hexafluorofosfato(1-), 3-óxido (0,0056 mol) a una solución de ácido 2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-4-pentenoico (0,0046 mol), 4-cloro-2-nitro-bencenometanamina (0,0056 mol), 1-hidroxi-1H-benzotriazol (0,0056 mol) y DIPEA (0,93 ml) en DMF (25 ml) y luego se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a TA. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y luego se lavó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico (50 ml), con agua (50 ml), con una solución acuosa de NaHCO₃ (50 ml) y con salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó el disolvente, proporcionando 2,00 g (100 %) de intermedio 166.

b) Preparación de ácido [1-[[[(2-amino-4-clorofenil)metil]amino]carbonil]-3-butenil]-(S)carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 167)

- 40 Una mezcla de intermedio 166 (0,003 mol) y cloruro de estaño(II) dihidrato (0,015 mol) en etanol (50 ml) se agitó durante 90 minutos a 60 °C, a continuación la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo 3 veces con tolueno. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó (vacío), proporcionando intermedio 167.

c) Preparación de ácido [1-[[[4-cloro-2-[(6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil)amino]fenil]metil]amino]carbonil]-3-butenil]-(S)carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 168)

- 45 Una solución de intermedio 167 (0,003 mol) e intermedio 85 (0,0025 mol) en 2-propanol (150 ml) se agitó durante la noche a 55 °C y luego se enfrió la mezcla. Se añadió NH₃ 7N en metanol (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a TA. Finalmente, el disolvente se evaporó, proporcionando 2,17 g de intermedio 168.

d) Preparación de ácido [1-[[[4-cloro-2-[[7-metoxi-6-(4-pentenilo)xi]-4-quinazolinil]amino]fenil]metil]amino]carbonil]-3-butenil]-(S)carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 169)

- 50 Una solución de intermedio 168 (0,0015 mol) y carbonato de cesio (0,0075 mol) en DMF (30 ml) se agitó durante 15 min. a TA, a continuación se añadió 5-bromo-1-penteno (0,0018 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24

horas a TA. Se añadieron agua y DCM y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una solución al 10% de ácido cítrico y con salmuera, a continuación se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 169.

Ejemplo A36

- 5 a) Preparación de 5-[2-(2-amino-4-clorofenil)etoxi]-1-pentanol, acetato (éster) (intermedio 170)

Reacción (I): Una mezcla de 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-piridina (0,012 mol) y 4-cloro-2-nitro-bencenoetanol (0,01 mol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se agitó bajo N_2 y a 0 °C, a continuación se añadió gota a gota a 0 °C una mezcla de anhídrido triflico (0,011 mol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a TA, dando la Mezcla (I). Reacción (II): Una solución de 1,5-pentanodiol, monoacetato (0,011 mol) en 1,2-dicloro- etano (10 ml) se añadió gota a gota a la Mezcla (I) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 65 °C. Después de enfriar, se añadió agua y la mezcla se repartió entre etanol/DCM. La fase orgánica se separó, se secó, se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: DCM/ CH_3OH 100/0, 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, dando la Mezcla (II). Una mezcla de Mezcla (II) (0,0133 mol) en THF (50 ml) se sometió a hidrogenación 2 veces a 50 °C con Pt/C (1 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (1 ml). Después de recoger el H_2 (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo obtenido se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: Hexano/EtOAc 80/20, 70/30). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 1,5 g de intermedio 170.

- 20 b) Preparación de 4-[[2-[2-[[5-(acetiloxi)pentil]oxi]etil]-5-clorofenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, acetato (éster) (intermedio 171)

Una mezcla de intermedio 170 (0,005 mol) e intermedio 85 (0,005 mol) en dioxano (20 ml) se hizo reaccionar durante 16 horas a 80 °C y luego se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 171.

- c) Preparación de 4-[[5-cloro-2-[2-[(5-hidroxi)pentil]oxi]etil]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol (intermedio 172)

- 25 Una mezcla de intermedio 17 (residuo) y carbonato potásico (5 g) en agua (50 ml) y metanol (50 ml) se agitó durante la noche a TA, a continuación se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó 2 veces con agua, a continuación se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. Se añadió tolueno y el disolvente se evaporó de nuevo, proporcionando 2 g de intermedio 172.

Ejemplo A37

- a) Preparación de ácido [3-(4-cloro-2-nitrofenil)-2-propinil]-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 173)

- 30 Una mezcla de 1-bromo-4-cloro-2-nitrobenzoceno (0,15 mol), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (0,0075 mol) y yoduro de cobre (I) (0,0075 mol) en trietilamina (300 ml) se agitó a 50 °C y se añadió en porciones ácido 2-propinil- carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (0,375 mol) en porciones, a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 50 °C y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó, se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna (eluyente: Hexano/EtOAc 80/20). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido (31,8 g) se agitó en hexano y luego se separó el precipitado resultante por filtración y se secó, proporcionando 31,5 g (67,6 %) de intermedio 173.

- b) Preparación de ácido [3-(2-amino-4-clorofenil)propil]-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 174)

- 40 Una mezcla de intermedio 173 (0,04 mol) en THF (200 ml) se sometió a hidrogenación a 50 °C durante con Pt/C (3 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (1 ml) (mientras, el catalizador se cargó 2 veces). Después de recoger el H_2 (6 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado, proporcionando (66 %) de intermedio 174.

- c) Preparación de ácido [3-[2-[[6-(acetiloxi)-7-metoxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]propil]-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 175)

- 45 Una mezcla de intermedio 174 (0,04 mol) e intermedio 85 (0,035 mol) en acetonitrilo (100 ml) se hizo reaccionar durante 3 horas a 75 °C y luego la mezcla de reacción se enfrió. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó, proporcionando 12,2 g (69,6 %) de intermedio 175.

- d) Preparación de ácido 4-[[4-[[5-cloro-2-[3-[[1,1-dimetiletoxi]carbonil]amino]propil]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinil]oxi]-butanoico, etil-éster (intermedio 176)

- 50 Una mezcla de intermedio 175 (0,00020 mol) y carbonato potásico (0,00072 mol) en agua (1 ml) y metanol (1 ml) se agitó durante 16 horas a TA y luego se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en agua, a continuación la mezcla se neutralizó con NaOAc y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó, se separó por filtración y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,850 g de intermedio 176.

e) Preparación de ácido 4-[[4-[[2-(3-aminopropil)-5-clorofenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinil]oxi]-butanoico, (intermedio 177)

Una mezcla de intermedio 176 (0,00035 mol) en THF (10 ml) / HCl 36% (2 ml) / agua (3 ml) se hizo reaccionar durante 16 horas a TA y luego se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se agitó en acetonitrilo, a continuación el precipitado resultante se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,200 g de intermedio 177.

Ejemplo A38

a) Preparación de ácido [3-[4-cloro-2-[(6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil)amino]fenil]propil]-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 178)

Una mezcla de sal clorhidrato de intermedio 175 (0,056 mol) y carbonato potásico (25 g) en agua (250 ml) y metanol (200 ml) se agitó durante 6 horas a TA y luego se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en una pequeña cantidad de agua, a continuación se añadió NaOAc (25 g) y la mezcla se extrajo con DCM/CH₃OH. La fase orgánica se separó, se secó, se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se agitó en DIPE y después de filtración se secó el residuo del filtro, proporcionando 23,5 g (91,5 %) de intermedio 178.

b) Preparación de 4-[[2-(3-aminopropil)-5-clorofenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinol, HCl (1:1) (intermedio 179)

Una mezcla de intermedio 178 (0,015 mol) en metanol (50 ml) y HCl/2-propanol (10 ml) se agitó durante 16 horas a TA y luego se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se agitó en DIPE y después de filtración se secó el residuo del filtro, proporcionando 6,1 g (94,6 %) de intermedio 179, aislado como la sal clorhidrato.

c) Preparación de N-[3-[4-cloro-2-[(6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil)amino]fenil]propil]-2-[(2-hidroxietil)amino]-acetamida, (intermedio 180)

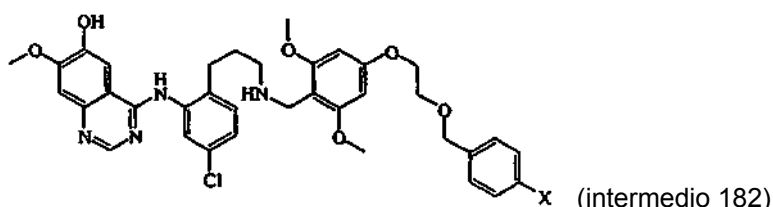
Se agitaron intermedio 179 (0,02 mol), DMF (100 ml) y DIPEA (0,1 mol) a 0-10 °C, a continuación se añadió gota a gota una mezcla de cloruro de bromoacetilo (0,05 mol) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a TA, dando Mezcla (I). Se añadió gota a gota a la Mezcla (I) una mezcla de 2-amino-etanol (0,2 mol) en DMF (20 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 horas a 60 °C. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 10,7 g de intermedio 180.

d) Preparación de ácido [2-[[3-[4-cloro-2-[(6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil)amino]fenil]propil]amino]-2-oxoetil](2-hidroxietil)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 181)

Una mezcla de intermedio 180 (0,0043 mol) en DCM (50 ml) y THF (50 ml) se agitó y se añadió ácido dicarbónico bis(1,1-dimetiletil)-éster (0,0046 mol), a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en una pequeña cantidad de agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se suspendió en metanol y luego se añadió CH₃OH/NH₃. La mezcla se agitó durante 2 horas y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó en un filtro de vidrio (eluyente: DCM/CH₃OH 90/10). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,500 g de intermedio 181.

35 Ejemplo A39

Preparación de



Una mezcla de intermedio 179 (0,016 mol) en DMF (80 ml) se agitó y DIPEA (0,040 mol) se añadió, dando Solución (*). Se agitó en DCM (120 ml) 2-(3,5-dimetoxi-4-formilfenoxi)etoximetilpoliestireno (0,00528 mol, Novabiochem: 01-64-0261) previamente lavado con DCM, a continuación se añadió tetraquis (2-propanolato) titanio (0,016 mol) y se agitó la mezcla. Se añadió Solución (*) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Después de la adición de NaBH(OAc)₃ (0,016 mol), la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se separó por filtración. El residuo del filtro se lavó 2 veces con DCM (100 ml)/THF (100 ml), 3 veces, sucesivamente, con DCM (200 ml) y metanol (200 ml) y finalmente 3 veces con DCM (200 ml). El residuo lavado se secó durante 16 horas a 50 °C y se recogió el producto deseado, proporcionando 9,46 g (77 %) de intermedio 182.

Ejemplo A40

a) Preparación de *N*-[(2-amino-4-clorofenil)metil]-*N*-metil-1,3-dioxolano-2-metanamina (intermedio 183)

Una solución de *N*-metil-1,3-dioxolano-2-metanamina (0,020 mol) y 4-cloro-2-nitro-benzaldehído (0,010 mol) en metanol (200 ml) se sometió a hidrogenación a 50 °C durante el fin de semana con Pt/C (cat. quant., suspensión en EtOAc) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (c.s., 4 % en THF). Después de recoger el H₂ (4 equiv.), la mezcla de reacción se filtró sobre dicalite y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el componente orgánico del eluyente. El precipitado se separó por filtración, dando 0,7879 g (31 %) de intermedio 183.

b) Preparación de 4-[[5-cloro-2-[[[(1,3-dioxolan-2-ilmetil)metilamino]metil]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolínol, acetato (éster) (intermedio 184)

Una solución de intermedio 85 (0,00156 mol) e intermedio 183 (0,00156 mol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó durante 3 horas a 80 °C y luego se dejó enfriar durante la noche la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante otra hora a 80 °C y luego se añadieron 3 gotas de ácido acético glacial. La mezcla resultante se agitó a 80 °C y de nuevo se añadió ácido acético glacial (1 ml). Después de agitar durante la noche a 80 °C, la mezcla se enfrió hasta TA y el precipitado obtenido se separó por filtración. El filtrado se evaporó y el residuo se secó en un horno, proporcionando intermedio 184 (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

c) Preparación de 4-[[5-cloro-2-[[[(1,3-dioxolan-2-ilmetil)metilamino]metil]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolínol (intermedio 185)

Una solución de intermedio 184 (0,00156 mol) en NH₃/CH₃OH (c.s.) se agitó durante 1 hora a TA y luego se filtró la mezcla de reacción dando residuo de filtro y filtrado. El filtrado se trituró con acetonitrilo y luego se recogió el producto deseado, proporcionando 0,1350 g de intermedio 185.

d) Preparación de ácido [3-[[4-[[5-cloro-2-[[[(1,3-dioxolan-2-ilmetil)metilamino]metil]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolínol]oxi]propil]-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 186)

Se añadió carbonato de cesio (0,00464 mol) a una solución de intermedio 185 (0,00093 mol) en DMF (9 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a TA. Se añadió ácido (3-bromopropil)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (0,00093 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM. Esta solución se filtró sobre dicalite y se evaporó el filtrado hasta sequedad, proporcionando intermedio 186 (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente).

Ejemplo A41

a) Preparación de 4-cloro-*N*-metil-2-nitro-*N*-2-propenil-bencenometanamina (intermedio 187)

Una solución de 4-cloro-2-nitrobenzaldehído (0,010 mol) y *N*-metil-2-propen-1-amina (0,010 mol) en DCM (c.s.) se agitó durante 15 horas a TA, se añadió a continuación NaBH(OAc)₃ (0,011 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a TA. Se añadió más NaBH(OAc)₃ (0,002 mol) y la mezcla se filtró sobre gel de sílice (eluyente: DCM). La segunda fracción se volvió a purificar por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se combinó con la primera fracción previamente obtenida y luego se evaporó el disolvente, proporcionando 2,0689 g (86 %) de intermedio 187.

b) Preparación de 2-amino-4-cloro-*N*-metil-*N*-2-propenil-bencenometanamina (intermedio 188)

Se añadió cloruro de estaño (II) dihidratado (0,043 mol) a una solución de intermedio 187 (0,0086 mol) en etanol (40 ml) y después de agitar se calentó la mezcla de reacción durante 90 minutos a 50 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃, seguido por adición de DCM, a continuación se separaron las fases y se filtró la fase orgánica separada. La fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM y se filtró de nuevo la fase orgánica separada. Se lavó el residuo del filtro se lavó 3 veces con DCM y se separó la fase orgánica del filtrado, a continuación se secó, se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 1,3772 g (76 %) de intermedio 188.

c) Preparación de 4-[[5-cloro-2-[(metil-2-propenilamino)metil]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolínol, acetato (éster) (intermedio 189)

Se añadió intermedio 85 (0,0016 mol) a una solución de intermedio 188 (0,0016 mol) en 2-propanol (20 ml), a continuación se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a 80 °C y se recogió el producto deseado, proporcionando intermedio 189.

d) Preparación de 4-[[5-cloro-2-[(metil-2-propenilamino)metil]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolínol (intermedio 190)

Una solución de intermedio 189 (0,0016 mol) en NH₃/CH₃OH (10 ml) se removió durante 1 hora y luego se evaporó el disolvente hasta sequedad, proporcionando intermedio 190.

e) Preparación de 6-(3-buteniloxi)-*N*-(5-cloro-2-[(metil-2-propenilamino)metil]fenil]-7-metoxi-4-quinazolinamina, (intermedio 191)

Una mezcla de intermedio 190 (0,00042 mol), 4-bromo-1-buteno (0,0005 mol) y carbonato de cesio (c.s.) en DMF (c.s.) se agitó durante la noche a TA y luego se evaporó el disolvente. El residuo seco se disolvió en DCM y la solución obtenida se filtró sobre dicalite, a continuación se recogió el producto deseado, proporcionando intermedio 191.

5 Ejemplo A42

a) Preparación de 2-[2-(4-cloro-2-nitrofenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona, (intermedio 192)

Una mezcla de 4-cloro-1-(2-cloroetil)-2-nitro-benceno (0,37 mol) y 1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona, sal potásica (0,55 mol) en DMF (1000 ml) se hizo reaccionar durante 2 horas a 90 °C, a continuación la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en hielo-agua. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a TA y el precipitado se separó por filtración. El residuo del filtro se disolvió en DCM con MgSO₄ y después de filtrar se evaporó el filtrado. Rendimiento: 118 g (96 %)

10 de intermedio 192.

b) Preparación de 4-cloro-2-nitro-bencenoetanamina (intermedio 193)

Se añadió hidrazina monohidrato (2,0 mol) lentamente gota a gota a una mezcla de intermedio 192 (0,37 mol) en metanol (1000 ml) y luego la mezcla de reacción se hizo reaccionar durante 6 horas a 55 °C. Después de filtrar, el filtrado se evaporó y se añadió agua al residuo obtenido. La mezcla se extrajo 3 veces con tolueno, a continuación la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 61,5 g de intermedio 193.

15

c) Preparación de 2-amino-4-cloro-bencenoetanamina (intermedio 194)

Una mezcla de intermedio 193 (0,225 mol) en THF (500 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C 5% (5 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (5 ml). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo obtenido se disolvió en tolueno y una solución de HCl 1N (600 ml), a continuación esta solución se agitó durante 1 hora a 60 °C y después de enfriar se añadió hidróxido sódico hasta pH: 9. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo 2 veces con tolueno. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron (MgSO₄), se separaron por filtración y se evaporó el disolvente, proporcionando 30 g de intermedio 194.

20

d) Preparación de ácido [2-[[2-(2-amino-4-clorofenil)etil]amino]-1-metil-2-oxoetil]-(S)carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 195)

Una mezcla de *N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-L-alanina (0,0015 mol) y resina PL-DCC (0,0030 mol; Polymer Laboratories, n° catálogo 3417) en DCM (20 ml) se agitó durante 30 min a TA. Se añadió una mezcla de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-benzotriazolío, hexafluorofosfato(1-), 3-óxido (0,0015 mol) en una pequeña cantidad de DMF (5 ml). Se añadió una mezcla de intermedio 194 (0,00225 mol) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, a continuación se añadió metilisocianato poliestireno (0,00225 mol; NovaBiochem, N° 01-64-0169) [y además se añadió, bicarbonato de (poli-estirilmetil)trimetilamonio (0,00450 mol; NovaBiochem, N° 01-64-0419)]. Después de 15 horas, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 195.

30

e) Preparación de ácido [2-[[2-[4-cloro-2-[(6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil)amino]fenil]etil]amino]-1-metil-2-oxoetil]-(S)carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 196)

Una solución de intermedio 195 (0,00110 mol) e intermedio 85 (0,00100 mol) en 2-propanol (20 ml) se agitó durante 5 horas a 50 °C, a continuación la mezcla se enfrió y se añadió NH₃ 7N en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a TA y se evaporó el disolvente, proporcionando el intermedio 196.

40

f) Preparación de ácido [[4-[[2-[2-[(2-amino-1-oxopropil)amino]etil]-5-clorofenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinil]oxi]-(S)acético · HCl (1:1) (intermedio 197)

Etapa I "alquilación con cloroacetato": Una solución de intermedio 196 (0,001 mol), ácido cloroacético, metil-éster (0,002 mol) y carbonato potásico (0,003 mol) en acetonitrilo seco (20 ml) se agitó durante 3 horas a 75 °C, a continuación se añadieron agua (2 ml) y DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a TA. La mezcla se filtró a través de cartuchos de Isolute HM-N, seguido por elución con DCM y luego se evaporó el disolvente, dando Residuo (I). Etapa II "desprotección": Se agitó durante 24 horas a 60 °C una solución de Residuo (I) en HCl concentrado (2,5 ml), agua (2,5 ml) y dioxano (5,0 ml) y luego se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 197 aislado como sal clorhidrato (1:1).

45

Ejemplo A43

a) Preparación de ácido [4-[[4-cloro-2-nitrofenil]metil]amino]-4-oxobutil]-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 198)

50

N'-(etilcarbonimidoil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (0,0049 mol) se añadió en porciones a una mezcla de ácido 4-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-butanoico (0,0049 mol), 4-cloro-2-nitro-bencenometanamina (0,0041 mol) y DIPEA

(0,0049 mol) en DMF (30 ml) a TA y luego se agitó la mezcla de reacción 3 horas a TA. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, con agua, con una solución acuosa de NaHCO₃ y luego con salmuera. La fase orgánica se separó, se secó, se separó por filtración y se evaporó el disolvente, proporcionando 1,225 g de intermedio 198.

- 5 b) Preparación de ácido [4-[[[2-amino-4-clorofenil]metil]amino]-4-oxobutil]-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 199)

Una mezcla de intermedio 198 (0,003 mol) en THF (25 ml) y metanol (25 ml) se sometió a hidrogenación a 50 °C con Pt/C 5% (0,5 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (0,5 ml). Después de recoger el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado, proporcionando intermedio 199.

- 10 c) Preparación de ácido [4-[[[4-cloro-2-[(6-hidroxi-7-metoxi-4-quinazolinil)amino]fenil]metil]amino]-4-oxobutil]-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (intermedio 200)

Una solución de intermedio 199 (0,0033 mol) e intermedio 85 (0,00275 mol) en 2-propanol (100 ml) se agitó durante 3 horas a 50 °C y después de enfriar se añadió NH₃ 7N en metanol (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y luego se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 200.

- 15 d) Preparación de ácido, [[4-[[5-cloro-2-[[[4-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-1-oxobutil]amino]metil]fenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinil]oxi]-acético, metil-éster (intermedio 201)

Una mezcla de intermedio 200 (0,001 mol), carbonato potásico (0,003 mol) y cloro-ácido acético, metil-éster (0,003 mol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó durante 3 horas a 75 °C, a continuación la mezcla de reacción se filtró sobre gel de sílice y el residuo del filtro se lavó con 2-propanona. Finalmente, el filtrado se evaporó durante la noche a vacío, proporcionando intermedio 201.

- 20 e) Preparación de ácido [[4-[[2-[[[4-amino-1-oxobutil]amino]metil]-5-clorofenil]amino]-7-metoxi-6-quinazolinil]oxi]-acético (intermedio 202)

Una solución de intermedio 201 (0,001 mol) en HCl concentrado (3 ml), THF (6 ml) y agua (3 ml) se agitó durante 24 horas a 60 °C y luego se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 202.

25 B. Preparación de los compuestos

Ejemplo B1

Preparación de 10,11,12,13-tetrahidro-20-metoxi-15-metil-4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclo-pentadecin-8(9*H*)-ona (compuesto 1). Una solución de intermedio 5 (0,00008 mol), N¹-(etilcarbonimidóil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (0,00024 mol) y DMC (5 ml) se agitó a TA y luego se añadió N²-(etilcarbonimidóil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina, monoclóhidrato (0,00008 mol). La mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a TA. Se completó la reacción y la mezcla se lavó 2 veces con H₂O. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución sobre RP-18 (Fase normal). Las fracciones de producto se recogieron, el disolvente se evaporó y el residuo se secó (vacío) a 65 °C, proporcionando 0,009 g de compuesto 1.

35 Ejemplo B2

Preparación de 15-cloro-8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclo-pentadecina (compuesto 2)

Una solución de intermedio 9 (0,0024 mol) y trifenilfosfina (0,0036 mol) en THF, seco (100 ml) se agitó a TA y luego se añadió gota a gota una solución de diazenodicarboxilato de bis(1-metiletilo) (0,0036 mol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas y se añadió más diazenodicarboxilato de bis(1-metiletilo) (0,35 ml) en THF (10 ml). La mezcla se agitó durante la noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH/FCF 90/5/5). Las fracciones de producto se recogieron y se purificó de nuevo por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y concentraron. El concentrado acuoso se filtró, y el sólido retenido se lavó y se secó (vacío) a 65 °C, proporcionando 0,065 g de compuesto 2, punto de fusión 255,5-260,2 °C.

Ejemplo B3

Preparación de 17-cloro-8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclo-pentadecina (compuesto 3)

Una solución de intermedio 13 (0,0012 mol) y tributilfosfina (0,0018 mol) en THF (seco) (50 ml) se agitó bajo condiciones de N₂ a TA y luego se añadió gota a gota una mezcla de 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,0018 mol) en THF (seco) (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se añadió más tributilfosfina (0,30 ml). La mezcla se agitó durante otras 4 horas y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía líquida de

alta resolución de fase inversa y las fracciones de producto se recogieron y concentraron, el concentrado acuoso se filtró, y el sólido retenido se lavó y se secó (vacío) a 65 °C, proporcionando 0,040 g de compuesto 3, punto de fusión 241,5-242,7 °C.

Ejemplo B4

- 5 Preparación de 16-cloro-9,10,11,12-tetrahidro-19-metoxi-4,6-etanodiilideno-8*H*,18*H*-pirimido[4,5-*b*][6,12,1]benzodioxazacicotetradecina, (compuesto 4)

Una solución de intermedio 17 (0,001 mol) y tributilfosfina (0,0012 mol) en THF (40 ml) se agitó a TA bajo N₂ y luego se añadió gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,0012 mol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y luego se añadieron más tributilfosfina (1 ml) y 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (1 g).
10 La mezcla resultante se agitó durante la noche y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente orgánico se evaporó. El precipitado resultante se filtró, se lavó y se secó (vacío) a 65 °C, proporcionando 0,065 g de compuesto 4, punto de fusión 213,5-221,2 °C.

Ejemplo B5

- 15 Preparación de 8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclo-pentadecina (compuesto 5)

Una solución de intermedio 21 (0,0013 mol) y tributilfosfina (0,002 mol) en THF (50 ml) se agitó a TA y luego se añadió una solución de 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,002 mol) en THF (5 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas y se completó la reacción. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por
20 cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente orgánico. El concentrado acuoso se filtró y el sólido retenido se lavó y se secó (vacío) a 65 °C, proporcionando 0,100 g de compuesto 5, punto de fusión 243,3-251,2 °C.

Ejemplo B6

- 25 Preparación de 17-bromo-8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclo-pentadecina, (compuesto 6)

Una solución de intermedio 25 (0,00079 mol) y tributilfosfina (0,00316 mol) en THF, seco (50 ml) se agitó a TA bajo atmósfera de N₂, a continuación se añadió una solución de 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,00316 mol) en THF, seco (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a TA bajo atmósfera de N₂. El disolvente se evaporó, el residuo se agitó en DIPE y la mezcla se filtró. El filtrado y el residuo se reunieron y se purificaron por
30 cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y concentraron, proporcionando 0,180 g (51 %) de compuesto 6, punto de fusión 228,6-234,8 °C.

Ejemplo B7

Preparación de 18-cloro-9,10,11,12,13,14-hexahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilideno-8*H*,20*H*-pirimido[4,5-*b*][6,14,1]benzo-dioxazaciclohexadecina, (compuesto 7)

- 35 Se añadieron a TA tributilfosfina (0,0017 mol) y 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,0017 mol) a una solución de intermedio 29 (0,0012 mol) en THF (80 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se agitó en DIPE/CH₃CN en ebullición (20 ml/5 ml). Esta mezcla se filtró, el sólido retenido se lavó con CH₃CN y se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente orgánico se evaporó. El concentrado acuoso se filtró, y el sólido
40 retenido se lavó y se secó (vacío) a 65 °C, proporcionando 0,145 g (30%) de compuesto 7, punto de fusión 240,6-243,7 °C.

Ejemplo B8

Preparación de 19-cloro-8,9,10,11,12,13,14,15-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilideno-21*H*-pirimido[4,5-*b*][6,15,1]-benzodioxazacicloheptadecina, (compuesto 8)

- 45 Una solución de intermedio 33 (0,0045 mol) en THF (200 ml) se agitó a TA y se añadieron tributilfosfina (0,0047 mol), y luego 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,0047 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y el disolvente se evaporó hasta 2/3 del volumen inicial. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con una pequeña cantidad de THF. El filtrado se concentró y este residuo se suspendió en H₂O y se agitó. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se trató con 2-propanol en ebullición. La mezcla se enfrió y se filtró, el
50 sólido retenido se lavó con 2-propanol y DIPE y se secó (vacío) a 60 °C, proporcionando 1,4 g (74%) de compuesto 8, punto de fusión 147,7-151,1 °C.

Ejemplo B9

Preparación de 20-cloro-9,10,11,12,13,14,15,16-octahidro-23-metoxi-4,6-etanodiilideno-8*H*,22*H*-pirimido[4,5-*b*][6,16,1]benzo-dioxaazaciclooctadecina, (compuesto 9)

5 Una solución de intermedio 37 (0,0022 mol) en THF (100 ml) se agitó a TA y se añadió tributilfosfina (0,0023 mol), y luego 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,0023 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y el disolvente se evaporó hasta 2/3 del volumen inicial. El precipitado se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de THF. El filtrado se concentró y el residuo se agitó en H₂O. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se trató con 2-propanol en ebullición. La mezcla se enfrió y se filtró, a continuación el sólido retenido se lavó con 2-propanol y con DIPE y se secó (vacío) a 60 °C), proporcionando 0,6 g (63 %) de compuesto 9, punto de fusión
10 177,4-183,3 °C.

Ejemplo B10

a) Preparación de ácido 8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclo-pentadecin-17-carboxílico, metil-éster (compuesto 10)

15 Una mezcla de compuesto 6 (0,0005 mol), Pd(OAc)₂ (0,022 g), 1,3-propanodiilbis[difenil-fosfina] (0,088 g) y acetato potásico (0,100 g) en metanol (c.s.; seco) se hizo reaccionar bajo CO-gas (30 atm) durante 16 horas a 125 °C. El disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en agua y esta mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica separada se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC sobre X-Terra ((gradiente de elución con eluyente: CH₃CN/CH₃OH/NH₄OAc). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en agua, se basificó con K₂CO₃, a continuación se extrajo con DCM. La fase orgánica
20 separada se secó, se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando 0,057 g de compuesto 10.

b) Preparación de ácido 8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclo-pentadecin-17-carboxílico (compuesto 11)

25 Una mezcla de compuesto 10 (0,0002 mol) en THF (3 ml), metanol (3 ml), NaOH 1N (1 ml) y H₂O (2 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. El disolvente se evaporó. Se añadió agua (2 ml). Se añadió HCl (1 N, 1 ml) y la mezcla se agitó un momento. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, a continuación se separó de nuevo por filtración y se agitó en THF, a continuación se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,036 g de compuesto 11.

Ejemplo B11

30 Preparación de 1-[(8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metoxi-4,6-etano-diilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benodioxazaciclopentadecin-17-il)carbonil]-pirrolidina (compuesto 12)

35 Una mezcla de compuesto 6 (0,0004 mol), Pd(OAc)₂ (0,011 g), 1,3-propanodiilbis[difenil-fosfina] (0,044 g) y pirrolidina (0,100 g) en THF (c.s., seco) se hizo reaccionar bajo CO-gas (30 atm) durante 16 horas a 125 °C. El disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en agua y esta mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica separada se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC sobre X-Terra ((gradiente de elución con eluyente: CH₃CN/CH₃O/NH₄OAc). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en agua, basificó con K₂CO₃, a continuación se extrajo con DCM. La fase orgánica separada se secó, se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando 0,051 g de compuesto 12.

Ejemplo B12

40 Preparación de 8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclopentadecin-17-carbonitrilo, (compuesto 13)

45 Una mezcla de compuesto 6 (0,0002 mol), tris[μ[(1,2-η:4,5-η)-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]di-paladio, (0,011 g), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (0,013 g), Zn (0,005 g) y Zn(CN)₂ (0,045 g) en (2-oxo-1-pirrolidinil)-metilo (2 ml) se hizo reaccionar en un reactor de microondas durante 30 min a 150 °C. Se añadió agua (4 ml) y esta mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x), se secaron, se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa sobre X-Terra (gradiente de elución con eluyente: CH₃CN/CH₃OH/NH₄OAc). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en agua, a continuación se basificó con K₂CO₃. Esta mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica separada se secó, se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando 0,063 g (81%) de compuesto 13.

Ejemplo B13

50 Preparación de 4-[(8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metoxi-4,6-etano-diilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclopentadecin-17-il)carbonil]-morfolina (compuesto 14)

Una mezcla de compuesto 6 (0,0002 mol), Pd(OAc)₂ (0,022 g), 1,3-propanodiilbis[difenil-fosfina] (0,088 g) y morfolina (0,200 g) en THF (c.s., seco) se hizo reaccionar bajo CO-gas (30 atm) durante 24 horas a 125 °C. El disolvente se

evaporó. El residuo se suspendió en agua y esta mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica separada se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC sobre X-Terra (gradiente de elución con eluyente: CH₃CN/CH₃OH/NH₄OAc). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en agua, se basificó con K₂CO₃, a continuación se extrajo con DCM. La fase orgánica separada se secó, se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando 0,005 g de compuesto 14.

Ejemplo B14

a) Preparación de 17-bromo-8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-(fenilmetoxi)-4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclo-pentadecina (compuesto 15)

Una solución de intermedio 47 (0,0026 mol) en THF (140 ml) se agitó a TA, se añadió tributilfosfina (0,0035 mol) y luego ADDP (0,0035 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas y se añadieron más ADDP (0,0035 mol) y tributilfosfina (0,0035 mol). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas. El precipitado formado se separó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (100 ml) con tamices moleculares. Se añadieron más ADDP (0,0035 mol) y tributilfosfina (0,0035 mol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El precipitado resultante se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se filtró sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,600 g de compuesto 15.

b) Preparación de 17-bromo-8,9,10,11,12,13-hexahidro-4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclo-pentadecin-20-ol (compuesto 16)

Una solución de compuesto 15 (0,0006 mol) y (metiltio)-benceno (0,006 mol) en ácido trifluoroacético (6 ml) se agitó durante 3 días a TA y luego se evaporó el disolvente. El residuo se inactivó con H₂O y la fase acuosa se extrajo con DCM. El precipitado entre las dos fases se separó por filtración, se lavó y se secó (vacío) a 60 °C, proporcionando compuesto 16.

Ejemplo B15

Preparación de ácido 17-bromo-8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclo-pentadecin-acético (compuesto 17).

Una mezcla de compuesto 16 (0,000065 mol) y K₂CO₃ (0,00013 mol) en DMA (2 ml) se agitó a 60 °C durante 30 minutos, a continuación se añadió 4-(3-cloro-propil)-morfolina (0,000065 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 día a 60 °C. Se añadió más 4-(3-cloropropil)-morfolina (0,000065 mol) y la mezcla se agitó durante 1 día. Después de consumirse el material de partida, la mezcla se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente orgánico se evaporó. El concentrado acuoso se extrajo con DCM/CH₃OH (98/2) y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, luego se evaporó el disolvente, proporcionando 0,004 g de compuesto 17.

Ejemplo B16

a) Preparación de 17-bromo-8,9,10,11,12,13-hexahidro-4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclo-pentadecina (compuesto 18)

Una solución de intermedio 49 (0,0012 mol) en THF (50 ml) se agitó a TA bajo N₂ y se añadió tributilfosfina (0,0017 mol), a continuación se añadió 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,0017 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó hasta 1/3 del volumen inicial y el precipitado formado se separó por filtración y se lavó a continuación. El filtrado se evaporó y el residuo se inactivó con H₂O. La mezcla se acidificó con HCl (1N) y se extrajo con DCM/CH₃OH (99/1). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: DCM/CH₃OH 99/1). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en 2-propanol en ebullición, a continuación el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con 2-propanol y con DIPE y se secó (vacío) a 60 °C, proporcionando 0,111 g de compuesto 18.

Ejemplo B17

a) Preparación de ácido 17-bromo-9,10,11,12,14,19-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,12]benzoxadiazaciclo-pentadecin-13(8*H*)-carboxílico, 1,1-dimetiletil-éster (compuesto 19)

Una solución de intermedio 55 (0,0021 mol) en THF (seco) (120 ml) se agitó a TA y se añadió tributilfosfina (0,0032 mol), a continuación se añadió 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina, (0,0032 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. El disolvente se evaporó hasta 1/3 del volumen inicial. El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó. El filtrado se evaporó y se usó como tal en la etapa de reacción siguiente. Se purificó una parte del residuo (0,200 g) por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente orgánico se evaporó. El concentrado acuoso se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se separó por filtración, a continuación el disolvente se evaporó, proporcionando 0,005 g de

compuesto 19.

b) Preparación de 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,12]benzoxadiazaciclo-pentadecina (compuesto 20)

5 Una solución de compuesto 19 (0,00092 mol) en mono(trifluoroacetato) (20 ml) se agitó durante 1 hora a TA, a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida y se evaporó junto con tolueno. El residuo se agitó en 2-propanol en ebullición, a continuación el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó y se secó. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente orgánico se evaporó. El concentrado acuoso se separó por filtración, se lavó y se secó (vacío) a 70 °C, proporcionando 0,040 g (5 %) de compuesto 20.

10 Ejemplo B18

a) Preparación de 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1]benzoxaazaciclo-pentadecina (compuesto 21)

15 Una solución de intermedio 60 (0,0011 mol) en THF seco (50 ml) se agitó a TA y se añadió tributilfosfina (0,0016 mol), a continuación se añadió 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,0016 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. El disolvente se evaporó hasta 1/3 del volumen inicial. El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente orgánico se evaporó. El concentrado acuoso se separó por filtración, se lavó con H₂O y se secó (vacío) a 65 °C, proporcionando 0,037 g (7,5 %) de compuesto 21.

Ejemplo B19

20 a) Preparación de 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metoxi-13-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,12]benzoxadiazaciclo-pentadecina, (compuesto 22)

25 Una solución de intermedio 65 (0,0011 mol) en THF (50 ml) se agitó a TA y se añadió tributilfosfina (0,0016 mol), a continuación se añadió 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,0016 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó hasta 1/3 del volumen inicial. El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente orgánico se evaporó. El concentrado acuoso se extrajo 2 veces con DCM y la fase orgánica se secó (MgSO₄), a continuación se separó por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo se secó (vacío) a 50 °C, proporcionando 0,004 g (0,8 %) de compuesto 22.

Ejemplo B20

30 Preparación de 17-cloro-8,9,10,11,14,19-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilideno-13*H*-pirimido[4,5-b][6,11,1]benzodioxazaciclo-pentadecina (compuesto 23)

35 Una mezcla de intermedio 70 (0,0007 mol) en THF (50 ml) se agitó hasta disolución completa y se añadió tributilfosfina (0,0014 mol), a continuación la mezcla se agitó y se añadió ADDP (0,0014 mol). La mezcla de reacción se agitó a TA y luego se añadieron más ADDP (c.s.) y tributilfosfina (c.s.). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 10 horas y de nuevo se añadieron más ADDP (c.s.) y tributilfosfina (c.s.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,017 g de compuesto 23.

Ejemplo B21

40 Preparación de 21-cloro-8,9,10,11,12,13,14,15-octahidro-24-metoxi-4,6-etanodiilideno-23*H*-pirimido[4,5-b][6,15,1,16]benzo-dioxadiazaciclo-nonadecina, (compuesto 24)

45 Una solución de intermedio 75 (0,000355 mol) y tributilfosfina (0,000356 mol) en THF (20 ml) y DMF p.a. secada sobre tamices moleculares (5 ml) se trató con ADDP (0,000353 mol) y la mezcla de reacción se agitó a TA, a continuación se añadieron más ADDP, (c.s.) y tributilfosfina (c.s.) y la mezcla de reacción se agitó a TA. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,0274 g (17%) de compuesto 24, punto de fusión 127,2-132,2 °C.

Ejemplo B22

Preparación de 8,9,10,11,12,13,14,15-octahidro-24-metoxi-22*H*-4,6-etanodiilideno-21,17-metenopirimido[5,4-d][1,12,6]dioxazaciclo-eicosina (compuesto 25)

50 Una solución de intermedio 79 (0,0012 mol) en THF (75 ml) se agitó a TA y luego se añadieron ADDP (0,0018 mol) y tributilfosfina (0,0018 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y se añadieron más ADDP (0,0018 mol) y tributilfosfina (0,0018 mol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se agitó en 2-propanol y se separó por filtración, a continuación el filtrado se evaporó y el

residuo se purificó por HPLC. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,0027 g (72%) de compuesto 25.

Ejemplo B23

- 5 a) Preparación de 17-cloro-8,9,10,11,14,19-hexahidro-20-metoxi-4,6-etenopirimido[4,5-b][6,1,10]benzoxadiazaclopentadecin-12(13*H*)-ona (compuesto 26)

Se añadió ADDP (0,00034 mol) a una solución de intermedio 84 (0,00023 mol) y tributilfosfina (0,00042 mol) en THF (20 ml) y DMF (20 ml) a TA y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. Se añadieron más ADDP y tributilfosfina a TA y luego la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a TA. El disolvente se separó por evaporación y de nuevo se añadieron más ADDP y tributilfosfina. La mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 18 horas a 100 °C, a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,0094 g (10 %) de compuesto 26.

- 10 b) Preparación de 17-cloro-8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,12]benzoxadiazaclopentadecin-14(19*H*)-ona, (compuesto 27)

El compuesto 27 se prepara de una forma similar al compuesto 26.

15 Ejemplo B24

Preparación de 17-bromo-8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-(2-metoxietoxi)-4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-b][6,13,1]benzodioxazaclopentadecina, (compuesto 28)

20 Se agitó durante 18 horas a 60 °C una mezcla de compuesto 16 (0,00023 mol), 1-bromo-2-metoxi-etano (0,0046 mol) y K₂CO₃ (0,00046 mol) en DMA (10 ml) y luego la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua. El precipitado se separó por filtración, se lavó y se agitó en 2-propanol en ebullición. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó y se secó (vacío) a 53 °C, proporcionando 0,030 g (74%) de compuesto 28.

Ejemplo B25

a) Preparación de ácido 17-cloro-16-fluoro-9,10,11,12,14,19-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,12]benzoxadiazaclopentadecin-13(8*H*)-carboxílico, 1,1-dimetiletil-éster (compuesto 29)

25 Se añadió tributilfosfina (0,00044 mol) a una solución de intermedio 93 (0,00022 mol) y ADDP (0,00044 mol) en THF (30 ml) y se añadieron luego más ADDP (0,00044 mol) y tributilfosfina (0,00044 mol). La mezcla de reacción se agitó se agitó durante el fin de semana y el disolvente se evaporó. Se añadió CH₃OH (5 ml) y la mezcla resultante se agitó, a continuación se filtró y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó HPLC de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,04 g (35,2%) de compuesto 29.

- 30 b) Preparación de 17-cloro-16-fluoro-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,12]benzoxadiazaclopentadecina (compuesto 30)

35 Una solución de compuesto 29 (0,000077 mol) en CH₃OH(5 ml) se trató con HCl/2-propanol (6*N*) (1 ml) y luego se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con DCM/NaHCO₃. Después de agitar la mezcla durante 1 hora, la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,0089 g (27,7%) de compuesto 30, punto de fusión 265,9-261,3 °C.

Ejemplo B26

a) Preparación de ácido 17-cloro-8,9,10,11,14,19-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,11]benzoxadiazaclopentadecin-12(13*H*)-carboxílico, 1,1-dimetiletil-éster (compuesto 31)

40 Una solución de intermedio 99 (0,00025 mol), ADDP (0,000375 mol) y tributilfosfina (0,000375 mol) en THF (20 ml) se agitó durante 4 horas a TA y luego se evaporó el disolvente hasta 1/3 del volumen inicial. El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó, a continuación el filtrado se evaporó y el residuo se purificó HPLC de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,02 g de compuesto 31.

- 45 b) Preparación de 17-cloro-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,11]benzoxadiazaclopentadecina, (compuesto 32)

Una solución de compuesto 31 (0,00004 mol) en TFA (5 ml) se agitó durante 4 horas a TA y luego se eliminó el disolvente bajo N₂ a 40 °C. El residuo se purificó por HPLC. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, proporcionando 0,0037 g (69%) de compuesto 32.

Ejemplo B27

- 50 Preparación de 17-cloro-8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metoxi-10-[2-(4-morfolinil)etil]-4,6-eteno-19*H*-pirimido[5,4-

k[1,8,5,13]benzodioxadiazaciclopentadecina, (compuesto 33)

Se añadieron ADDP (0,00068 mol) y tributilfosfina (0,00085 mol) a una solución de intermedio 105 (0,00047 mol) en THF (30 ml) a TA y luego se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a TA. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/(CH₃OH/NH₃) 99/1 a 80/20). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo (0,032 g) se purificó entonces por HPLC. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,0055 g de compuesto 33.

Ejemplo B28

10 a) Preparación de 8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metoxi-17-fenil-4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclopentadecina, (compuesto 34)

15 Una mezcla de intermedio 88 (0,0001 mol), yodobenceno (0,0002 mol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (cat. cuant., 5 %), carbonato sódico 2M en agua (0,0003 mol) en DMSO (2 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas, a continuación la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó, se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,016 g (36 %) de compuesto 34.

b) Preparación de 3-(8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclopentadecin-17-il)-benzonitrilo (compuesto 35)

El compuesto 35 se prepara del mismo modo que el compuesto 34.

20 Ejemplo B29

Preparación de 18-cloro-9,10,11,12,13,14-hexahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilideno-8*H*-pirimido[4,5-*b*][6,1,13]benzoxadiazaciclohexadecin-15(20*H*)-ona, (compuesto 36)

25 Se añadió ADDP (0,0016 mol) a una mezcla de intermedio 110 (0,0011 mol) y tributilfosfina (0,0020 mol) en THF (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a TA. El disolvente se evaporó a presión reducida, a continuación el residuo se agitó y se llevó a reflujo en metanol (80 ml) durante 1 hora. El precipitado resultante se separó por filtración y se disolvió en DMF (50 ml). La solución se concentró de nuevo a presión reducida y el residuo se agitó en metanol. Finalmente, el precipitado resultante se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,242 g (52 %) de compuesto 36.

Ejemplo B30

30 Preparación de 16-cloro-8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclopentadecina, (compuesto 37)

35 Una solución de intermedio 87 (0,00007 mol) en TBF (3 ml) se agitó a TA y se añadieron luego ADDP (0,0001 mol) y tributilfosfina (0,0001 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas y se añadieron más ADDP (0,0001 mol) y tributilfosfina (0,0001 mol). La mezcla resultante se agitó durante 18 horas y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC y las fracciones de producto se recogieron, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se secó (vacío) a 50 °C, proporcionando 0,002 g de compuesto 37.

Ejemplo B31

Preparación de 18-cloro-9,10,11,12,15,20-hexahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilideno-8*H*,14*H*-pirimido[4,5-*b*][6,12,1]benzodioxazaciclohexadecina, (compuesto 38)

40 Una mezcla de intermedio 172 (0,0046 mol) en THF (400 ml) se agitó a TA, a continuación tributilfosfina (0,0092 mol) se añadió, seguido por ADDP (0,0092 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (Hypersil) (eluyente: (NH₄OAc al 0,5% en agua)/CH₃CN 90/10). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se suspendió en agua y luego la mezcla se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó, se separó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo (1,1 g) se agitó en DIPE y el precipitado se separó por filtración y luego se secó, proporcionando 0,976 g de compuesto 38.

El compuesto 39 se prepara del mismo modo que el compuesto 38.

18-cloro-8,9,11,12,15,20-hexahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilideno-14*H*-pirimido[4,5-*b*][6,9,12,1]benzotrioxazaciclohexadecina (compuesto 39)

50 Ejemplo B32

Preparación de 18-cloro-9,10,13,14,15,20-hexahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,11]benzoxadiazaciclohexadecin-11(12H)-ona (compuesto 40)

- 5 Una mezcla de intermedio 177 (0,00045 mol), PyBOP (0,00135 mol) y trietilamina (0,00135 mol) se hizo reaccionar durante 3 horas a 60 °C y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa, a continuación se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,008 g de compuesto 40.

Ejemplo B33

a) Preparación de ácido 19-cloro-8,9,12,13,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-12-oxo-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-10(11*H*)-carboxílico, 1,1-dimetiletil-éster (compuesto 41)

- 10 Se agitaron THF p.a. (150 ml) y tributilfosfina (0,003 mol) bajo N₂ a 50 °C y se añadió ADDP (0,003 mol), a continuación se añadió una mezcla de intermedio 181 (0,0009 mol) en THF p.a. (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 60 °C. Se añadieron más tributil-fosfina (0,003 mol) y ADDP (0,003 mol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60 °C. Finalmente, el disolvente se evaporó, proporcionando (se usó como tal en la etapa de reacción siguiente) compuesto 41.

- 15 b) Preparación de 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona (compuesto 42)

- 20 Una mezcla de compuesto 41 (residuo) en metanol (50 ml) y 2-propanol/HCl (5 ml) se agitó durante 72 horas a TA y luego se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en agua y se lavó 3 veces con DCM. La fase acuosa se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con DCM. La mezcla bruta se purificó entonces en un filtro de vidrio (eluyente: DCM(CH₃OH/NH₃) 90/10). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,322 g de compuesto 42.

c) Preparación de 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-10-[[2-(hidroxietil)metilamino]acetil]-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona (compuesto 43)

- 25 Se agitaron el compuesto 42 (0,0,000045 mol), DMA (2 ml) y DIPEA (0,00013 mol) y se añadió gota a gota cloruro de bromoacetilo (0,00011 mol), a continuación se añadió 2-(metilamino)-etanol (0,00044 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 60 °C, proporcionando 0,013 g de compuesto 43.

Los siguientes compuestos se preparan de igual modo:

Nº de compuesto	Nombre
44	19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-10-[[[2-(hidroxietil)amino]acetil]-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona
45	19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-10-[[2-(hidroxietil)-4-morfolinil]acetil]-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona
46	19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-10-[[[2-(4-piridinil)etil]amino]acetil]-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona
47	19-cloro-10-[[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]acetil]-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona
48	19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-10-[[2-(metoxietil)amino]acetil]-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona
49	19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-10-[[3-(metoxipropil)aminolacetil]-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona
50	19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-10-(4-morfolinilacetil)-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona
51	19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-10-[(4-metil-1-piperazinil)acetil]-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona

Ejemplo B34

Preparación de 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-10-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, (compuesto 52)

- 5 Procedimiento de reacción de 4 etapas Etapa (I): Se removió intermedio 182 (0,0002 mol), DIPEA (0,0008 mol) y DCM (7 ml) y se añadió cloruro de bromoacetilo (0,0008 mol), a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y se lavó 3 veces con DCM, dando Resina (I). Etapa (II): Se removió Resina (I), 2-(metilamino) etanol (0,0020 mol) y 1-metil-2-pirrolidinona (6 ml) durante 6 horas a 60 °C, a continuación la mezcla de reacción se lavó [3 veces con DMF y 3 veces con DCM] x 2, dando Resina 4 (II). Etapa -(III): Se removió Resina (II), trifetil-fosfina (0,0020 mol), ADDP (0,0020 mol) y 1-metil-2-pirrolidinona (8 ml) durante 6 horas a 60 °C, a continuación la mezcla de reacción se lavó 3 veces con DMF y 3 veces con DCM, dando Resina (III). Etapa (IV): Se removió Resina (III) y DCM/TFA/triisopropilsilano (7 ml) durante 16 horas y se filtró, a continuación el residuo del filtro se lavó y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,001 g de compuesto 52.
- 10
- 15 Los siguientes compuestos se preparan del mismo modo que el compuesto 52:

Nº de compuesto	Nombre
53	19-cloro-10-etil-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona
54	7-cloro-10,11,12,13,18,19,19a,20-octahidro-24-metoxi-1,22-etanodiilideno-5H,17H-pirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-h][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-14(15H)-ona
55	20-cloro 9,10,11,12,15,16,17,22-octahidro-23-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,10,13]benzoxatriazaclooctadecin-13(14H)-ona
56	22-cloro-9,10,11,12,17,18,19,24-octahidro-26-metoxi-14H-4,6-etanodiilideno-9,13-metano-8H-pirimido[4,5-b][6,1,12,15] benzoxatriazacicloeicosin-15(16H)-ona
57	21-cloro-8,9,10,11,16,17,18,23-octahidro-26-metoxi-13H-4,6-etanodiilideno-9,12-etanopirimido[4,5-b][6,1,11,14]benzoxatriazacilonadecin-14 (15H)-ona
58	22-cloro-9,10,11,12,17,18,19,24-octahidro-27-metoxi-14H-4,6-etanodiilideno-10,13-etano-8H-pirimido[4,5-b][6,1,12,15]benzoxatriazacicloeicosin-15(16H)-ona

Ejemplo B35

- 20 Preparación de ácido 17-bromo-9,10,11,12,14,19-hexahidro-20-metoxi-4,6-etenopirimido[4,5-b][6,1,12]benzoxadiazaciclopentadecin-13(8H)-carboxílico, fenilmetil-éster (compuesto 59)

Una mezcla de intermedio 114 (0,005 mol) y K₂CO₃ (0,025 mol) en DMA (25 ml) y agua (25 ml) se agitó en condiciones de microondas durante 30 minutos a 150 °C y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se agitó en EtOAc y el precipitado se separó por filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/CH₃OH 98/2 hasta 96/4). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido (1,1 g -38 %) se cristalizó en CH₃CN. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó. Se secó una parte de esta fracción, proporcionando compuesto 59.

25

Ejemplo B36

- 30 Preparación de 19-cloro-8,9,10,11,13,14,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,10,13]benzoxatriazacicloheptadecin-12,15-dion (compuesto 60)

Una mezcla de intermedio 121 (0,00308 mol) en DMF (300 ml) se añadió gota a gota durante la noche a una mezcla de PyBOP (0,00616 mol) y DIPEA (0,0154 mol) en DMF (300 ml), a continuación se añadieron más PyBOP (0,00616 mol) y DIPEA (0,0154 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en una solución al 10 % de metanol en DCM y se lavó entonces con agua. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto puro se recogieron y luego se concentraron hasta que se produjo precipitación, proporcionando compuesto 60.

35

Ejemplo B37

Preparación de 17-bromo-16-fluoro-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metoxi-4,6-etenopirimido[4,5-*b*][6,1,12]benzoxadiazaclopentadecina (compuesto 61)

- 5 Se añadió TFA (2 ml) a una mezcla de intermedio 127 (0,00055 mol) en DCM (10 ml), a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a TA y se neutralizó con una solución de NaOH. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente con gradiente: DCM/CH₃OH). Las fracciones de producto puro se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,042 g de compuesto 61.

Ejemplo B38

- 10 Preparación de 18-cloro-9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metoxi-10-[2-(4-morfolinil)etil]-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaclohexadecin-11,14-diona (compuesto 62)

- 15 Se añadió HBTU (0,00195 mol) a una solución agitada de intermedio 130 (0,00069 mol) y DIPE (0,00324 mol) en DMA (250 ml) a TA, a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y el disolvente se evaporó junto con tolueno a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (eluyente 1: NH₄OAc; eluyente 2: NH₄HCO₃). Las fracciones de producto puro se recogieron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido (0,030 g) se cristalizó en 2-propanol, a continuación el precipitado resultante se separó por filtración y se secó (vacío), proporcionando 0,0165 g de compuesto 62.

El compuesto 63 siguiente se preparó de igual forma;

- 20 18-cloro-9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metoxi-10-(2-metoxietil)-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaclohexadecin-11,14-diona (compuesto 63).

Ejemplo B39

Preparación de 4-fluoro-N-(8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilideno-19H-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaclopentadecin-16-il)-benzamida (compuesto 64)

- 25 Una solución de intermedio 136 (0,0002 mol) en THF (20 ml) se agitó a TA y luego se añadieron ADDP (0,0003 mol) y tributil-fosfina (0,0003 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a TA y luego se añadieron más ADDP (0,0003 mol) y tributil-fosfina (0,0003 mol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se agitó en metanol y se filtró. El residuo del filtro se agitó en 2-propanol en ebullición, a continuación el precipitado resultante se separó por filtración y se agitó en una mezcla de CH₃OH/HCl (1N)/H₂O. Después de filtración, el residuo del filtro se agitó en una solución de CH₃OH/NH₃ y el precipitado resultante se separó por filtración y se secó (vacío) a 60 °C, proporcionando 0,015 g de compuesto 64.

Ejemplo B40

Preparación de 18-cloro-9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metoxi-12,12-dimetil-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaclohexadecin-11,14-diona (compuesto 65)

- 35 Se agitó una solución de PyBOP (0,0013 mol) y DIPEA (0,0065 mol) en DMA (70 ml) a TA y luego se añadió gota a gota una solución de intermedio 143 (0,0013 mol) en DMA (70 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a TA y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó 2 veces con una solución saturada de NaHCO₃ y 2 veces con agua. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo seco se agitó en 2-propanol en ebullición, a continuación el precipitado formado se separó por filtración, se lavó y se secó (vacío) a 60 °C, proporcionando 0,133 g de compuesto 65, punto de fusión 285 °C.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis del compuesto 65:

Nº de compuesto	Nombre
66	18-cloro-9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metoxi-12-(1-metiletil)-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaclohexadecin-11,14-diona, punto de fusión: 335 °C
67	18-cloro-9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metoxi-12-(2-metilpropil)-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaclohexadecin-11,14-diona
68	19-cloro-8,9,10,11,13,14,16,21-octahidro-22-metoxi-13-(2-metilpropil)-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,10,13]benzoxatriazacloheptadecin-12,15-diona
69	18-cloro-9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaclohexadecin-11,14-diona, punto de fusión: 292 °C

Ejemplo B41

Preparación de 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,10,14]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona (compuesto 70)

- 5 Se añadió DIPEA (0,00930 mol) a una solución de intermedio 149 (0,00155 mol) en DMF seco (10 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación se añadió esta solución lentamente mediante cánula a una solución de HBTU (0,00465 mol) en DMF (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,258 g de compuesto 70, punto de fusión 236,4-237,3 °C.

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar

Nº de compuesto	Nombre
71	19-cloro-9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-k][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, punto de fusión 261,2-265 °C
72	17-cloro-9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metoxi-13-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, punto de fusión 288,5-290,5 °C
73	17-cloro-9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, punto de fusión: 294,2-295,2 °C
74	18-cloro-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metoxi-14-metil-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, punto de fusión: 240,0-240,3 °C
75	18-cloro-9,10,13,14,15,20-hexahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,13]benzoxatriazaciclohexadecin-11(12H)-ona, punto de fusión: 254,4-256,5 °C ,
76	20-cloro-9,10,11,12a,13,17,22-heptahidro-23-metoxi-4,6-eteno-8H-pirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-1][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12,15(14H)-diona, punto de fusión: 350,5-352,5 °C
77	20-cloro-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-decahidro-23-metoxi-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-1][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, punto de fusión: 129,8-132,8 °C
78	19-cloro-18-fluoro-9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-k][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, punto de fusión: 261,4-264,0 °C
79	17-cloro-16-fluoro-9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metoxi-13-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, punto de fusión: 306,3-307,4 °C
80	18-cloro-17-fluoro-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metoxi-14-metil-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, punto de fusión 260,4-261,1 °C
81	17-cloro-16-fluoro-9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, punto de fusión 304,2-304,4 °C
82	18-cloro-17-fluoro-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, punto de fusión: 311,0-311,9 °C
83	19-cloro-9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-k][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, punto de fusión: 262,0-262,8 °C
84	20-cloro-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-decahidro-23-metoxi-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-l][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, punto de fusión: 231,9-232,8 °C
85	19-cloro-9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-13-hidroxi-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-k][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, punto de fusión: 279,4-280,7 °C

(continuación)

Nº de compuesto	Nombre
86	20-cloro-9,10,14,15,17,22-hexahidro-25-metoxi-4,6-etanodiilideno-13,16-etano-8H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12,15]benzoxatetraazaclooctadecin-11(12H)-ona, punto de fusión 296,4-297,0 °C
87	19-cloro-9,10,13,14,16,21-hexahidro-24-metoxi-8H-4,6-etanodiilideno-12,15-etanopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,14]benzoxatriazacloheptadecin-11 (12H)-ona, punto de fusión: 246,6-248,2 °C
88	4;6-etanodiilideno-12,16-metano-6H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,15]benzoxatriazaclooctadecin-11(8H)-ona, 20-cloro-9,10,12,13,14,15,17,22-octahidro-24-metoxi- punto de fusión: 160-170 °C
89	17-cloro-9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metoxi-12,13-dimetil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaclopentadecin-11(8H)-ona, punto de fusión: 265 °C
90	17-cloro-13-etil-9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaclopentadecin-11(8H)-ona, punto de fusión: 261,1-262 °C
91	17-cloro-9,10,12,13,14,19-hexahidro-12-(hidroximatil)-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaclopentadecin-11(8H)-ona, punto de fusión: 276,3-277,4 °C
92	20-cloro-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-decahidro-14-hidroxi-23-metoxi-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5- <i>b</i>]pirrolo[2,1- <i>l</i>][6,1,10,13]benzoxatriazaclohexadecin-12-ona, punto de fusión: 267,8-268,5 °C
93	21-cloro-8,9,10,11,15,16,18,23-octahidro-26-metoxi-4,6-etanodiilideno-14,17-etanopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,10,13,16]benzoxatetraazacilononadecin-12(13H)-ona, punto de fusión: 286,8-287,6 °C
94	20-cloro-8,9,10,11,14,15,17,22-octahidro-25-metoxi-4,6-etanodiilideno-13,16-etano-6H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,10,15]benzoxatriazaclooctadecin-12 (13H)-ona, punto de fusión: 253,1-255,9 °C
95	21-cloro-8,9,10,11,13,14,15,16,18,23-decahidro-25-metoxi-12H-4,6-etanodiilideno-13,17-metanopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,10,16]benzoxatriazacilononadecin-12-ona, punto de fusión: 240,1-242,8 °C
96	18-cloro-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metoxi-13,14-dimetil-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,10,13]benzoxatriazaclohexadecin-12-ona, punto de fusión: 241,9-243,0 °C
97	18-cloro-14-etil-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,10,13]benzoxatriazaclohexadecin-12-ona, punto de fusión: 212,8-214,0 °C
98	18-cloro-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-13-(hidroximatil)-21-metoxi-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,10,13]benzoxatriazaclohexadecin-12-ona, punto de fusión: 287,6-288,3 °C
99	18-cloro-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,10,13]benzoxatriazaclohexadecin-12-ona, punto de fusión: 304,6-304,8 °C
166	19-cloro-15-etil-9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,11,14]benzoxatriazacloheptadecin-13(8H)-ona
167	19-cloro-9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-14,15-dimetil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,11,14]benzoxatriazacloheptadecin-13(8H)-ona

Ejemplo B42

Preparación de 21-cloro-9,10,11,12,13a,14,15,16,18,23-decahidro-24-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*]pirrolo[2,1-*m*][6,1,11,14]benzoxatriazacloheptadecin-13(8H)-ona, (compuesto 100)

- 5 Una solución de intermedio 156 (0,0005 mol) y DIPEA (0,003 mol) se añadió a una solución de HBTU (0,0015 mol) y 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (0,001 mol) en DMF seco (125 ml) y luego la mezcla de reacción se hizo reaccionar durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo seco se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron, se añadió carbonato sódico y el disolvente orgánico se evaporó. Se añadió DCM al concentrado acuoso y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con DCM, a continuación se secó el extracto orgánico y se recogió, proporcionando 0,0394 g (16 %) de compuesto 100, punto de fusión
- 10

226,3-227,7 °C.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar;

19-cloro-9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8H)-ona, (compuesto 101) punto de fusión: 286,7-287,2 °C

- 5 21-cloro-20-fluoro-9,10,11,12,13a,14,15,16,18,23-decahidro-24-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*]pirrolo[2,1-*m*][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8H)-ona, (compuesto 102), punto de fusión: 234,7-236,8 °C

Ejemplo B43

Preparación de 20-cloro-19-fluoro-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-decahidro-23-metoxi-4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-*b*]pirrolo[2,1-*l*][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, (compuesto 103)

- 10 Se añadió una solución de intermedio 162 (0,001 mol) y DIPEA (1,034 ml) en DMF (20 ml) a una solución de PyBOP (0,003 mol) y 1-hidroxi-1*H*-benzotiazol (0,001 mol) en DMF (200 ml) y luego la mezcla de reacción se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (tampón CH₃CN/NH₄OAc). Las fracciones de producto se recogieron, se añadió carbonato sódico y el disolvente orgánico se evaporó (precipitación). El concentrado acuoso se enfrió en el frigorífico, luego se filtró y se lavó con agua, proporcionando: 0,2087 g (43 %) de compuesto 103
- 15 punto de fusión 241,6-242,6 °C.

El siguiente compuesto se preparó de forma similar;

19-cloro-18-fluoro-9,10,11,12,13,14,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*]pirrolo[2,1-*k*][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-11(8H)-tiona (compuesto 104), punto de fusión: 211,3-212,7 °C

Ejemplo B44

- 20 a) Preparación de 21-cloro-8,9,10,13,14,15,18,23-octahidro-24-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,16]benzoxadiazacicloheptadecin-16(17H)-ona (B) (compuesto 105) y

21-cloro-8,9,10,13,14,15,18,23-octahidro-24-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,16]benzoxadiazacicloheptadecin-16(17H)-ona (A) (compuesto 106)

- 25 Una mezcla de intermedio 165 (0,000424 mol) y catalizador de Grubbs II (0,000042) en DCM (200 ml; desgasificado) se agitó durante 6 horas a TA y bajo N₂, a continuación se evaporó el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Se recogieron dos fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,046 g (23,3%) de compuesto 106 (A) y 0,078 g (39,5 %) de compuesto 105(B).

b) Preparación de 21-cloro-8,9,10,11,12,13,14,15,18,23-decahidro-24-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,16]benzoxadiazacicloheptadecin-16(17H)-ona, (compuesto 107)

- 30 Una mezcla de compuesto 105 (0,000064 mol) en THF (15 ml) y metanol (15 ml) se sometió a hidrogenación durante 3 horas con Pt/C 5% (0,03 g) como catalizador. Después de recoger el H₂ (1 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado, proporcionando compuesto 107.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar;

- 35 20-cloro-9,12,13,14,17,22-hexahidro-23-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,15]benzoxadiazaciclooctadecin-15(16H)-ona, (compuesto 108).

Ejemplo B45

a) Preparación de ácido (20-cloro-9,10,13,14,15,16,17,22-octahidro-23-metoxi-15-oxo-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,15]benzoxadiazaciclooctadecin-14-il)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (A) (compuesto 109) y

- 40 Preparación de ácido (20-cloro-9,10,13,14,15,16,17,22-octahidro-23-metoxi-15-oxo-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,15]benzoxadiazaciclooctadecin-14-il)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (B) (compuesto 110)

Una solución de intermedio 169 (0,0015 mol) y catalizador de Grubbs II (0,00015) en DCM (150 ml) se agitó durante la noche a TA, a continuación se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Se recogieron dos fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,110 g de compuesto 109 (A) y 0,064 g de compuesto 110 (B).

- 45 b) Preparación de ácido (20-cloro-9,10,11,12,13,14,15,16,17,22-decahidro-23-metoxi-15-oxo-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,15]benzoxadiazaciclooctadecin-14-il)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (compuesto 111)

Una mezcla de compuesto 109 (0,00025 mol) en THF (15 ml) y metanol (15 ml) se sometió a hidrogenación durante 3 horas con Pt/C 5% (0,1 g) como catalizador. Después de recoger el H₂ (1 equiv.), el catalizador se separó por

filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se filtró sobre gel de sílice con DCM/CH₃OH (10/1) y se evaporó el filtrado, a continuación el residuo obtenido se cristalizó en metanol y los sólidos resultantes se recogieron, proporcionando compuesto 111.

El siguiente compuesto se preparó de forma similar:

- 5 ácido (18-cloro-11,12,13,14,15,20-hexahidro-21-metoxi-13-oxo-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,13]benzoxadiazaciclohexadecín-12-il)-carbámico, 1,1-dimetiletil-éster (compuesto 165)

c) Preparación de 14-amino-20-cloro-9,10,11,12,13,14,17,22-octahidro-23-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,15]benzoxadiazaciclooctadecín-15(16H)-ona, ·HCl (1:2) (compuesto 112)

- 10 Se añadió HCl 6N en 2-propanol (5 ml) a una solución de compuesto 111 (0,000088 mol) en THF (c.s.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a TA y luego se evaporó el disolvente, proporcionando 0,050 g de compuesto 112, aislado como la sal clorhidrato.

d) Preparación de 20-cloro-14-(dimetilamino)-9,10,11,12,13,14,17,22-octahidro-23-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,15]benzoxadiazaciclooctadecín-15(16H)-ona, (compuesto 113)

- 15 Una mezcla de compuesto 112 (0,000085 mol) y formaldehído (0,00052 g) en metanol (20 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C 5% (0,04 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (0,04 ml). Después de recoger el H₂ (2 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa, a continuación se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando compuesto 113.

Ejemplo B46

- 20 Preparación de 18-cloro-9,10,11,12,13,14,15,20-octahidro-21-metoxi-14-metil-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecina, (compuesto 114)

Se agitó durante 27 horas a 50 °C una solución de intermedio 186 (0,00095 mol) en dioxano (10 ml), agua (5 ml) y HCl concentrado (5 ml) y luego la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. El extracto orgánico se secó entonces y se filtró sobre carbonato potásico. Se añadió inmediatamente NaBH(OAc)₃ (0,00095 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a TA. La mezcla se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa, a continuación se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,0576 g de compuesto 114, punto de fusión 202,8-203,6 °C.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar;

Nº de compuesto	Nombre
115	19-cloro-8,9,10,11,12,13,14,15,16,21-decahidro-22-metoxi-15-metil-4,6-etanodiilidenopirimido [4,5- <i>b</i>][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina, punto de fusión: 196,9-197,8 °C
116	17-cloro-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metoxi-13-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecina, punto de fusión: 195,8-196,6 °C
117	20-cloro-9,10,11,12,13,14,15,16,17,22-decahidro-23-metoxi-16-metil-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecina

30 Ejemplo B47

Preparación de 17-cloro-8,9,12,13,14,19-hexahidro-20-metoxi-13-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,12]benzoxadiazacicloheptadecina, ±75% de E y ±25% de Z (compuesto 118)

- 35 Se añadió catalizador de Grubbs II (a total de 0,0012 mol) en varias porciones a una solución de intermedio 191 (0,0016 mol) en DCM (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó y se llevó a reflujo durante a total de 4 días. Se purificó la mezcla obtenida 2 veces por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,0116 g de compuesto 118.

Ejemplo B48

Preparación de 18-cloro-10,11,13,14,15,20-hexahidro-21-metoxi-11-metil-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecín-9,12-diona, ·hidrato (1:1) (compuesto 119)

- 40 Una mezcla de intermedio 197 (0,0010 mol) y DIPEA (0,0040 mol) en DMF seco (50 ml) se añadió lentamente a una solución de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazolío, hexafluorofosfato(1-), 3-óxido (0,0025 mol) en DMF seco (200 ml) a TA, a continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y el disolvente se evaporó. El

ES 2 381 976 T3

residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente orgánico se evaporó, proporcionando 0,024 g de compuesto 119.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar;

Nº de compuesto	Nombre
120	17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-20-metoxi-11-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona
121	17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-20-metoxi-11-(1-metiletil)-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona
122	17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-20-metoxi-11-(fenilmetil)-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona
123	10,11,14,19-tetrahidro-20-metoxi-11-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona
124	10,11,14,19-tetrahidro-20-metoxi-11-(1-metilpropil)-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona
125	16,17,18,18a,20,21-hexahidro-22-metoxi-9,11-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>]pirrolo[1,2- <i>i</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-14,19 (5H,13H)-diona
126	3-cloro-16,17,18,18a,20,21-hexahidro-22-metoxi-9,11-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>]pirrolo[1,2- <i>i</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-14,19 (5H,13H)-diona
127	17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-11-(1-hidroxietil)-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona
128	19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metoxi-13-(1-metilpropil)-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-11,14(8H,15H)-diona
129	17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-11-(hidroximatil)-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona
130	19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-13-(hidroximatil)-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-11,14(8H,15H)-diona
131	19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metoxi-13-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-11,14(8H,15H)-diona
132	17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-20-metoxi-11,11-dimetil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona
133	3-cloro-16,17,18,18a,20,21-hexahidro-17-hidroxi-22-metoxi-9,11-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>]pirrolo[1,2- <i>i</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-14,19 (5H,13H)-diona
134	22-cloro-9,10,11,14,15,16,16a,19,24-nonahidro-25-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5- <i>b</i>]pirrolo[1,2- <i>i</i>][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecin-12,17(18H)-diona
135	18-cloro-10,11,13,14,15,20-hexahidro-21-metoxi-11,11-dimetil-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecin-9,12-diona
136	20-cloro-9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-23-metoxi-14-(2-metilpropil)-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecin-12,15(16H)-diona
137	20-cloro-9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-23-metoxi-14,14-dimetil-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecin-12,15(16H)-diona
138	20-cloro-9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-23-metoxi-14-(fenilmetil)-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecin-12,15(16H)-diona
139	20-cloro-9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-23-metoxi-14-metil-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecin-12,15(16H)-diona
140	7-cloro-10,11,12,13a,14,15,16-heptahidro-23-metoxi-1,21-etanodiilideno-5H-pirimido[4,5- <i>b</i>]pirrolo[1,2- <i>i</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecin-13,18(19H)-diona

(continuación)

141	18-cloro-10,11,13,14,15,20-hexahidro-21-metoxi-11-(2-metilpropil)-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecin-9,12-diona
142	18-cloro-10,11,13,14,15,20-hexahidro-11-(1-hidroxietil)-21-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecin-9,12-diona
143	19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metoxi-13-(2-metilpropil)-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-11,14(8H,15H)-diona
144	19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metoxi-13,13-dimetil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-11,14(8H,15H)-diona
145	19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metoxi-13-(fenilmetil)-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-11,14(8H,15H)-diona
146	19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-13-(1-hidroxietil)-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-11,14(8H,15H)-diona
147	20-cloro-9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-14-(1-hidroxietil)-23-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecin-12,15(16H)-diona
148	18-cloro-10,11,13,14,15,20-hexahidro-11-(hidroximatil)-21-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecin-9,12-diona
149	7-cloro-10,11,12,13a,14,15,16-heptahidro-15-hidroxi-23-metoxi-1,21-etanodiilideno-5H-pirimido[4,5- <i>b</i>]pirrolo[1,2- <i>i</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecin-13,18(19H)-diona

Ejemplo B49

Preparación de 19-cloro-10,11,12,13,16,21-hexahidro-22-metoxi-4,6-etenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,14]benzoxatriazacicloheptadecin-9,14(8H,15H)-diona (compuesto 150)

- 5 Se añadieron intermedio 202(0,001 mol) y DIPEA (0,004 mol) a una mezcla de PyBOP (0,003 mol) en DMF (250 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, a continuación se añadió agua y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente orgánico se evaporó. Se dejó precipitar durante la noche en el frigorífico el concentrado acuoso y los sólidos resultantes se separaron entonces por filtración, proporcionando 0,093 g (20 %) de compuesto 150.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar;

Nº de compuesto	Nombre
151	17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-20-metoxi-4,6-etenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona
152	18-cloro-11,12,15,20-tetrahidro-21-metoxi-4,6-eteno-8H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,13]benzoxatriazaciclohexadecin-9,13(10H,14H)-diona
153	19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metoxi-4,6-etenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-11,14(8H,15H)-diona
154	21-cloro-9,10,12,13,14,15,18,23-octahidro-24-metoxi-4,6-etenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,11,16]benzoxatriazaciclononadecin-11,16(8H,17H)-diona
155	20-cloro-9,10,13,14,17,22-hexahidro-23-metoxi-4,6-eteno-8H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,11,15]benzoxatriazaciclooctadecin-11,15(12H,16H)-diona
156	10,11,14,19-tetrahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona
157	11,12,15,20-tetrahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,13]benzoxatriazaciclohexadecin-9,13(10H,14H)-diona
158	10,11,12,13,16,21-hexahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5- <i>b</i>][6,1,9,14]benzoxatriazacicloheptadecin-9,14(8H,15H)-diona

(continuación)

159	17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-20-metoxi-10-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-9,12(8H,13H)-diona
160	18-cloro-10,11,13,14,15,20-hexahidro-21-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecin-9,12-diona
161	20-cloro-10,11,12,13,15,16,17,22-octahidro-23-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,14]benzoxatriazaciclooctadecin-9,14-diona
162	21-cloro-8,9,10,11,14,15,18,23-octahidro-24-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,12,16]benzoxatriazaciclononadecin-12,16(13H,17H)-diona
163	22-cloro-9,10,11,13,14,15,16,19,24-nonahidro-25-metoxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,12,17]benzoxatriazacicloeicosine-12,17(18H)-diona
164	18-cloro-10,11,13,14,15,20-hexahidro-21-metoxi-10-metil-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecin-9,12-diona
168	20-cloro-9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-23-metoxi-13-metil-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecin-12,15 (16H)-diona

Identificación de compuestos

Los compuestos se identificaron por CL/EM utilizando un sistema de gradiente de elución en cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Los compuestos se identifican por su tiempo de retención específico y su pico de ion molecular protonado MH^+ . El gradiente de HPLC se suministró por un sistema Walters Alliance HT 2790 con un calefactor de columna fijado a una temperatura de 40 °C. Se dividió el flujo de la columna entre un detector de Diode Array de fotodiodos (PDA) Waters 996 y un espectrómetro de masas Micromass ZQ con una fuente de ionización por electropulverización que opera en modos de ionización positivo y negativo. La cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa se realizó en una columna Xterra MS C18 (3,5 μ m, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon 3 fases móviles (fase móvil A 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C; metanol) para ejecutar un gradiente que va de 100% de A al 50% de B y 50% de C en 6,5 minutos, al 100% de B en 1 minuto, 100% de B durante 1 minuto y se equilibra nuevamente con 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 μ l.

Los espectros de masas se obtuvieron por barrido entre 100 y 1000 en 1 s utilizando un tiempo de residencia de 0,1 s. El voltaje de la aguja capilar fue de 3kV y la temperatura de la fuente se mantuvo en 140 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. El voltaje del cono fue de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass Masslynx-Openlynx.

Tabla: tiempo de retención (Tr en minutos) y peso molecular como MH^+

Nº de compuesto	Tr	MH^+	Nº de compuesto	Tr	MH^+
64	6,38	503	121	4,32	470
38	6,64	414	122	4,84	518
40	4,93	427	60	4,53	456
71	5,66	454	123	3,05	408
150	3,84	454	124	4,08	450
153	3,89	546	125	3,56	434
120	3,77	442	156	2,83	394
157	3,01	408	168	4,17	484
158	3,3	422	136	4,62	526
126	4,33	468	137	4,18	498
159	4,02	442	138	4,62	560
127	3,62	472	139	3,88	456
128	5,34	512	119	4,5	456

(continuación)

129	3,47	458	140	5,03	482
130	3,93	486	164	4,74	456
131	4,34	470	141	5,41	498
160	4,04	442	142	4,17	486
161	3,86	470	143	5,16	512
106	8,73	467	144	4,42	484
105	9,6	467	145	5,18	546
132	3,74	456	147	4,3	514
133	3,63	484	110	6,2	568
108	6,09	453	109	6,14	568
117	5,95	456	148	3,92	472
63	4,75	500	149	4,45	498
162	4	484	111	6,26	570
163	3,91	498	165	5,82	540
134	4,51	510			
135	4,56	470			

C. Ejemplos farmacológicos

Ejemplo C.1 : Inhibición in vitro de EGFR usando un ensayo de Proximidad por Centelleo

En el presente ensayo de reacción de EGFR SPA quinasa, se incubó un sustrato de quinasa integrado por poli(L-ácido glutámico-L-tirosina) biotinilado (poli(GT)biotina), con la proteína anteriormente mencionada en presencia de ATP marcado con (^{33}P). La (^{33}P) fosforilación del sustrato se mide posteriormente como energía lumínica emitida utilizando perlas de SPA recubiertas con estreptavidina (Amersham Pharmacia Biotech) por captura y cuantificación de la unión de la biotina marcada y el sustrato radiomarcado.

Descripción Detallada

La reacción de EGFR SPA quinasa se realiza a una temperatura de 30 °C durante 60 minutos en una placa de microvaloración de 96 pocillos. Para cada uno de los compuestos ensayados se realizó una respuesta a dosis completa entre $1 \cdot 10^{-6}$ M y $1 \cdot 10^{-10}$ M. Los compuestos de referencia utilizados fueron IRESSA® y Tarceva™ (erlotinib). El volumen de reacción de 100 µl contiene TrisHCl 54,5 mM, pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, 100 µM de Na₃VO₄, ATP 5,0 µM sin marcar, DTT 1 mM, 0,009% de BSA, 0,8 µCi de ^{33}P -ATP, 0,35 µg/pocillo de poli(GT)biotina y 0,5 µg de dominio de EGFR-quinasa/pocillo.

La reacción se detiene por adición a cada pocillo de 100 µl de las perlas de estreptavidina (10 mg/ml en PBS mM EDTA + 100 µM de ATP). Las placas se agitaron a 300 rpm durante 30 minutos para permitir la unión del sustrato biotinilado a las perlas recubiertas con estreptavidina. A las perlas se les permite asentarse al fondo de la placa durante 30 minutos. Las placas de microvaloración se centrifugaron a 800 rpm durante 10 minutos y se determinó la cantidad de ^{33}P Poli(GT)biotina fosforilada por recuento (30 seg/pocillo) en un contador de centelleo de microplacas de valoración.

Ejemplo C.2: Inhibición in vitro de EGFR

La inhibición *in vitro* de EGFR se evaluó utilizando, bien la tecnología de Placa Instantánea o la tecnología de filtro de fibra de vidrio como lo describe Davies, S.P., et al., Biochem J. (2000), 351; páginas 95-105. La tecnología de Placa Instantánea se describe en general por B.A. Brown et al., en High Throughput Screening (1997), páginas 317-328. Editor(es): Devlin, John P Publisher: Dekker, Nueva York, N.Y.

En el ensayo de reacción de EGFR quinasa en placa instantánea, un sustrato de quinasa que está integrado por poli(L-ácido glutámico-L-tirosina) (poli(GT)biotina) biotinilado, se incubó con la proteína mencionada anteriormente en presencia de ATP radiomarcado con (^{33}P). La ^{33}P fosforilación del sustrato se mide posteriormente como energía lumínica emitida utilizando placas instantánea recubiertas con estreptavidina (PerkinElmer Life Sciences) por captura y cuantificación de la unión de la biotina marcada y el sustrato radiomarcado.

Descripción detallada

La reacción de EGFR quinasa se realiza a una temperatura de 30 °C durante 60 minutos en una placa instantánea de microvaloración de 96 pocillos (PerkinElmer Life Sciences). Para cada uno de los compuestos ensayados se realizó una respuesta a dosis completa entre $1 \cdot 10^{-6}$ M y $1 \cdot 10^{-10}$ M. Los compuestos de referencia utilizados fueron IRESSA® y Tarceva™ (erlotinib). El volumen de reacción de 100 µl contiene TrisHCl 54,5 mM pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 100 µM, 5,0 µM de ATP sin marcar, 1 mM de DTT, 0,009% de BSA, 0,8 µCi de (³³P)-ATP, 0,35 µg/pocillo de poli(GT)biotina y 0,5 µg de dominio EGFR-quinasa/pocillo.

La reacción se detiene por la aspiración de la mezcla de reacción y lavado de la placa 3x con 200 µl de tampón de lavado/de parad (PBS + 100 mM de EDTA). Después de la etapa de lavado final se añaden a cada pocillo 200 µl de tampón de lavado/de parada y se determinó la cantidad de ³³P Poli(GT)biotina fosforilada por recuento (30 s/pocillo) en un contador de centelleo de placas de microvaloración.

En la tecnología por filtración en fibra de vidrio del ensayo de EGFR quinasa, se incubó un sustrato de quinasa integrado por poli(L-ácido glutámico-L-tirosina) (poli(GT)), con la proteína anteriormente mencionada en presencia de ATP radiomarcado con (³³P). La (³³P) fosforilación del sustrato se mide posteriormente como radioactividad unida a un filtro de fibra de vidrio.

Descripción detallada

La reacción de EGFR SPA quinasa se realiza a una temperatura de 25 °C durante 10 minutos en una placa de microvaloración de 96 pocillos. Para cada uno de los compuestos ensayados se realizó una respuesta a dosis completa entre $1 \cdot 10^{-6}$ M y $1 \cdot 10^{-10}$ M. Los compuestos de referencia utilizados fueron IRESSA® y Tarceva™ (erlotinib). El volumen de reacción de 25 µl contiene TrisHCl 60 mM, pH 7,5, MgCl₂ 3 mM, MnCl₂ 3 mM, 3 µM de Na₃VO₄, 50 µg/ml de PEG2000, ATP 5,0 µM sin marcar, DTT 1 mM, 0,1 µCi de ³³P-ATP, 62,5 nµg/pocillo de poli(GT)biotina y 0,5 µg de dominio de EGFR-quinasa/pocillo.

La reacción se detiene por adición a cada pocillo de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se dispersan entonces 10 µl de la mezcla de reacción sobre un Filtro Filtermat A (Wallac) y se lava 3 veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 0,75 mM y 1 vez durante 5 minutos en metanol antes de secar y cuantificar en Typhoon (Amersham) usando una malla de almacenamiento de fosfato LE.

Ejemplo C.3: Ensayo de proliferación en ausencia de suero en células SKOV3 de carcinoma ovarico

La línea celular de carcinoma ovárico (SKOV3) se utilizó en un ensayo de proliferación celular estimulada por un factor de crecimiento epidérmico, para ensayar el efecto inhibitorio de los compuestos sobre el EGF en células enteras.

En una primera etapa, se incubaron células SKOV3 durante 24 horas en presencia de suero FCS al 10%. En una segunda etapa, se incubaron las células con los compuestos a ensayar en una condición libre de suero (37 °C y 5% (v/v) de CO₂) y posteriormente se estimularon durante 72 horas con EGF a una concentración final de 100 ng/ml. El efecto de los compuestos sobre la estimulación del EGF se ensayó finalmente en un ensayo de viabilidad celular MTT estándar.

De manera alternativa, se incubaron las células SKOV3 durante 24 horas en presencia de suero FCS al 10%. En la segunda etapa, se incubaron las células durante 72 horas con los compuestos a ensayar y se determinó el efecto de los compuestos sobre la proliferación celular finalmente en un ensayo de viabilidad celular MTT estándar.

Ejemplo C.4: Ensayo ELISA de actividad de EGFR tirosina quinasa

El ensayo ELISA de EGFR se describe de forma general por Yang, E.B et al., 2001, Biochimica et Biophysica Acta, 1550; 144.

Para la determinación de la actividad de EGFR tirosina quinasa, se recubrieron 100 µl de poli(Glu, Tyr) 4 µg/ml de PBS por pocillo en una placa de microvaloración de 96 pocillos a una temperatura de 37 °C durante la noche. Los sitios de unión no específicos se bloquearon posteriormente por incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente con dilución 200 µl de BSA (10 mg/ml en PBS) por pocillo. Después de lavar tres veces con PBS, las placas se usaron ya sea, inmediatamente o se almacenaron a una temperatura de 4 °C.

Antes de determinar la actividad de EGFR tirosina quinasa, las placas recubiertas se lavaron dos veces con PBS. A continuación se añadieron 88 µl de una dilución de ATP (TrisHCl 50 mM, pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 100 µM, DTT 1 mM, ATP 5,0 µl) y 2 µl con diversas concentraciones de los compuestos a ensayar. La reacción catalizada por la EGFR tirosina quinasa comenzó mediante la adición de 10 µl de EGFR diluido (dilución → 0,05 µg por pocillo de enzima diluida en TrisHCl 50 mM, pH 8,0 + 0,1% de BSA).

Después de la incubación a temperatura ambiente durante 10 minutos, la reacción se detuvo lavando 5 veces con PBS con 0,1% de Tween 20. Posteriormente se añadieron 100 µl de conjugado de anticuerpo de fosfotirosina de

peroxidasa de rábano recombinante (1:2500) en BSA (10 mg/ml en PBS). Después de la incubación a temperatura ambiente durante 1 hora, se lavó la microplaca cinco veces con PBS/Tween 20. Después de incubar la microplaca con 100 µl de TMB-ELISA (TMB-ELISA Ultra de 1 etapa, Pierce) hasta la aparición de color, se añadieron 100 µl de H₂SO₄ 0,5 M para detener la reacción, y se leyó en un lector de microplacas a 450-655 nm.

5 Ejemplo C.5: Ensayo de proliferación en células de la línea celular A431 de carcinoma escamoso

Se usó la línea celular de carcinoma de células escamosas (A431) en un ensayo de proliferación celular, para ensayar el efecto inhibitor de los compuestos en las células enteras.

10 En una primera etapa las células A431 se incubaron durante 24 horas en presencia de suero FCS al 10%. En una segunda etapa, las células se incubaron durante 72 horas con los compuestos a ensayar a una concentración final de 100 ng/ml. El efecto de los compuestos sobre la proliferación celular se ensayó finalmente en un ensayo de viabilidad celular MTT estándar.

Las siguientes tablas proporcionan valores de CI50 de los compuestos de acuerdo con la invención, obtenidos utilizando los ensayos de quinasa citados antes.

ES 2 381 976 T3

Número de compuesto	EGFR SPA (C1): CI50 en nM	Actividad quinasa. (C2): pCI50	Células SKOV3 (C3): pCI50	Células A431 (C5): pCI50	ELISA DE EGFR (C4): CI50 en nM
1	>100	<5,0	<5,7	<6,0	>1000
2	>100	7,0	<5,7	<6,0	>1000
3	3,61	7,8	5,87	<6,0-	>1000
4	32,58	7,3	5,54	NT	556
5	81,10	6,4	5,32	NT	>1000
6	4,40	7,6	5,74	NT	359
7	6,64	7,1	<5	NT	>1000
8	3,97	7,5	<5	NT	329
9	6,79	7,4	NT	NT	>1000
16	NT	5,6	NT	NT	>1000
18	NT	7,1	<5	NT	>1000
17	NT	7,4	5,08	5,6	269
10	NT	7,3	<5	<5,5	>1000
12	NT	<5	<5	<5,5	>1000
14	NT	<5	<5	<5,5	>1000
11	NT	<5	<5	<5,5	>1000
13	NT	6,5	<5	<5,5	>1000
20	NT	7,6	6,64	5,9	NT
19	NT	7,2	5,3	<5,5	NT
21	NT	8,0	6,09	<5,5	158
22	NT	7,8	6,59	5,8	38,4
23	NT	8,0	7,22	6,3	NT
24	NT	7,7	5,5	<5,5	NT

ES 2 381 976 T3

Número de compuesto	EGFR SPA (C1): CI50 en nM	Actividad quinasa. (C2): pCI50	Células SKOV3 (C3): pCI50	Células A431 (C5): pCI50	ELISA DE EGFR (C4): CI50 en nM
25	NT	6,2	<5	<5,5	NT
26	NT	8,6	6,92	5,7	NT
28	NT	7,6	5,84	5,8	NT
29	NT	6,1	<5	<5,5	NT
30	NT	7,5	5,99	<6,0	NT
32	NT	8,4	6,54	NT	NT
33	NT	7,6	5,76	5,8	NT
34	NT	7,2	<5	<5,5	NT
35	NT	5,4	<5	<5,5	NT
36	NT	7,8	6,78	<5,5	NT
37	NT	<5	<5	<5,5	NT
38	NT	7,7	6,9	5,9	NT
39	NT	7,7	6,7	5,8	NT
40	NT	7,5	7,3	6,2	NT

Número de compuesto	Actividad quinasa.(C2): pCI50	Células SKOV3 (C3): pCI50	Número de ejemplo
64	6,0	6,4	B39
71	7,5	5,5	B41
' 72	6,8	5,0	B41
73	7,4	5,4	B41
74	7,6	6,0	B41
75	7,2	5,2	B41
70	8,0	5,5	B41
151	5,5	5,0	B49
76	7,6	6,7	B41
77	7,8	6,1	B41

Número de compuesto	Actividad quinasa.(C2): pCI50	Células SKOV3 (C3): pCI50	Número de ejemplo
150	7,7	5,1	B49
152	7,5	5,0	B49
153	7,8	6,1	B49
154	7,4	5,6	B49
155	6,5	6,0	B49
61	7,8	6,4	B39
120	5,7	6,0	B48
121	5,6	5,0	B48
122	6,4	5,0	B48
66	7,1	8,0	B40

Número de compuesto	Actividad quinasa.(C2): pCI50	Células SKOV3 (C3): pCI50	Número de ejemplo
65	7,9	7,7	B40
67	7,0	6,3	B40
68	7,9	8,2	B40
69	7,3	7,2	B40
60	7,8	8,7	B36
123	5,2	5,0	B48
124	5,0	5,0	B48
125	5,1	5,0	B48
156	5,0	5,0	B49
157	5,0	5,0	B49

Número de compuesto	Actividad quinasa.(C2): pCI50	Células SKOV3 (C3): pCI50	Número de ejemplo
158	5,3	5,0	B49
78	7,5	6,5	B41
114	8,0	7,4	B46
79	6,2	5,0	B41
80	7,7	7,2	B41
81	6,6	6,6	B41
82	7,7	7,1	B41
99	7,6	6,7	B41
126	5,7	5,6	B48
159	6,5	5,7	B49

Número de compuesto	Actividad quinasa.(C2): pCI50	Células SKOV3 (C3): pCI50	Número de ejemplo
127	6,6	5,8	B48
128	8,0	6,7	B48
129	5,8	5,4	B48
130	7,6	6,9	B48
131	7,6	7,0	B48
160	7,2	6,2	B49
161	7,2	5,9	B49
83	6,3	6,1	B41
84	6,2	6,5	B41
103	7,2	7,3	B43

Número de compuesto	Actividad quinasa.(C2): pCI50	Células SKOV3 (C3): pCI50	Número de ejemplo
101	6,6	7,5	B42
52	7,1	7	B34
53	6,7	6,3	B34
54	6,9	5,9	B34
55	6,3	6,7	B34
56	5,8	5,0	B34
57	5,2	6,4	B34
58	5,7	5,7	B34
44	6,2	5,1	B33
45	6,8	5,0	B33

Número de compuesto	Actividad quinasa.(C2): pCI50	Células SKOV3 (C3): pCI50	Número de ejemplo
42	6,3	7,2	B33
43	7,1	6,3	B33
46	6,7	5,1	B33
47	6,9	5,8	B33
48	6,5	5,8	B33
49	6,4	6,1	B33
50	7,1	6,8	B33
51		6,4	B33
100	8,1	6,9	B42
102	6,7	7,3	B42

Número de compuesto	Actividad quinasa.(C2): pCI50	Células SKOV3 (C3): pCI50	Número de ejemplo
106	7,0	7,2	B44
105	6,8	7,6	B44
104	6,0	6,5	B43
115	8,2	6,9	B46
116	6,7	7,2	B46
132	5,0	5,0	B48
133	5,8	5,1	B48
108	6,4	6,8	B44
117	6,7	5,4	B46
63	6,9	5,7	B38

Número de compuesto	Actividad quinasa.(C2): pCI50	Células SKOV3 (C3): pCI50	Número de ejemplo
162	6,8	7,3	B49
163	7,0	6,4	B49
134	6,4	6,1	B48
,135	5,4	6,0	B48
136	6,2	6,6	B48
137	6,6	6,6	B48
138	5,7	6,2	B48
139	6,4	6,8	B48
119	6,0	5,8	B48
140	6,7	6,7	B48

Número de compuesto	Actividad quinasa.(C2): pCI50	Células SKOV3 (C3): pCI50	Número de ejemplo
164	6,3	6,8	B49
141	6,1	5,8	B48
142	7,0	6,2	B48
143	6,3	6,7	B48
144	6,8	6,9	B48
145	6,7	6,6	B48
146	6,7	6,2	B48
147	6,9	6,6	B48
62	6,4	5,3	B48
110	5,4	5,0	B45

Número de compuesto	Actividad quinasa.(C2): pCI50	Células SKOV3 (C3): pCI50	Número de ejemplo
109	5,7	6.5	B45
148	6,6	5,0	B48
149	6,9	5,8	B48
111	5,8	5,0	B45

D. Ejemplos de composición

5 Las siguientes formulaciones ejemplifican composiciones farmacéuticas típicas adecuadas para administración sistémica a sujetos animales y humanos de acuerdo con la presente invención.

“Ingrediente activo” (I.A.) tal como se usa en los ejemplos se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplo D.1: Comprimidos revestidos de película

Preparación del núcleo del comprimido

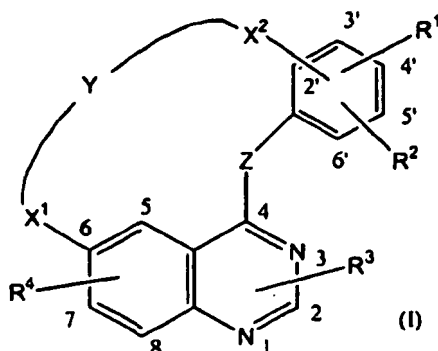
10 Se mezcló una mezcla de I.A. (100 g), lactosa (570 g) y almidón (200 g) concienzudamente y seguidamente se humectó con una solución de dodecil sulfato sódico (5 g) y polivinilpirrolidona (10 g) en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla de polvo húmeda se tamizó, se secó y se tamizó de nuevo. A continuación se añadió celulosa microcristalina (100 g) y aceite vegetal hidrogenado (15 g). El conjunto se mezcló bien y se comprimió en comprimidos, dando 10 000 comprimidos, comprendiendo cada uno 10 mg de ingrediente activo.

15 Revestimiento

20 A una solución de metilcelulosa (10 g) en etanol desnaturalizado (75 ml) se añadió una solución de etilcelulosa (5 g) en DCM (150 ml). A continuación se añadieron DCM (75 ml) y 1,2,3-propanotriol (2,5 ml). Se molió polietilenglicol (10 g) y se disolvió en diclorometano (75 ml). La solución anterior se añadió a la primera y luego se añadieron octadecanoato de magnesio (2,5 g), polivinil-pirrolidona (5 g) y suspensión colorante concentrada (30 ml) y se homogeneizó el conjunto. Los núcleos de comprimidos se revistieron con la mezcla así obtenida en un aparato de revestimiento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula



5 las formas N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo,

en la que

Z representa O, CH₂, NH o S;

10 Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alqueno C₃₋₉-, -alquino C₃₋₉-, -alquil C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquiloxi C₁₋₄-carbonilamino-, -alqueno C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquiloxi C₁₋₄-carbonilamino-, -alquino C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquiloxi C₁₋₄-carbonilamino-, -alquiloxi C₁₋₅-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-CO-NR¹⁵-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -alquil C₁₋₆-NH-CS-Het²⁰-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het²⁰-, alquil C₁₋₂-CO-Het²¹-CO-, -Het²²-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -CO-NH-alquilo C₁₋₆-, -NH-CO-alquilo C₁₋₆-, -CO-alquilo C₁₋₇-, -alquil C₁₋₇-CO-, -alquil C₁₋₆-CO-alquilo C₁₋₆-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-, -alquil C₁₋₂-CO-NR²⁰O-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-NR²¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, o -NR²²-CO-alquil C₁₋₃-NH-;

X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹¹, -NR¹¹-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH-o -alquilo C₁₋₂-;

20 X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹², -NR¹²-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH-o -alquilo C₁₋₂-;

R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C₁₋₆-, alquilo C₁₋₆-, halo-fenil-carbonilamino-, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo;

25 R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxycarbonilo-, Het¹⁶-carbonilo-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, Het¹, formilo, alquilo C₁₋₄-, alquino C₂₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, alcoxi C₁₋₆-, Ar⁵, Ar¹-oxi-, dihidroxiborano, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo o NR⁵R⁶, alquil C₁₋₄-carbonilo- en el que dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄-;

30 R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiloxi C₁₋₄-, amino-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, alquil C₁₋₄-sulfonilo- o fenilo;

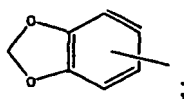
R⁴ representa hidrógeno, hidroxilo, Ar³-oxi, Ar⁴-alquiloxi C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-, alqueno C₂₋₄- opcionalmente sustituido con Het¹² o R⁴ representa alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquiloxi C₁₋₄-, hidroxilo, halo, Het²-, -NR⁷R⁸-, carbonilo- NR⁹R¹⁰ o Het³-carbonilo-;

35 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ Het⁸, aminosulfonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, hidroxycarbonil-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, Het⁹-carbonil-alquilo C₁₋₄-, Het¹⁰-carbonilo-, polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-, Het¹¹-alquilo C₁₋₄ - o Ar²-alquilo C₁₋₄-;

40 R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, Het⁴, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

- R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het⁵, Het⁶-alquilo C₁₋₄-, alquenil C₂₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con Het⁷-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo-, alquenil C₂₋₄-sulfonilo-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxí, amino o alquiloxi C₁₋₄-;
- 5 R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁸-alquilo C₁₋₄-, fenil-alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁷, alquenil C₂₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con Het¹⁹-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo-, alquenil C₂₋₄-sulfonilo-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o R¹² representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxí, amino o alquiloxi C₁₋₄-;
- 10 R¹³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹³, Het¹⁴-alquilo C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxí, amino o alquiloxi C₁₋₄-;
- R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹⁵-alquilo C₁₋₄- o alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-;
- R¹⁶ y R¹⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxí, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amina, imidazoilo o guanidino;
- 15 R¹⁸ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxí, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amina, imidazoilo o guanidino;
- R²⁰ y R²² representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxí o alquiloxi C₁₋₄-;
- 20 R²¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het²³-alquil C₁₋₄-carbonilo- o R²¹ representa mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con hidroxí, pirimidinilo, dimetilamina o alquiloxi C₁₋₄-;
- Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxí-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;
- 25 Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo o ditianilo en el que dicho Het² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, halo, amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxí-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, hidroxí-alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄-, aminoalquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-sulfonilo-, aminosulfonilo-;
- 30 Het³, Het⁴ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het³, Het⁴ o Het⁸ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxí-, amino-, alquilo C₁₋₄-, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, aminosulfonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo o amino-alquilo C₁₋₄-;
- 35 Het⁵ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxí-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxí-alquilo C₁₋₄-;
- Het⁶ y Het⁷ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxí-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxí-alquilo C₁₋₄-;
- 40 Het⁹ y Het¹⁰ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de furanilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het⁹ o Het¹⁰ es alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄- o amino-alquilo C₁₋₄- opcionalmente sustituido;
- 45 Het¹¹ representa un heterociclo seleccionado de indolilo o



- Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo o ditianilo en el que dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, halo, amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxí-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-,
- 50

hidroxi-alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄-;

Het¹³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

5 Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

10 Het¹⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 1,3,2-dioxaborolano o piperidinilo en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄; y

15 Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

20 Het¹⁸ y Het¹⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het²⁰, Het²¹ y Het²² representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄- o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

25 Het²³ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ y Ar⁵ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con ciano, alquil C₁₋₄-sulfonilo-, alquil C₁₋₄-sulfonilamino-, aminosulfonilamino-, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, aminosulfonilo-, hidroxi-, alquiloxi C₁₋₄- o alquilo C₁₋₄.

30 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

Z representa O, NH o S;

35 Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alqueno C₃₋₉-, -alquiloxi C₁₋₅-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-CO-NR¹⁵-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -CO-NH-alquilo C₁₋₆-, -NH-CO-alquilo C₁₋₆-, -CO-alquilo C₁₋₇-, -alquil C₁₋₇-CO-, -alquil C₁₋₆-CO-alquilo C₁₋₆-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-CH₂R¹⁶-NH-;

X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹¹, -NR¹¹-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂-;

X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹², NR¹²-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂-;

40 R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxi C₁₋₆-, alquilo C₁₋₆-, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi o halo;

45 R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonilo-, Het¹⁶-carbonilo-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, Het¹, formilo, alquilo C₁₋₄-, alquilo C₂₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, alcoxi C₁₋₆-, Ar⁵, Ar¹-oxi-, dihidroxiborano alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, hidroxi o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi o NR⁵R⁶, alquil C₁₋₄-carbonilo- en el que dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi o alquilo C₁₋₄-;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄-, amino-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, alquil C₁₋₄-sulfonilo- o fenilo;

50 R⁴ representa hidrógeno, hidroxi, Ar³-oxi, Ar⁴-alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-, alquilo C₂₋₄- opcionalmente sustituido con Het¹² o R⁴ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más

sustituyentes seleccionados de alquiloxi C₁₋₄-, hidroxilo, halo, Het²-, -NR⁷R⁸-, -carbonilo- NR⁹R¹⁰ o Het³-carbonilo-;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

5 R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, Het⁸-, aminosulfonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄-)aminosulfonilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, hidroxycarbonil-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, Het⁹-carbonil-alquilo C₁₋₄-, Het¹⁰-carbonilo-, polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-, Het¹¹-alquilo C₁₋₄- o Ar²-alquilo C₁₋₄-;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, Het⁴-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

10 R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, Het⁵-, Het⁶-alquilo C₁₋₄-, alquenoil C₂₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con Het⁷-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo-, alquenoil C₂₋₄-sulfonilo-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquiloxi C₁₋₄-;

15 R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁷-, Het¹⁸-alquilo C₁₋₄-, alquenoil C₂₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con Het¹⁹-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo-, alquenoil C₂₋₄-sulfonilo-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquiloxi C₁₋₄-;

R¹³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, Het¹³-, Het¹⁴-alquilo C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquiloxi C₁₋₄-;

20 R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, Het¹⁵-alquilo C₁₋₄- o alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-;

R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, amina, imidazolo o guanidino;

25 Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- mono- o di(alquil C₁₋₄-)amino- o amino-carbonilo-;

30 Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo o ditanilo en el que dicho Het² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo, amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄-)amino-, mono- o di(alquil C₁₋₄-)amino-alquilo C₁₋₄-, aminoalquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄-)amino-sulfonilo-, aminosulfonilo-;

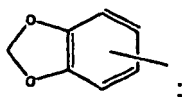
35 Het³-, Het⁴ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het³-, Het⁴ o Het⁸ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo-, amino-, alquilo C₁₋₄-, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, aminosulfonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄-)aminosulfonilo o amino-alquilo C₁₋₄-;

Het⁵ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

40 Het⁶ y Het⁷ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

45 Het⁹ y Het¹⁰ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de furanilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het⁹ o Het¹⁰ es alquilo C₁₋₄-, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄- o amino-alquilo C₁₋₄- opcionalmente sustituido;

Het¹¹ representa un heterociclo seleccionado de indolilo o



- Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo o ditianilo en el que dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo, amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, hidroxialquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino- o mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₄-;
- 5 Het¹³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-hidroxialquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;
- Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;
- 10 Het¹⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;
- Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 1,3,2-dioxaborolano o piperidinilo en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, y
- 15 Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;
- 20 Het¹⁸ y Het¹⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;
- 25 Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ y Ar⁵ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con ciano, alquilo C₁₋₄-sulfonilo-, alquilo C₁₋₄-sulfonilamino-, aminosulfonilamino-, hidroxialquilo C₁₋₄-, aminosulfonilo-, hidroxialquiloxi C₁₋₄- o alquilo C₁₋₄-.
3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, en el que:
- Z representa NH;
- 30 Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alqueno C₂₋₉-, -alquiloxi C₁₋₅-alquilo C₁₋₅-, -alquilo C₁₋₅-NR¹³-alquilo C₁₋₅-, -alquilo C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquilo C₁₋₆-NH-CO-, -NH-CO-alquilo C₁₋₆-, -CO-alquilo C₁₋₇-, -alquilo C₁₋₇-CO-, alquilo C₁₋₆-CO-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₂-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, -alquilo C₁₋₂-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-, -alquilo C₁₋₂-CO-NR²⁰-alquilo C₁₋₃-, -alquilo C₁₋₂-NR²¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -NR²²-CO-alquilo C₁₋₃-NH-, -alquilo C₁₋₃-NH-CO-Het²⁰-, alquilo C₁₋₂-CO-Het²¹-CO-, o -Het²²-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-;
- X¹ representa O, -O-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH-, NR¹¹ o -NR¹¹-alquilo C₁₋₂-;
- 35 X² representa un enlace directo, -alquilo C₁₋₂-, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH-, NR¹² o NR¹²-alquilo C₁₋₂-;
- R¹ representa hidrógeno, ciano, halo o hidroxilo;
- R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxicarbonilo-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁶-carbonilo-, alquilo C₁₋₄-, alquilo C₂₋₆-, Ar⁵ o Het¹;
- R³ representa hidrógeno;
- 40 R⁴ representa hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄- o R⁴ representa alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquiloxi C₁₋₄- o Het²-;
- R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄- o alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-;
- R¹³ representa hidrógeno o Het¹⁴-alquilo C₁₋₄;
- R¹⁴ y R¹⁵ representan hidrógeno;
- 45 R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo;
- R¹⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄, en particular hidrógeno o metilo;
- R¹⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o fenilo;

- R¹⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R²⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R²¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het²³-alquil C₁₋₄-carbonilo- o R²¹ representa mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con hidroxil, pirimidinilo, dimetilamina o alquiloxi C₁₋₄;
- 5 R²² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxil o alquiloxi C₁₋₄;
- Het¹ representa tiazolilo opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;
- Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, amino o alquilo C₁₋₄;
- 10 Het³ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het³ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, amino o alquilo C₁₋₄;
- Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, amino o alquilo C₁₋₄;
- 15 Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo o pirrolidinilo;
- Het²⁰ representa pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperidinilo o hidroxil-pirrolidinilo, preferentemente pirrolidinilo o hidroxil-pirrolidinilo;
- 20 Het²¹ representa pirrolidinilo o hidroxil-pirrolidinilo;
- Het²² representa pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo.
4. Un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, en el que:
- Z representa NH;
- Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alqueno C₂₋₉-, -alquiloxi C₁₋₅-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, CO-alquilo C₁₋₇-, -alquil C₁₋₇-CO- o alquil C₁₋₆-CO-alquilo C₁₋₆;
- 25 X¹ representa O, -O-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH-, NR¹¹ o -NR¹¹-alquilo C₁₋₂;
- X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH-, NR¹² o NR¹²-alquilo C₁₋₂;
- R¹ representa hidrógeno, ciano, halo o hidroxil, preferentemente halo;
- R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxil, hidroxicarbonilo-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁶-carbonilo-, alquilo C₂₋₆-, Ar⁵ o Het¹;
- 30 R³ representa hidrógeno;
- R⁴ representa hidroxil, alquiloxi C₁₋₄- o R⁴ representa alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquiloxi C₁₋₄- o Het²;
- R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄- o alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-;
- 35 R¹³ representa Het¹⁴-alquilo C₁₋₄;
- Het¹ representa tiazolilo opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;
- Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, amino o alquilo C₁₋₄;
- 40 Het³ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het³ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, amino o alquilo C₁₋₄;
- Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de
- 45

hidroxi, amino o alquilo C₁₋₄;

Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo o pirrolidinilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

Z representa NH;

5 Y representa -alquilo C₃₋₉-, -CO-alquilo C₁₋₇- o -alquil C₁₋₇-CO-;

X¹ representa -NR¹¹-, -O- u -O-CH₂-;

X² representa un enlace directo, -O- u -O-CH₂-;

R¹ representa halo;

R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi o alquilo C₂₋₆;

10 R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquiloxi C₁₋₄- o Het²-;

R¹² representa alquilo C₁₋₄ o R¹² representa alquiloxi C₁₋₄-carbonilo;

15 Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

Het³ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het³ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino o alquilo C₁₋₄;

20 Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino o alquilo C₁₋₄.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

Z representa NH;

25 Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alqueno C₂₋₉-, -alquil C₃₋₇-CO-NH opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquiloxi C₁₋₄-carbonilamino-, -alqueno C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o alquiloxi C₁₋₄-carbonilamino-, alquil C₁₋₅-NR¹³-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₅-CO NR¹⁵-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het²⁰-, -alquil C₁₋₂-CO-Het²¹-CO-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-, -alquil C₁₋₂-CO-NR²⁰-alquilo C₁₋₃-, o -NR²²-CO-alquil C₁₋₃-NH-;

30 X¹ representa un enlace directo, O u -O-alquilo C₁₋₂;

X² representa un enlace directo, -CO-alquilo C₁₋₂-, -NR¹²-, -NR¹²-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂;

R¹ representa hidrógeno o halo;

R² representa hidrógeno o halo;

R³ representa hidrógeno;

35 R⁴ representa hidrógeno o alquiloxi C₁₋₄;

R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹⁴ representa hidrógeno;

R¹⁵ representa hidrógeno;

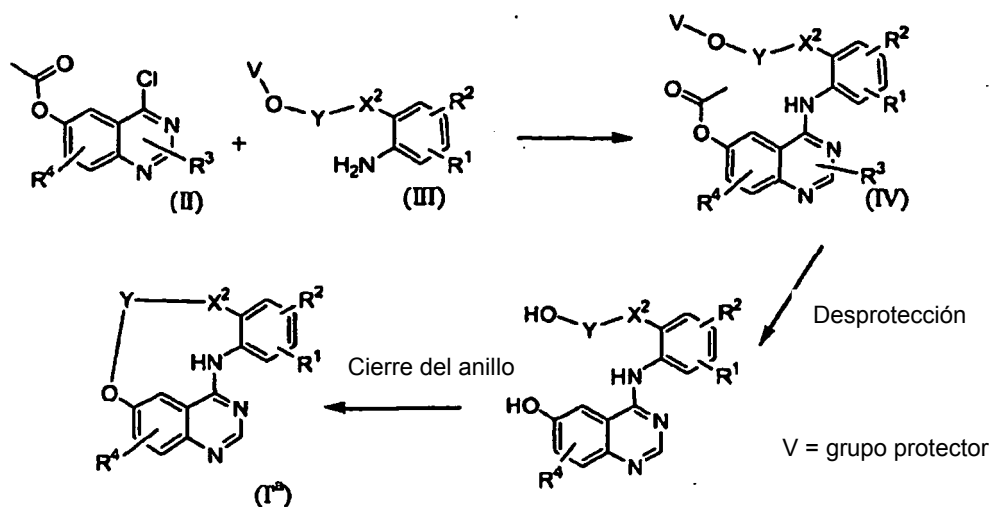
40 R¹⁶ y R¹⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹⁸ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo o hidroxi;

R²⁰ y R²¹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄;

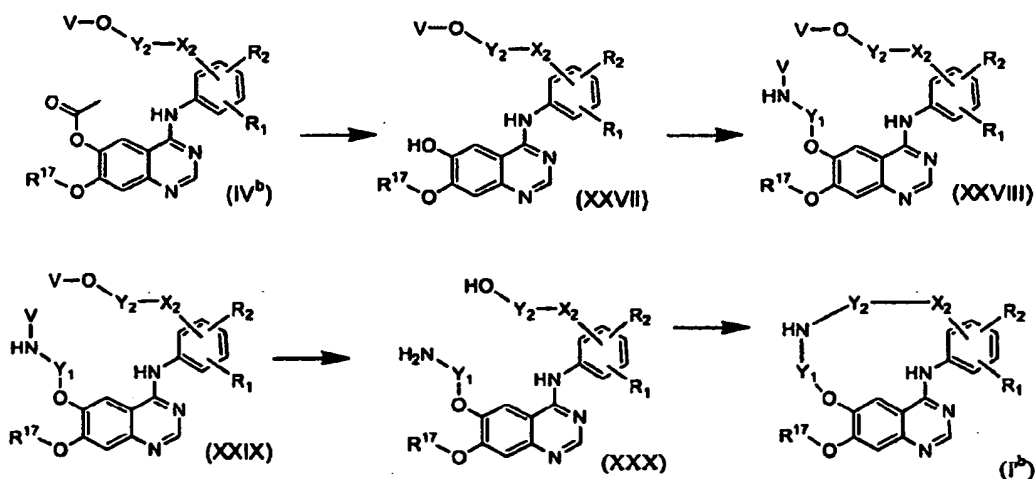
Het²⁰, Het²¹ y Het²² representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.

- 5 **7.** Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metoxi-13-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,12]benzoxadiazaclopentadecina,
- 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,12]benzoxadiazaclopentadecina,
- 10 19-cloro-8,9,10,11,13,14,16,21-octahidro-22-metoxi-13-(2-metilpropil)-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,10,13]benzoxatriazacloheptadecin-12,15-diona,
- 19-cloro-8,9,10,11,13,14,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,10,13]benzoxatriazacloheptadecin-12,15-diona,
- 15 19-cloro-18-fluoro-9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*]pirrolo[2,1-*k*][6,1,9,12]benzoxatriazaclopentadecin-11(8*H*)-ona,
- 18-cloro-9,10,11,12,13,14,15,20-octahidro-21-metoxi-14-metil-4,6-etanodiilideno-8*H*-pirimido[4,5-*b*][6,1,10,13]benzoxatriazaclohexadecina,
- 19-cloro-8,9,10,11,12,13,14,15,16,21-decahidro-22-metoxi-15-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,11,14]benzoxatriazacloheptadecina,
- 20 17-cloro-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metoxi-13-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,9,12]benzoxatriazaclopentadecina,
- 21-cloro-8,9,10,11,13,14,15,16,18,23-decahidro-25-metoxi-12*H*-4,6-etanodiilideno-13,17-metanopirimido[4,5-*b*][6,1,10,16]benzoxatriazacloheptadecin-12-ona,
- 18-cloro-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metoxi-13,14-dimetil-4,6-etanodiilideno-12*H*-pirimido[4,5-*b*][6,1,10,13]benzoxatriazaclohexadecin-12-ona,
- 25 19-cloro-15-etil-9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,11,14]benzoxatriazacloheptadecin-13(8*H*)-ona, o
- 19-cloro-9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-metoxi-14,15-dimetil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,11,14]benzoxatriazacloheptadecin-13(8*H*)-ona.
- 30 **8.** Un compuesto según la reivindicación 7, en el que dicho compuesto es 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metoxi-13-metil-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,12]benzoxadiazaclopentadecina.
- 9.** Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el sustituyente X² está en la posición 2', el sustituyente R¹ el sustituyente está en la posición 4', el sustituyente R² está en la posición 5', el sustituyente R³ está en la posición 3 y el sustituyente R⁴ en la posición 7 de la estructura de fórmula (I).
- 35 **10.** Un compuesto según la reivindicación 1 para uso como inhibidor de quinasa.
- 11.** Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso como medicamento.
- 12.** Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de proliferación celular tales como aterosclerosis, restenosis y cáncer.
- 40 **13.** Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad inhibidora de quinasa eficaz de un compuesto como el descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 14.** Un procedimiento para preparar un compuesto según las reivindicaciones 1 a 8, que comprende
- a) acoplar las 6-acetoxi-quinazolininas de fórmula (II) con las anilinas sustituidas adecuadas de fórmula (III) para proporcionar los intermedios de fórmula (IV), y desproteger los intermedios de fórmula (IV) seguido mediante el
- 45 cierre del anillo en condiciones adecuadas,



5

b) desproteger los intermedios de fórmula (IV^b) seguido por formación del éter correspondiente usando el alcohol aminado apropiado bajo condiciones convencionales proporciona los intermedios de fórmula (XXVIII). A continuación, la desprotección seguida por cierre del anillo proporciona los compuestos deseados de fórmula (I^b).



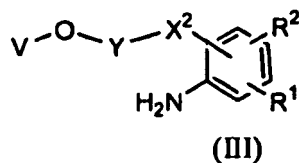
V = grupo protector tal como por ejemplo, grupos metilcarbonilo, t-butilo, metilo, etilo, bencilo o trialquilsililo o, en el caso de química de estado sólido, V representa la resina a la cual está unida el resto de la molécula.

10

R¹⁷ representa Ar³, Ar⁴-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alqueno de C₂₋₆ opcionalmente sustituido con Het¹² o R¹⁷ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halo, Het², NR⁷R⁸, NR⁹R¹⁰-carbonilo o Het³-carbonilo, donde Ar³, Ar⁴, Het¹², Het², R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y Het³ se definen como para los compuestos de fórmula (I)

Y₁ e Y₂ representan cada uno de manera independiente un alquilo C₁₋₅, CO-alquilo C₁₋₅, CO-CH₂R¹⁶-NH-

15. Uso de un intermedio de fórmula (III)



15

las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, en la que

V representa hidrógeno o un grupo protector seleccionado preferentemente del grupo que consiste en metilcarbonilo, t-butilo, metilo, etilo, bencilo o trialkilsililo;

5 Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alqueno C₃₋₉-, -alquil C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquiloxi C₁₋₄-carbonilamino-, -alqueno C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquiloxi C₁₋₄-carbonilamino-, -alquiloxi C₁₋₅-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-CO-NR¹⁵-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -alquil C₁₋₃-NH-CS-Het²⁰-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het²⁰-, alquil C₁₋₂-CO-Het²¹-CO-, -Het²²-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -CO-NH-alquilo C₁₋₆-, -NH-CO-alquilo C₁₋₆-, -CO-alquilo C₁₋₇-, -alquil C₁₋₇-CO-, -alquil C₁₋₆-CO-alquilo C₁₋₆-, -CO-Het²⁰-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-, -alquil C₁₋₂-CO-NR²⁰-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-NR²¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, o -NR¹²-CO-alquil C₁₋₃-NH-;

10 X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹², -NR¹²-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH-o -alquilo C₁₋₂-;

15 R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C₁₋₂-, alquilo C₁₋₆-, halo-fenil-carbonilamino-, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo;

20 R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxicarbonilo-, Het¹⁶-carbonilo-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, Het¹, formilo, alquilo C₁₋₄-, alquino C₂₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, cicloalquiloxi C₃₋₆-, alcoxi C₁₋₆-, Ar⁵, Ar¹-oxi-, dihidroxiborano, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo o NR⁵R⁶, alquil C₁₋₄-carbonilo- en el que dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄-;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

25 R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁸-alquilo C₁₋₄-, fenil-alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁷, alqueno C₂₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con Het¹⁹-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo-, alqueno C₂₋₄-sulfonilo-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o R¹² representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquiloxi C₁₋₄-;

R¹³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹³, Het¹⁴-alquilo C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquiloxi C₁₋₄-;

30 R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹⁵-alquilo C₁₋₄- o alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-;

R¹⁶ y R¹⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amina, imidazoilo o guanidino;

R¹⁸ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amina, imidazoilo o guanidino;

35 R²⁰ y R²² representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄-;

R²¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het²³-alquil C₁₋₄-carbonilo- o R²¹ representa mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con hidroxilo, pirimidinilo, dimetilamina o alquiloxi C₁₋₄-;

40 Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

45 Het¹³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

50 Het¹⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 1,3,2-dioxaborolano o

piperidinilo en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄; y

5 Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄;

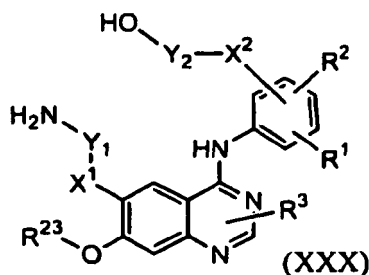
Het¹⁸ y Het¹⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄;

10 Het²⁰, Het²¹ y Het²² representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo C₁₋₄ hidroxi-alquilo C₁₋₄- o polihidroxi-alquilo C₁₋₄;

15 Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ y Ar⁵ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con ciano, alquil C₁₋₄-sulfonilo-, alquil C₁₋₄-sulfonilamino-, aminosulfonilamino-, hidroxi-alquilo C₁₋₄, aminosulfonilo-, hidroxi-, alquiloxi C₁₋₄- o alquilo C₁₋₄

en la síntesis de un compuesto según la reivindicación 1.

16. Un intermedio de fórmula (XXX)



20 las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, en la que

Y y Y2 representan cada uno independientemente un alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₆, CO-alquilo C₁₋₆, CO-alquilo C₁₋₅, Het²²-CH₂-CO, CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, Het²⁰, CR¹⁸R¹⁹-CO-, CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-NR²¹-CH₂-CO- o CO-alquil C₁₋₃-NH-;

25 X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹¹, -NR¹¹-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH-o -alquilo C₁₋₂-;

X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹², -NR¹²-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH-o -alquilo C₁₋₂-;

30 R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxi C₁₋₆-, alquilo C₁₋₆-, halo-fenil-carbonilamino-, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi o halo;

35 R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonilo-, Het¹⁶-carbonilo-, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, Het¹, formilo, alquilo C₁₋₄-, alquil C₂₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, alcoxi C₁₋₆-, Ar⁵, Ar¹-oxi-, dihidroxiborano, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi o NR⁵R⁶, alquil C₁₋₄-carbonilo- en el que dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi o alquilo C₁₋₄;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄-, amino-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, alquil C₁₋₄-sulfonilo- o fenilo;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

40 R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het⁸, aminosulfonilo-, mono- o di (alquil C₁₋₄)-aminosulfonilo, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-, hidroxicarbonil-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆, Het⁹-carbonil-alquilo C₁₋₄-, Het¹⁰-carbonilo-, polihidroxi-alquilo C₁₋₄-, Het¹¹-alquilo C₁₋₄- o Ar²-

alquilo C₁₋₄;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, Het⁴, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄;

5 R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het⁵, Het⁶-alquilo C₁₋₄, alquenil C₂₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con Het⁷-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo-, alquenil C₂₋₄-sulfonilo-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxi, amino o alquiloxi C₁₋₄;

10 R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁷, Het¹⁸-alquilo C₁₋₄, alquenil C₂₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con Het¹⁹-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo-, alquenil C₂₋₄-sulfonilo-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxi, amino o alquiloxi C₁₋₄;

R¹⁶ y R¹⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxi, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amina, imidazoilo o guanidino;

15 R¹⁸ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxi, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amina, imidazoilo o guanidino;

R²¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het²³-alquil C₁₋₄-carbonilo- o R²¹ representa mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con hidroxi, pirimidinilo, dimetilamina o alquiloxi C₁₋₄;

20 R²³ representa Ar³, Ar⁴-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con Het¹² o R²³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquiloxi C₁₋₄, hidroxi, halo, Het², NR⁷R⁸, NR⁹R¹⁰-carbonilo o Het³-carbonilo;

Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

25 Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo o ditianilo en el que dicho Het² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, halo, amino, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-sulfonilo-, aminosulfonilo-;

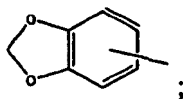
30 Het³, Het⁴ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het³, Het⁴ o Het⁸ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi-, amino-, alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, aminosulfonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo o amino-alquilo C₁₋₄;

35 Het⁵ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄;

40 Het⁶ y Het⁷ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄;

45 Het⁹ y Het¹⁰ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de furanilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het⁹ o Het¹⁰ es alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ o amino-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

Het¹¹ representa un heterociclo seleccionado de indolilo o



Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo o ditianilo en el que dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más

sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo, amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino- o mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄-;

5 Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 1,3,2-dioxaborolano o piperidinilo en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄; y

Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

10 Het¹⁸ y Het¹⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

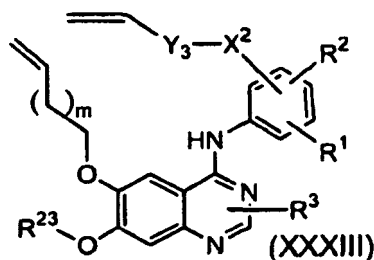
15 Het²⁰, Het²¹ y Het²² representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄- o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

Het²³ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

20 Ar¹, Ar³, Ar⁴ y Ar⁵ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con ciano, alquilo C₁₋₄-sulfonilo-, alquilo C₁₋₄-sulfonilamino-, aminosulfonilamino-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, aminosulfonilo-, hidroxilo-, alquiloxi C₁₋₄- o alquilo C₁₋₄-.

17. Uso de un intermedio según la reivindicación 16 en la síntesis de un compuesto según la reivindicación 1.

18. Un intermedio de fórmula (XXXIII)



25 las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, en el que

m representa 1, 2, 3 o 4;

X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹², -NR¹²-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH-o alquilo C₁₋₂;

30 Y₃ representa un alquilo C₁₋₅, CO-alquilo C₁₋₅ o CO-CR¹⁶R¹⁷-NH- o alquilo C₁₋₅-CO-opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino o alquilo C₁₋₄-carbonilamino;

R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C₁₋₆-, alquilo C₁₋₆-, halo-fenil-carbonilamino-, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo;

35 R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxycarbonilo-, Het¹⁶-carbonilo-, alquilo C₁₋₄-carbonilo-, alquilo C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo-, Het¹, formilo, alquilo C₁₋₄-, alquilo C₂₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, alcoxi C₁₋₆-, Ar⁵, Ar¹-oxi-, dihidroxiborano, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo o NR⁵R⁶, alquilo C₁₋₄-carbonilo- en el que dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o alquilo C₁₋₄-;

40 R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄-, amino-, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino-, alquilo C₁₋₄-sulfonilo- o fenilo;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁸-alquilo C₁₋₄-, fenil-alquiloxi C₁₋₄-carbonil-Het¹⁷, alquenil C₂₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con Het¹⁹-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo-, alquenil C₂₋₄-sulfonilo-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquiloxi C₁₋₄;

5 R¹⁶ y R¹⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amina, imidazoilo o guanidino;

R²³ representa Ar³, Ar⁴-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con Het¹² o R²³ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquiloxi C₁₋₄, hidroxilo, halo, Het², NR⁷R⁸, NR⁹R¹⁰-carbonilo o Het³-carbonilo;

10 Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en el que dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

15 Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 1,3,2-dioxaborolano o piperidinilo en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄;

20 Het¹⁸ y Het¹⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-; y

Ar¹ y Ar⁵ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con ciano, alquil C₁₋₄-sulfonilo-, alquil C₁₋₄-sulfonilamino-, aminosulfonilamino-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, aminosulfonilo-, hidroxilo-, alquiloxi C₁₋₄- o alquilo C₁₋₄.

19. Uso de un intermedio según la reivindicación 18 en la síntesis de un compuesto según la reivindicación 1.