

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 200**

51 Int. Cl.:
C07C 271/58 (2006.01)
C07D 239/91 (2006.01)
C07D 239/94 (2006.01)
C07D 265/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05854269 .7**
96 Fecha de presentación: **15.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1828150**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **Procedimientos de producción de 4-aminoquinazolin**

30 Prioridad:
17.12.2004 US 637278 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.06.2012

73 Titular/es:
**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
130 WAVERLY STREET
CAMBRIDGE, MA 02139, US**

72 Inventor/es:
**SILVA, Richard, A.;
JONES, Andrew y
BLYTHE, Todd, A.**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 382 200 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimientos de producción de 4-aminoquinazolinas

Campo técnico de la invención

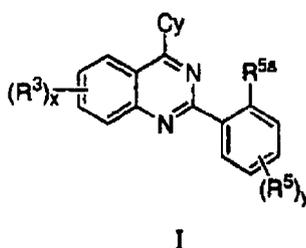
5 La presente invención se refiere a procedimientos de preparación de compuestos útiles como inhibidores de canales iónicos e intermedios de los mismos. El documento WO 20041078733 A1 describe compuestos de quinazolina que son útiles como inhibidores de canales de sodio y canales de calcio regulados por voltaje.

Antecedentes de la invención

La presente invención proporciona procedimientos de producción de 4-aminoquinazolinas y análogos de las mismas. Estos compuestos son útiles como inhibidores de canales de sodio y canales de calcio regulados por voltaje.

10 **Sumario de la invención**

Tal como se describe en el presente documento, la presente invención proporciona procedimientos de preparación de compuestos útiles como inhibidores de canales de sodio y canales de calcio regulados por voltaje. Dichos compuestos incluyen compuestos de fórmula I:



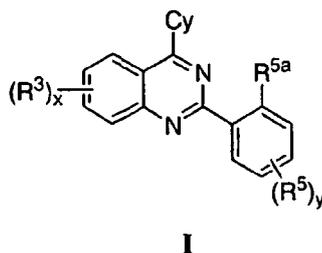
15 o sales adecuadas de los mismos;

en la que Cy, R³, x, R^{5a}, R⁵ e y son tal como se definen en cualquiera de las realizaciones del presente documento.

La presente invención también proporciona compuestos útiles como intermedios en los procedimientos de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

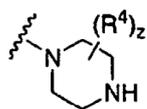
20 Los compuestos que se usan en la presente invención incluyen compuestos de fórmula I:



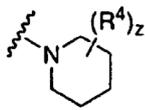
o sales adecuadas de los mismos;

en la que:

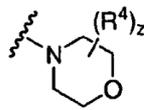
Cy es un anillo seleccionado de:



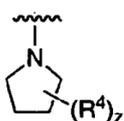
cc



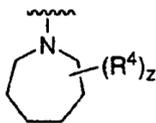
dd



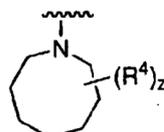
ee



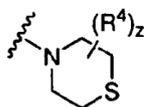
ff



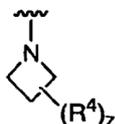
gg



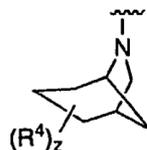
hh



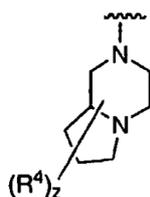
ii



jj



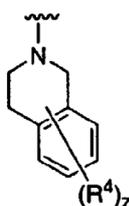
kk



ll



mm



nn



oo

en la que Cy está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono, nitrógeno o azufre sustituibles con z apariciones independientes de -R⁴-

cada z es independientemente 0-5;

- 5 cada R⁴ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático;

x es 0-4;

- 10 cada R³ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático;

y es 0-5;

- 15 cada R⁵ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R)₂, -OPO(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático;

- 20 R^{5a} es Cl, Br, F, CF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, -OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 4-CH₃-piperazin-1-ilo, OCOCH(CH₃)₂, OCO(ciclohexilo), -COCH₃, fenoxi opcionalmente sustituido,

O benciloxi opcionalmente sustituido; y

cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado seleccionados independien, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos temente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

- 10 Los compuestos que se usan en la presente invención incluyen los descritos en general anteriormente y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies divulgadas en el presente documento. Tal como se usan en el presente documento, se aplicarán las definiciones siguientes a menos de que se indique lo contrario. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican según la tabla periódica de los elementos, la versión CAS, el manual Handbook of Chemistry and Physics, 75ª ed. Adicionalmente, se describen principios generales de química orgánica en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª ed., ed.: Smith, MB. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

20 Tal como se describe en el presente documento, los compuestos que se usan en la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes, tales como los que se ilustran en general ya mencionados o como se ejemplifica mediante las clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la expresión "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo y cuando puede sustituirse más de una posición en una estructura dada con más de un sustituyente seleccionado del grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes consideradas por la presente invención son preferentemente las que se obtienen como resultado de la formación de compuestos estables o químicamente posibles. El término "estable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y preferentemente su recuperación, purificación y uso para uno o varios de los fines divulgados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente posible es uno que sustancialmente no se altera cuando se mantiene a temperaturas de 40 °C o inferiores, en ausencia de humedad o de otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

35 El término "alifático" o la expresión "grupo alifático", tal como se usan en el presente documento, significn una cadena de hidrocarburo lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida, que está completamente saturada o que contiene una o varias unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente insaturado o que contiene una o varias unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos de que se indique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos y en aún otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C₃-C₈ monocíclico o un hidrocarburo C₈-C₁₂ bicíclico que está completamente insaturado o que contiene una o varias unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula, en el que cualquier anillo individual de dicho sistema anular bicíclico tiene 3-7 miembros. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no están limitados a, grupos alquilo, alqueno, alquino lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquino)alquilo.

50 El término "heteroalifático", tal como se usa en el presente documento, significa grupos alifáticos en los que uno o dos átomos de carbono están independientemente reemplazados por uno o varios de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio. Los grupos heteroalifáticos pueden estar sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, ser cíclicos o no cíclicos, e incluyen grupos "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico".

55 El término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico", tal como se usa en el presente documento, significa sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos no aromáticos en los que uno o varios miembros de anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" tiene de tres a catorce miembros de anillo en los que uno o varios miembros de anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo.

El término "heteroátomo" significa uno o varios de entre oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluida

cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico; o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR (como en pirrolidinilo N-sustituído).

5 El término "insaturado", tal como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o varias unidades de insaturación.

El término "alcoxi" y el término "tioalquilo", tal como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo, tal como se ha definido previamente, unido a la cadena de carbonos principal a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi") o de un azufre ("tioalquilo").

10 Los términos "haloalquilo", "haloalqueno" y "haloalcoxi" significan alquilo, alqueno o alcoxi sustituidos, según sea el caso, con uno o varios átomos de halógeno. El término 'halógeno' significa F, Cl, Br o I.

15 El término "arilo", usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático y en los que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros. El término "arilo" puede usarse de forma intercambiable con la expresión "anillo de arilo". El término "arilo" también se refiere a sistemas anulares de heteroarilo tal como se definen a continuación.

20 El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto más grande como en "heteroaralquilo", "heteroaralcoxi" o "heteroariloxialquilo", se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático, al menos un anillo del sistema contiene uno o varios heteroátomos y en los que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros. El término "heteroarilo" puede usarse de forma intercambiable con la expresión "anillo de heteroarilo" o el término "heteroaromático".

25 Un grupo arilo (incluidos aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluidos heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o varios sustituyentes y, por lo tanto, puede estar "opcionalmente sustituido". A menos de que anteriormente se hayan definido de otra forma o de que se definan de otra forma a continuación, los sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se seleccionan generalmente de halógeno; -R⁰; -OR⁰; -SR⁰; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R⁰; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R⁰; -(CH₂)₁₋₂(Ph), opcionalmente sustituido con R⁰; -CH=CH(Ph), opcionalmente sustituido con R⁰; -NO₂; -CN; -N(R⁰)₂; -N(R⁰)C(O)R⁰; -NR⁰C(S)R⁰; -NR⁰C(O)N(R⁰)₂; -NR⁰C(S)N(R⁰)₂; -NR⁰CO₂R⁰; -NR⁰NR⁰C(O)N(R⁰)₂; -NR⁰NR⁰CO₂R⁰; -C(O)C(O)R⁰; -C(O)CH₂C(O)R⁰; -CO₂R⁰; -C(O)R⁰; -C(S)R⁰; -C(O)N(R⁰)₂; -C(S)N(R⁰)₂; -OC(O)N(R⁰)₂; -OC(O)R⁰; -C(O)N(OR⁰)R⁰; -C(NOR⁰)R⁰; -S(O)₂R⁰; -S(O)₃R⁰; -SO₂N(R⁰)₂; -S(O)R⁰; -NR⁰SO₂N(R⁰)₂; -NR⁰SO₂R⁰; -N(OR⁰)R⁰; -C(=NH)-N(R⁰)₂; -P(O)₂R⁰; -PO(R⁰)₂; -OPO(R⁰)₂; -(CH₂)₂O₂NHC(O)R⁰; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R⁰; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R⁰; -(CH₂)₁₋₂(Ph), opcionalmente sustituido con R⁰; o -CHCH(Ph), opcionalmente sustituido con R⁰; en los que cada aparición independiente de R⁰ se selecciona de hidrógeno, alifático C₁₋₆, un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 5-6 no sustituido, fenilo, -O(Ph) o -CH₂(Ph), o, sin perjuicio de la definición anterior, dos apariciones independientes de R⁰, en el mismo sustituyente o en distintos sustituyentes, tomadas conjuntamente con el átomo o los átomos a los que está unido cada grupo R⁰ forman un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

40 Los sustituyentes opcionales del grupo alifático de R⁰ se seleccionan de NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄) o haloalifático C₁₋₄, en los que cada uno de los grupos alifáticos C₁₋₄ de R⁰ no está sustituido.

45 Un grupo alifático o heteroalifático o un anillo heteroacíclico no aromático puede contener uno o varios sustituyentes y, por lo tanto, estar "opcionalmente sustituido". A menos de que anteriormente se hayan definido de otra forma o de que se definan de otra forma a continuación, los sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo alifático o heteroalifático o de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan de los enumerados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y adicionalmente incluyen: =O, =S, =NNHR^{*}, =NN(R^{*})₂, =NNHC(O)R^{*}, =NNHCO₂(alquilo), =NNHSO₂(alquilo) o =NR^{*}, en los que cada R^{*} se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

50 A menos de que se haya definido de otra forma anteriormente y en el presente documento, los sustituyentes opcionales del nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan generalmente de -R⁺, -N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -CO₂R⁺, -C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -SO₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -C(=S)N(R⁺)₂, -C(=NH)-N(R⁺)₂ o -NR⁺SO₂R⁺, en los que R⁺ es hidrógeno, un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, -O(Ph) opcionalmente sustituido, -CH₂(Ph) opcionalmente sustituido, -(CH₂)₁₋₂(Ph) opcionalmente sustituido; -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido; o un heteroarilo o anillo heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno o azufre, o, sin perjuicio de la definición anterior, dos apariciones independientes de R⁺, en el mismo sustituyente o en distintos sustituyentes, tomadas conjuntamente con el átomo o los átomos a los que está unido cada grupo R⁺ forman un anillo monocíclico

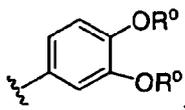
o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

5 Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático o en el anillo de fenilo de R^+ se seleccionan de $-NH_2$, $-NH$ (alifático C_{1-4}), $-N$ (alifático $C_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , $-OH$, $-O$ (alifático C_{1-4}), $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2$ (alifático C_{1-4}), $-O$ (haloalifático C_{1-4}) o halo(alifático C_{1-4}), en los que cada uno de los grupos alifáticos C_{1-4} de R^+ está no sustituido.

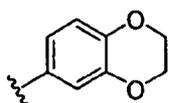
La expresión "cadena de alquilideno" se refiere a una cadena de carbonos lineal o ramificada que puede estar totalmente saturada o tener una o varias unidades de insaturación y que tiene dos puntos de unión al resto de la molécula.

10 Tal como se ha detallado anteriormente, en algunas realizaciones, dos apariciones independientes de R^0 (o R^+ , R , R' o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento), se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

15 Los ejemplos de anillos que se forman cuando dos apariciones independientes de R^0 (o R^+ , R , R' cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que está unida cada variable incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: a) dos apariciones independientes de R^0 (o R^+ , R , R' cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) que están unidas al mismo átomo y que se toman conjuntamente con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo $N(R^0)_2$, en el que ambas apariciones de R^0 se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R^0 (o R^+ , R , R' cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) que están unidas a átomos diferentes y que se toman conjuntamente con ambos dichos átomos para formar un anillo, por ejemplo en el que el grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de OR^0



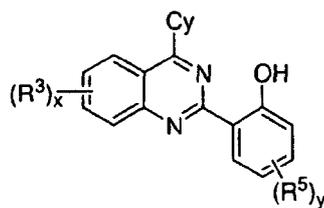
25 estas dos apariciones de R^0 se toman conjuntamente con los átomos de oxígeno a los que están unidas para formar un anillo condensado de 6 miembros que contiene oxígeno:



30 Se apreciará que puede formarse una diversidad de otros anillos cuando dos apariciones independientes de R^0 (o R^+ , R , R' cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que está unida cada variable y que los ejemplos detallados anteriormente no pretenden actuar como limitación.

35 A menos de que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento se pretende que incluyan todas las formas isómeras (por ejemplo, enantiómeras, diastereómeras y geométricas (o conformacionales) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, (Z) y (F) de isómeros con enlace doble y (Z) y (F) para isómeros conformacionales. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantiómeras, diastereómeras y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos de que se indique lo contrario, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. A menos de que se indique lo contrario, se pretende que las estructuras descritas en el presente documento incluyan compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o un tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de la invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas o sondas analíticas en ensayos biológicos.

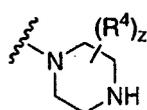
45 En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos en el presente documento son útiles para preparar compuestos de fórmula la:



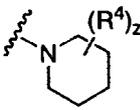
Ia

o sales adecuadas de los mismos; en la que:

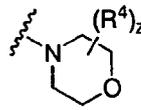
Cy es un anillo seleccionado de:



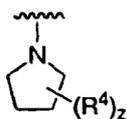
cc



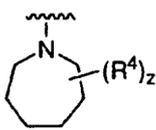
dd



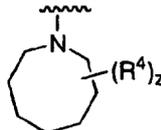
ee



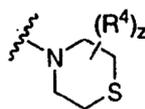
ff



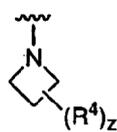
gg



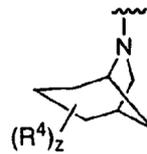
hh



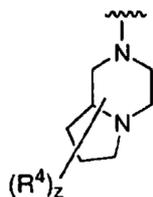
ii



jj



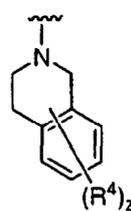
kk



ll



mm



nn



oo

5

en la que Cy está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono, nitrógeno o azufre sustituibles con z apariciones independientes de -R⁴-

cada z es independientemente 0-5;

10 cada R⁴ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático;

x es 0-4;

cada R³ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático;

5

y es 0-5;

cada R⁵ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R)₂, -OPO(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático; y

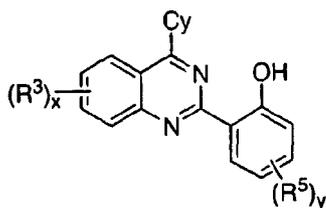
10

cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

15

dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

20 En otras realizaciones, los procedimientos descritos en el presente documento son útiles para preparar compuestos de fórmula **Ia**:



Ia

o sales adecuadas de los mismos; en la que:

Cy es azetidín-1-ilo (**jj**), pirrolidín-1-ilo (**ff**), piperidín-1-ilo (**dd**) o piperazín-1-ilo (**cc**), en los que Cy está opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de R⁴;

25

cada R⁴ es independientemente Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, CN, -COOH, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(Pr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂(CH₂)₃CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₂CH₃, -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH(OH)CH₂C(CH₃)₃, -NHCOOCH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -COO(CH₂)₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de -piperidinilo, piperizinilo, morfolino; alcoxi C₁₋₄, fenilo, feniloxi, bencilo, benciloxi, -CH₂ciclohexilo, piridilo, -CH₂piridilo o -CH₂tiazolilo;

30

x es 1 ó 2;

cada aparición de R³ es independientemente Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OOH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -CONH(ciclopropilo), -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de -piperidinilo, piperizinilo, morfolino, fenilo, feniloxi, bencilo o benciloxi;

35

y es 0-4; y

cada R⁵ es Cl, Br, F, CF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, -OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 4-CH₃-piperazín-1-ilo, OCOCH(CH₃)₂, OCO(ciclopentilo), -COCH₃, fenoxi opcionalmente sustituido o benciloxi opcionalmente sustituido.

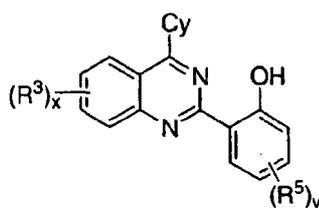
40

En otras realizaciones más, los procedimientos descritos en el presente documento son útiles para preparar compuestos de fórmula Ia en la que x es 1 y R³ está en la posición 7 del anillo de quinazolinona y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -OF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ o -CN. En

otras realizaciones más, x es 1 y R³ está en la posición 7 del anillo de quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -OF₃, -OCF₃, -OCH₃ o -OCH₂CH₃. En otras realizaciones determinadas, x es 1 y R³ está en la posición 7 del anillo de quinazolina y es metilo.

- 5 Según otra realización, Cy es piperazin-1-ilo (**cc**), y es 0, x es 1 y R³ está en la posición 7 del anillo de quinazolina y es metilo.

Según otra realización más, los procedimientos descritos en el presente documento son útiles para preparar compuestos de fórmula **1a**:

**1a**

o sales adecuadas de los mismos; en la que:

- 10 Cy es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de azetidín-1-ilo (**jj**), pirrolidín-1-ilo (**ff**), piperidín-1-ilo (**dd**) o piperazin-1-ilo (**cc**), en los que Cy está opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de R⁴;

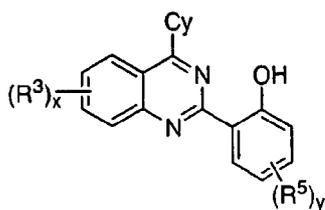
cada R⁴ es independientemente Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, CN, -COOH, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(Pr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂(CH₂)₃CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₂CH₃, -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂, -

- 15 C(O)CH(OH)CH₂C(CH₃)₃, -NHCOOCH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -COO(CH₂)₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de -piperidínilo, piperizinilo, morfolino; alcoxi C1-4, fenilo, feniloxi, bencilo, benciloxi, -CH₂ciclohexilo, piridilo, -CH₂piridilo o -CH₂tiazolilo;

x es 1;

- 20 cada R³ es Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, ON, -COOH, -OH o -OCH₃; y es 0 ó 1; y cada R⁵ es independientemente Cl, Br, F, CF₃, Me, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂.

En determinadas realizaciones, los procedimientos descritos en el presente documento son útiles para preparar compuestos de fórmula **1a**:

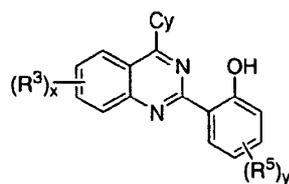
**1a**

o sales adecuadas de los mismos;

- 25 en la que:

Cy es piperazin-1-ilo no sustituido, x es 1 e y es 0.

En otras realizaciones determinadas, los procedimientos descritos en el presente documento son útiles para preparar compuestos de fórmula **1a**:

**Ia**

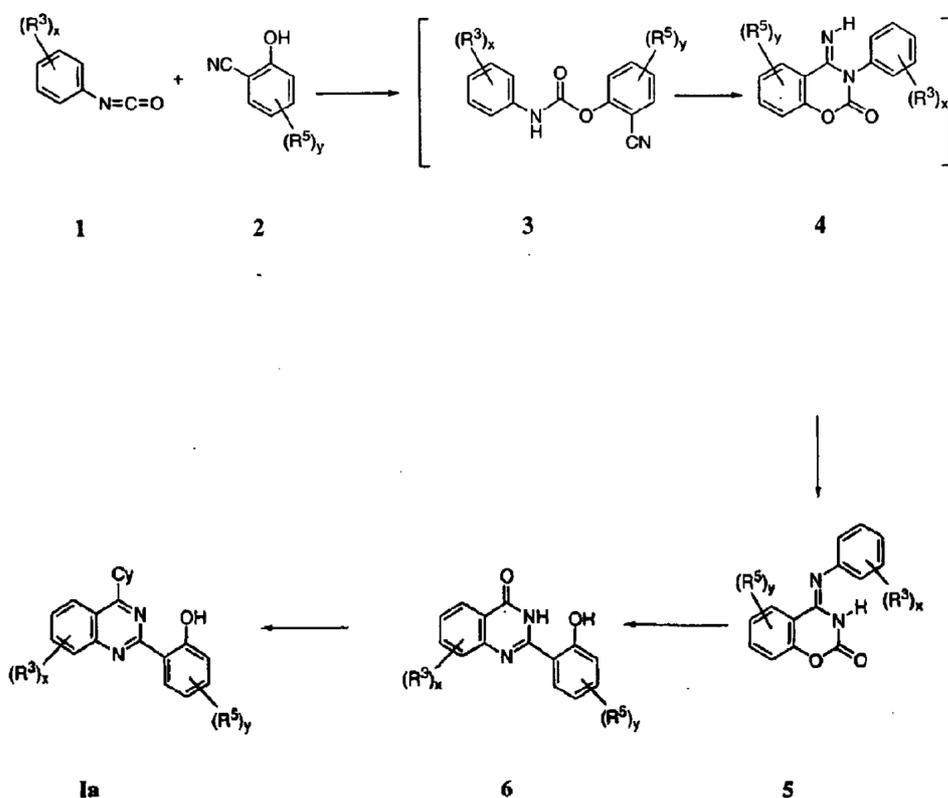
o sales adecuadas de los mismos;

en la que:

Cy es piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido en el nitrógeno con R⁴, x es 1 e y es 0.

5 Los compuestos de fórmula **Ia** se preparan, en general, tal como se ilustra en el esquema I, a continuación.

Esquema 1



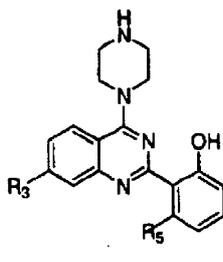
El esquema I anterior representa un procedimiento general para preparar compuestos de fórmula Ia. Como es evidente, dichos compuestos de fórmula Ia corresponden a compuestos de fórmula I en la que R^{5a} es -OH. Un experto en la técnica reconocerá que una diversidad de compuestos de fórmula I en la que R^{5a} es distinto de -OH se preparan a partir del intermedio 6 o de una sal adecuado del mismo usando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el grupo -OH del intermedio 6 puede convertirse en un grupo saliente adecuado. Tal como se usa en el presente documento, un grupo saliente adecuado es un resto químico que se desplaza fácilmente por el resto químico entrante deseado. Los grupos salientes adecuados son bien conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry," Jerry March, 4^a ed., páginas 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. (1992) y "Comprehensive Organic Transformations," Larock, Richard C., 2^a ed., John Wiley & Sons, 1999.

Dichos grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, alcoxi, sulfonilo, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquensulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido y restos diazonio.

El grupo saliente adecuado puede desplazarse, entonces, por una diversidad de restos para formar compuestos de fórmula I. Por lo tanto, se apreciará que después de que el grupo hidroxilo del intermedio 6 se convierta en un grupo

saliente adecuado, puede incorporarse una diversidad de grupos funcionales para formar un compuesto de fórmula I que tenga una diversidad de grupos R^5 . Por ejemplo, dicho grupo saliente puede desplazarse por halógeno, un resto haloalquilo, un resto alquilo, CN, un resto carboxilato, NH_3 , $NH(CH_3)_2$, $N(Et)_2$, $NH(iPr)_2$, $HC(CH_2)_{200}H_3$, $HCONH_2$, $HCOOCH_3$, $HOCH_3$, $HOCH_2CH_3$, HCH_2OH , NH_2OOCCH_3 , HSO_2NH_2 , $HSO_2NHC(CH_3)_2$, $HOCOC(CH_3)_3$, $HOCOCH_2C(CH_3)_3$, $HO(CH_2)_2N(CH_3)_2$, 4-CH₃-piperazin-1-ilo, $HOCOCH(CH_3)_2$, $HOCO$ (ciclopentilo), $HCOCH_3$, fenoxi opcionalmente sustituido o benciloxi opcionalmente sustituido para formar un compuesto de fórmula I. Un experto en la técnica reconocerá también que estos grupos pueden activarse con el fin de afectar a dicho desplaza.

Según otra realización de la presente invención, los procedimientos descritos en el presente documento son útiles para preparar el compuesto Iaa-1 o una sal adecuada del mismo:

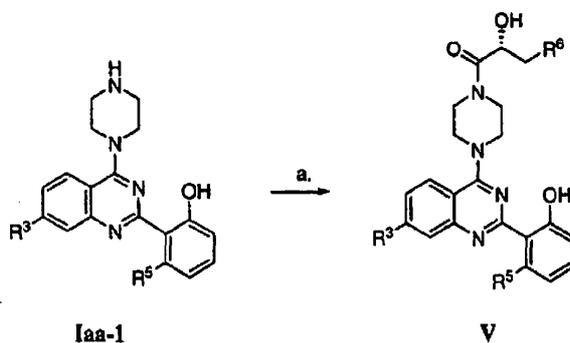


Iaa-1

10

en la que R^3 es metilo o hidrógeno y R^5 es flúor o hidrógeno.

Según otra realización de la presente invención, los procedimientos descritos en el presente documento son útiles para preparar un compuesto de fórmula V a partir de un compuesto de fórmula Iaa-1:



Iaa-1

V

15 que comprende la etapa adicional de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula Iaa-1 con un ácido adecuado tal como (R) ácido isocaproico en condiciones de acoplamiento amídico adecuado; en la que R^6 es isopropilo o t-butilo, R^5 es metilo o hidrógeno y R^5 es flúor o hidrógeno.

20 En una realización de compuestos de fórmula V, R^6 es isopropilo, R^3 es metilo y R^5 es hidrógeno. En otra realización de fórmula V, R^6 es t-butilo, R^3 es metilo y R^5 es hidrógeno. En otra realización más de fórmula V, R^6 es isobutilo, R^3 es hidrógeno y R^5 es hidrógeno. En otra realización más de fórmula V, R^6 es t-butilo, R^3 es metilo y R^5 es flúor. O, en la fórmula V, R^6 es t-butilo, R^3 es hidrógeno y R^5 es flúor.

25 En una realización, las condiciones adecuadas de acoplamiento amídico incluyen una diversidad de disolventes orgánicos usados comúnmente (tales como cloruro de metileno, THE, acetato de etilo, acetonitrilo, DMF, etc.), reactivos de acoplamiento amídico disponibles comercialmente conocidos por los expertos en la técnica (tales como EDC, BOP, BOP-Cl, DCC, HOBT, etc.), bases inorgánicas (tales como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , CS_2CO_3) o bases orgánicas (Et_3N , base de Hunig, N-metilmorfolina, imidazol, 4-DMAP, etc.) y una temperatura de reacción adecuada (de 0 °C a más de 100 °C) y una atmósfera adecuada (tal como aire, nitrógeno, argón, etc.). En una realización para preparar compuestos de fórmula V, el disolvente orgánico es DMF, los agentes de acoplamiento son EDC y HOBT, la base orgánica es 4-metilmorfolina, la atmósfera es de nitrógeno y la temperatura es temperatura ambiente.

30 En otra realización, el procedimiento comprende también la etapa de formar una sal del compuesto de fórmula V. En una realización la sal es una sal de ácido metanosulfónico.

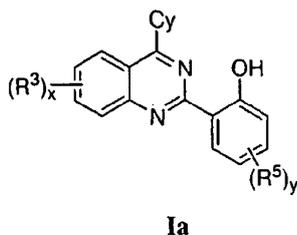
Un experto en la técnica reconocerá que pueden prepararse compuestos de fórmula V usando procedimientos

5 conocidos en la técnica. Por ejemplo, para preparar el compuesto V, en el que R⁶ es isopropilo o t-butilo, el intermedio ácido asociado de acoplamiento disponible comercialmente o sintetizado se usa junto con reactivos de acoplamiento amídico adecuados con o sin la adición de base orgánica o inorgánica y en una diversidad de disolventes orgánicos usados comúnmente. En una realización, en la que R⁶ es isopropilo, un experto en la técnica será capaz de producir el asociado de acoplamiento ácido isocaproico a partir de leucina usando técnicas conocidas de química orgánica. Finalmente, un experto en la técnica reconocerá que la base libre de compuestos de fórmula V puede convertirse en una sal adecuada para purificación adicional. En una realización, la sal de ácido metanosulfónico es útil para purificar compuestos de fórmula V.

10 En otra realización, el compuesto de fórmula la se producir como sal de un ácido sulfónico o de un ácido dicarboxílico. El ácido sulfónico o el ácido dicarboxílico específico útil para producir la sal del compuesto de fórmula la puede seleccionarse de los ácidos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Practical Process, Research, & Development, Anderson, Neal G., Academic Press, 2000, cuyo contenido se incorpora al presente documento por referencia.

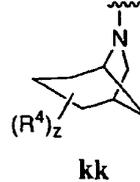
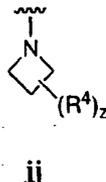
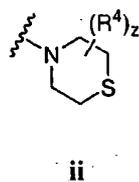
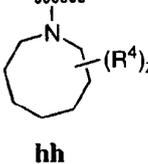
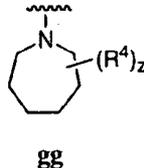
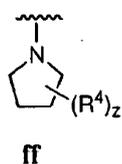
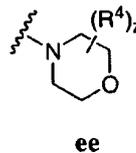
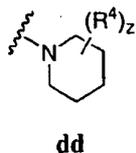
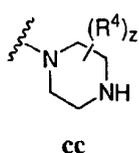
15 Según una realización, el compuesto de fórmula la se produce como sal de un ácido sulfónico. Los ejemplos de ácidos sulfónicos incluyen ácido metilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc. Según una realización, el compuesto de fórmula la se produce como sal de un ácido metilsulfónico. Según otra realización, el compuesto de fórmula la se produce como sal de un ácido dicarboxílico. En una realización, el ácido dicarboxílico se selecciona de ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico o ácido fumárico. O, el ácido dicarboxílico es ácido oxálico.

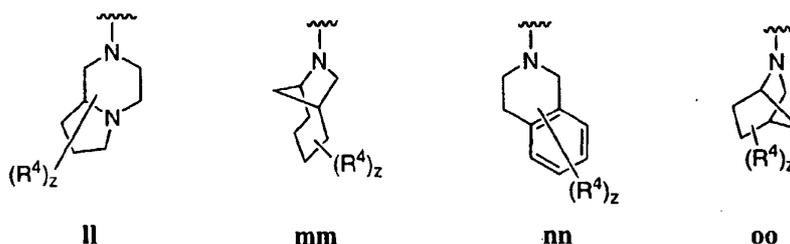
20 En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula la:



o una sal adecuadas del mismo; en la que:

Cy es un anillo seleccionado de:





y Cy está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono, nitrógeno o azufre sustituibles con z apariciones independientes de $-R^4$;

cada z es independientemente 0-5;

- 5 cada R^4 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 cicloalifático o alquilo C_1-C_6 heterocicloalifático;

x es 0-4;

- 10 cada R^3 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 cicloalifático o alquilo C_1-C_6 heterocicloalifático;

y es 0-5;

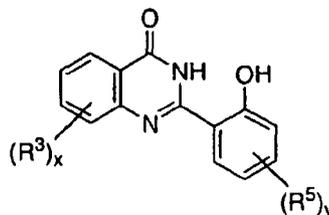
- 15 cada R^5 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-S(O)_2N(R')_2$, $-OCOR'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCON(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R)_2$, $-OPO(R')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 cicloalifático o alquilo C_1-C_6 heterocicloalifático; y

- 20 cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

- 25 dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula II:



II

30

o una sal adecuada del mismo; en la que:

x es 0-4.;

cada R³ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático;

5

y es 0-5;

cada R⁵ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R)₂, -OPO(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático; y

10

cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

15

dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

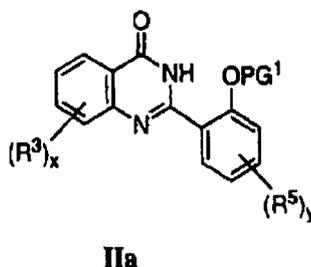
20 y

(b) convertir dicho compuesto de fórmula II o una sal adecuada del mismo en un compuesto de fórmula Ia;

el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula Ia o una sal adecuada del mismo a partir de un compuesto de fórmula II o una sal adecuada del mismo comprende además las etapas de:

(a) proteger el grupo hidroxilo del compuesto II con un grupo protector de hidroxilo adecuado para formar un compuesto de fórmula IIa:

25



o una sal adecuada del mismo;

en la que:

OPG¹ es un grupo éster;

30 x es 0-4;

cada R³ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático;

35 y es 0-5;

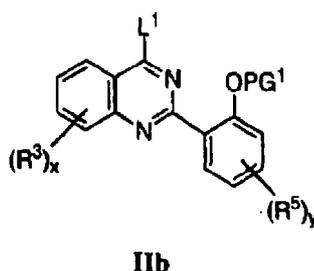
cada R⁵ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R)₂, -OPO(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático

40 o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático; y

5 cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

10 (b) convertir el resto cetona del compuesto de fórmula IIa o una sal adecuada del mismo en un grupo saliente para formar un compuesto de fórmula IIb:



o una sal adecuada del mismo;

en la que:

OPG¹ es un grupo éster;

15 L¹ es un grupo saliente adecuado;

x es 0-4;

20 cada R³ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ cicloalifático o alquilo C₁₋₆ heterocicloalifático;

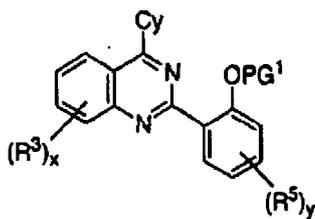
y es 0-5;

25 cada R⁵ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂, -OPO(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ cicloalifático o alquilo C₁₋₆ heterocicloalifático;

30 cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

35 (c) desplazar dicho grupo saliente adecuado con un resto Cy adecuado para formar un compuesto de fórmula IIc:



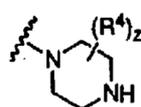
IIc

o una sal adecuada del mismo;

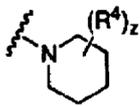
en la que:

OPG¹ es un grupo éster;

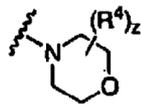
5 Cy es un anillo seleccionado de:



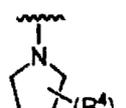
cc



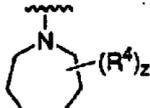
dd



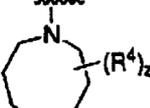
ee



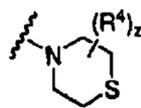
ff



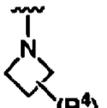
gg



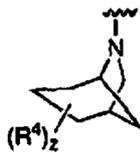
hh



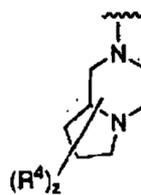
ii



jj



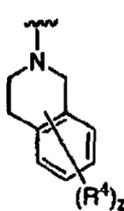
kk



ll



mm



nn



oo

y Cy está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono, nitrógeno o azufre sustituibles con z apariciones independientes de -R⁴;

cada z es independientemente 0-5;

10 cada R⁴ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R¹)₂, -CH₂N(R¹)₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R¹)₂, -OCON(R¹)₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R¹)₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático;

x es 0-4;

cada R³ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático;

y es 0-5;

cada R⁵ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂, -OPO(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático; y

cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

y

(d) eliminar el grupo protector de hidroxilo adecuado para formar un compuesto de fórmula Ia o una sal adecuada del mismo.

Los grupos protectores de hidroxilo son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en "Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen además, pero no están limitados a, ésteres, aliléteres, éteres, sililéteres, alquiléteres, arilalquiléteres y alcoxilalquiléteres. Los ejemplos de dichos ésteres incluyen formiatos, acetatos, carbonatos y sulfonatos. Los ejemplos específicos incluyen formato, benzoilformato, cloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenditio)pentanoato, pivaloato (trimetilacetil), crotonato, 4-metoxi-crotonato, benzoato, p-benilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato, carbonatos tales como metil, 9-fluoroenilmetil, etil, 2,2,2-tricloroetil, 2-(trimetilsilil)etil, 2-(fenilsulfonil)etil, vinil, alil y p-nitrobencilcarbonato. Los ejemplos de dichos sililéteres incluyen trimetilsilil, trietilsilil, t-butildimetilsilil, t-butildifenilsilil, triisopropilsilil y otros trialkilsililéteres. Los alquiléteres incluyen metil, bencil, p-metoxibencil, 3,4-dimetiloxibencil, tritil, t-butil, alil y aliloxicarboniléteres o derivados. Los alcoxilalquiléteres incluyen acetales tales como metoximetil, metiltiometil, (2-metoxietoxi)metil, benciloximetil, beta-(trimetilsilil)etoximetil y tetrahidropiraniéteres. Los ejemplos de arilalquiléteres incluyen bencil, p-metoxibencil (MPM), 3,4-dimetoxibencil, O-nitrobencil, p-nitrobencil, p-halobencil, 2,6-diclorobencil, p-cianobencil, 2- y 4-picoliléteres. El grupo protector de hidroxilo adecuado OPG¹ de compuestos de fórmulas Ia, Ib y Ic es un grupo éster. En otras realizaciones, el grupo protector de hidroxilo adecuado OPG¹ de compuestos de fórmulas Ia, Ib y Ic es un grupo pivaloato (trimetilacetilo).

Los procedimientos de adición y eliminación de dichos grupos protectores de hidroxilo son bien conocidos en la técnica, por ejemplo en P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, 1994, y en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999. Un experto en la técnica reconocerá que el procedimiento apropiado para lograr eliminar el grupo protector de un compuesto de fórmula Ic, en la etapa 8d), dependerá de los grupos protectores reales usados e incluye los descritos por Greene. Por ejemplo, cuando dicho grupo protector de hidroxilo de un compuesto de fórmula Ic es un grupo éster, dicha eliminación puede realizarse por saponificación.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo saliente adecuado es un resto químico que es desplazado fácilmente por el resto químico entrante deseado. Los grupos salientes adecuados son bien conocidos en la técnica; véanse, por ejemplo, 'Advanced Organic Chemistry,' Jerry March, 4ª ed., páginas 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. (1992) y 'Comprehensive Organic Transformations,' Larock, Richard C., 2ª ed., John Wiley & Sons, 1999. Los ejemplos de grupos salientes adecuados L¹ de fórmula Ib incluyen, pero no están limitados a, halógeno, alcoxi, sulfínilo, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquenilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido y restos diazonio. Los ejemplos de grupos salientes adecuados L¹ de fórmula Ib incluyen cloro, yodo, bromo, flúor, metanosulfonilo (mesilo), tosilo, triflato, nitro-fenilsulfonilo (nosilo) y bromo-fenilsulfonilo (brosilo). En determinadas realizaciones, el grupo saliente adecuado L¹ de fórmula Ib es un grupo halógeno. En otras realizaciones, el grupo saliente adecuado L¹ de fórmula Ib es un grupo cloro.

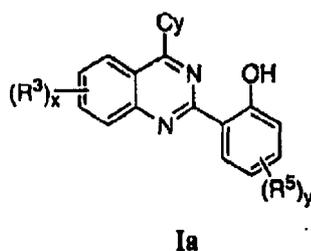
Según una realización alternativa, el grupo saliente adecuado puede generarse in situ dentro del medio de reacción. Por ejemplo, un grupo saliente puede generarse in situ a partir de un precursor de dicho compuesto en el que dicho

precursor contiene un grupo que se reemplaza fácilmente por dicho grupo saliente in situ.

En otras realizaciones, la preparación de un compuesto de fórmula Ia a partir de un compuesto de fórmula II comprende además la etapa de formar una sal del compuesto de fórmula Ia. Según un aspecto de la presente invención, la sal es la sal de ácido oxálico. Según otro aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula Ia se trata con ácido oxálico para formar la sal de ácido oxálico del mismo, después la sal se convierte en base libre y se trata con ácido metanosulfónico para formar la sal mesilato de un compuesto de fórmula Ia.

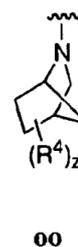
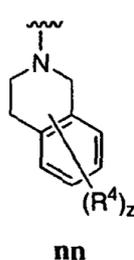
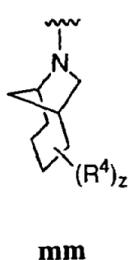
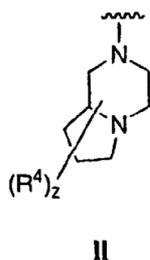
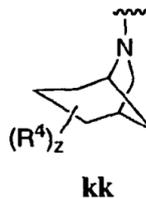
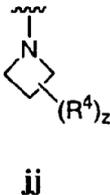
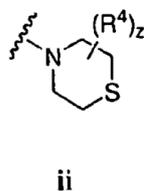
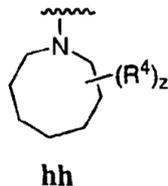
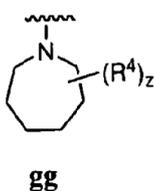
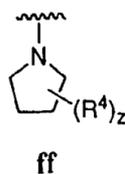
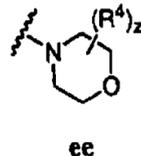
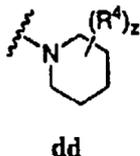
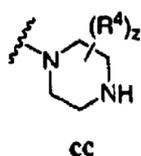
5

Un compuesto de fórmula Ia:



o una sal adecuada del mismo; en la que:

10 Cy es un anillo seleccionado de:



y Cy está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono, nitrógeno o azufre sustituibles con z

apariciones independientes de $-R^4$;

cada z es independientemente 0-5;

5 cada R^4 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 cicloalifático o alquilo C_1-C_6 heterocicloalifático;

x es 0-4;

10 cada R^3 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 cicloalifático o alquilo C_1-C_6 heterocicloalifático; y es 0-5;

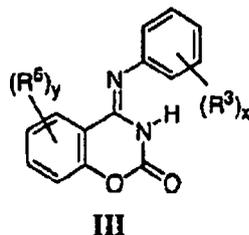
15 cada R^5 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-S(O)_2N(R')_2$, $-OCOR'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCON(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R)_2$, $-OPO(R')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 cicloalifático o alquilo C_1-C_6 heterocicloalifático; y

20 cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

25 puede prepararse:

(a) proporcionando un compuesto de fórmula III:



o una sal adecuada del mismo;

en la que:

30 x es 0-4;

cada R^3 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 cicloalifático o alquilo C_1-C_6 heterocicloalifático;

35 y es 0-5;

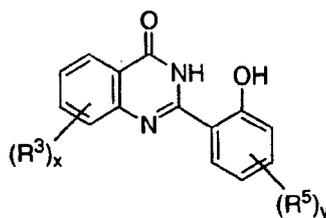
40 cada R^5 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-S(O)_2N(R')_2$, $-OCOR'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCON(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R)_2$, $-OPO(R')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 cicloalifático o alquilo C_1-C_6 heterocicloalifático; y

cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un anillo

monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

- 5 dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

(b) convirtiendo dicho compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula II:



II

- 10 o una sal adecuada del mismo;

en la que:

x es 0-4;

- 15 cada R³ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático;

y es 0-5;

- 20 cada R⁵ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂, -OPO(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático; y

- 25 cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁-₆ opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

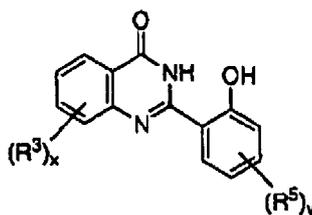
- 30 dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

y

(c) convirtiendo dicho compuesto de fórmula II en un compuesto de fórmula Ia.

- 35 La conversión de un compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula II, en la etapa (b), puede verse afectada por el calentamiento. La etapa (b) puede realizarse a 150-275 °C. La etapa (b) puede realizarse a 200-250 °C en un disolvente aprótico. La etapa (b) puede realizarse en feniléter.

La presente invención usa un compuesto de fórmula II:



II

o una sal adecuada del mismo;

en la que:

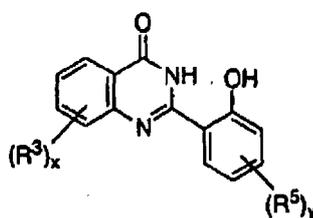
x es 0-4;

- 5 cada R^3 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 cicloalifático o alquilo C_1-C_6 heterocicloalifático;

y es 0-5;

- 10 cada R^5 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-S(O)_2N(R')_2$, $-OCOR'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCON(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R)_2$, $-OPO(R')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 cicloalifático o alquilo C_1-C_6 heterocicloalifático; y
- 15 cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o
- 20 dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

La presente invención usa un compuesto de fórmula II:



II

- 25 o una sal adecuada del mismo;

en la que:

x es 0-4;

- 30 cada R^3 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 cicloalifático o alquilo C_1-C_6 heterocicloalifático;

y es 0-5;

5 cada R⁵ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R)₂, -OPO(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático; y

10 cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

15 Los compuestos siguientes son conocidos de la técnica anterior:

Glicina, N-[2-[2-[6-[bis(carboximetil)amino]-2,3-difluorofenoxi]etoxi]-4-(3,4-dihidro-4-oxo-2-quinazolinil)-5-hidroxifenil]-N-(carboximetil)-, sal de tetrapotasio;

Glicina, N-[2-[2-[2-[bis(carboximetil)amino]-5-(1,4-dihidro-4-oxo-2-quinazolinil)-4-hidroxifenoxi]etoxi]-4-fluorofenil]-N-(carboximetil)-, sal de tetrapotasio;

20 Glicina, N-[2-[2-[2-[bis(2-metoxi-2-oxoetil)amino]-5-(1,4-dihidro-4-oxo-2-quinazolinil)-4-hidroxifenoxi]etoxi]-4-fluorofenil]-N-(2-metoxi-2-oxoetil)-, éster metílico;

Glicina, N-[2-[2-[6-[bis(2-metoxi-2-oxoetil)amino]-2,3-difluorofenoxi]etoxi]-4-(3,4-dihidro-4-oxo-2-quinazolinil)-5-hidroxifenil]-N-(2-metoxi-2-oxoetil)-, éster metílico;

25 Glicina, N-[2-[2-[2-[bis(carboximetil)amino]-5-(1,4-dihidro-4-oxo-2-quinazolinil)-4-hidroxifenoxi]etoxi]-4-metilfenil]-N-(carboximetil)-;

Glicina, N-[2-[2-[2-[bis(carboximetil)amino]-5-(1,4-dihidro-4-oxo-2-quinazolinil)-4-hidroxifenoxi]etoxi]-4-fluorofenil]-N-(carboximetil)-;

4(1H)-Quinazolinona, 6-amino-2-(2-hidroxifenil)-;

4(1H)-Quinazolinona, 2-(2-hidroxifenil)-6-nitro-;

30 4(1H)-Quinazolinona, 2-(2-hidroxifenil)-;

4(1H)-Quinazolinona, 6-cloro-2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-;

4(1H)-Quinazolinona, 6-butil-2-(5-butil-2-hidroxifenil)-;

4(1H)-Quinazolinona, 6-bromo-2-(5-bromo-2-hidroxifenil)-;

4(1H)-Quinazolinona, 2-(2-hidroxi-5-pentilfenil)-6-pentil-;

35 4(1H)-Quinazolinona, 2-(2-hidroxifenil)-;

4(1H)-Quinazolinona, 6-cloro-2-(2-hidroxifenil)-

4(1H)-Quinazolinona, 2-(2-hidroxifenil)-6-metil-;

4(1H)-Quinazolinona, 6-cloro-2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-;

4(1H)-Quinazolinona, 2-(2-hidroxifenil)-6-yodo-;

40 4(1H)-Quinazolinona, 2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-;

4(1H)-Quinazolinona, 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-;

4(1H)-Quinazolinona, 6-cloro-2-(2-hidroxifenil)-;

4(1H)-Quinazolinona, 2-(2-hidroxifenil)-6-nitro-;

4(1H)-Quinazolinona, 6-cloro-2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-;

- 4(1H)-Quinazolinona, 6-cloro-2-(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)-;
- 4(1H)-Quinazolinona, 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-;
- 4(1H)-Quinazolinona, 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-;
- 4(1H)-Quinazolinona, 6-cloro-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-;
- 5 4(1H)-Quinazolinona, 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-6-nitro-;
- 4(1H)-Quinazolinona, 6-cloro-2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-;
- 4(1H)-Quinazolinona, 2-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-;
- 4(1H)-Quinazolinona, 6-cloro-2-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-;
- 4(1H)-Quinazolinona, 2-[5-(1,1-dimetiletil)-2-hidroxifenil]-;
- 10 4(1H)-Quinazolinona, 2-(4-hidroxi[1,1'-bifenil]-3-il)-;
- 4(1H)-Quinazolinona, 2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-;
- 4(1H)-Quinazolinona, 2-(2-hidroxi-3-metilfenil)-;
- 4(1H)-Quinazolinona, 2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-;
- 4(1H)-Quinazolinona, 8-bromo-2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-;
- 15 4(1H)-Quinazolinona, 6,8-dibromo-2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-;
- 4(1H)-Quinazolinona, 2-(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)-;
- 4(3H)-Quinazolinona, 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)-;
- 4(3H)-Quinazolinona, 6-cloro-2-(2-hidroxi-m-tolil)-;
- 4(3H)-Quinazolinona, 2-(2-hidroxi-m-tolil)-6-nitro-;
- 20 4(3H)-Quinazolinona, 2-(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)-6-nitro-;
- 4(3H)-Quinazolinona, 2-(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)-6-nitro-;
- 4(1H)-Quinazolinona, 2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-6-nitro-;
- 4(3H)-Quinazolinona, 2-(2-hidroxi-5-yodofenil)-;
- 4(3H)-Quinazolinona, 6-cloro-2-(2-hidroxi-5-yodofenil)-;
- 25 4(3H)-Quinazolinona, 2-(2-hidroxi-5-yodofenil)-6-nitro-;
- 4(3H)-Quinazolinona, 2-(5-bromo-2-hidroxifenil)-6-cloro-;
- 4(3H)-Quinazolinona, 2-(5-bromo-2-hidroxifenil)-6-nitro-;
- 4(3H)-Quinazolinona, 6-cloro-2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)-;
- 4(3H)-Quinazolinona, 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)-6-nitro-;
- 30 4(3H)-Quinazolinona, 6-cloro-2-(2,4-dihidroxifenil)-;
- 4(3H)-Quinazolinona, 2-(2,4-dihidroxifenil)-6-nitro-;
- 4(3H)-Quinazolinona, 6-cloro-2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-;
- 4(3H)-Quinazolinona, 2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-6-nitro-;
- 4(3H)-Quinazolinona, 2-(2-hidroxi-3-bifenilil)-;
- 35 4(3H)-Quinazolinona, 2-(2,5-dihidroxifenil)-;
- 4(3H)-Quinazolinona, 6-cloro-2-(2,5-dihidroxifenil)-;
- 4(3H)-Quinazolinona, 2-(2,5-dihidroxifenil)-6-nitro-;

Ácido [2-{2-[2-(carboximetil-amino)-5-metil-fenoxi]-etoxi}-5-hidroxi-4-(4-hidroxi-quinazolín-2-il)-fenilamino]-acético; y

Ácido [2-{2-[6-(carboximetil-amino)-2,3-difluoro-fenoxi]-etoxi}-5-hidroxi-4-(4-hidroxi-quinazolín-2-il)-fenilamino]-acético

La presente invención usa un compuesto de fórmula II:



II

5 o una sal adecuada del mismo;

en la que:

X es 1 ó 2;

cada aparición de R³ es independientemente Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OOH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -CONH(ciclopropilo), -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de piperidinilo, piperizinilo, morfolino, fenilo, feniloxi, bencilo o benciloxi;

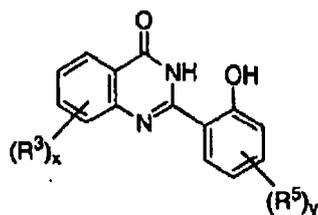
10

y es 0-4; y

cada R⁵ es Cl, Br, F, CF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, -OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 4-CH₃-piperazin-1-ilo, OCOCH(CH₃)₂, OCO(ciclopentilo), -COCH₃, fenoxi opcionalmente sustituido o benciloxi opcionalmente sustituido.

15

La presente invención usa un compuesto de fórmula II:



II

o una sal adecuada del mismo;

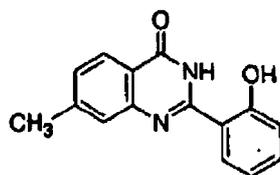
20 en la que:

X es 1;

cada R³ es independientemente Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, ON, -COOH, -OH o -OCH₃; y es 0 ó 1; y

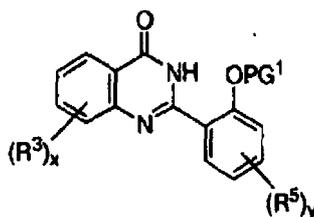
cada R⁵ es independientemente Cl, Br, F, CF₃, Me, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(OH)₂.

25 La presente invención usa el compuesto II-1 o una sal adecuada del mismo:



II-1.

La presente invención usa un compuesto de fórmula IIa:



IIa

o una sal adecuada del mismo;

5 en la que:

OPG¹ es un grupo éster;

x es 0-4;

10 cada R³ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático;

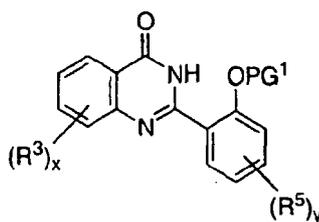
y es 0-5;

15 cada R⁵ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R)₂, -OPO(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático; y

20 cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

25 dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

La presente invención usa un compuesto de fórmula IIa:



IIa

o una sal adecuada del mismo; en la que:

PG¹ es un grupo protector de hidroxilo;

x es 0-4;

5 cada R³ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático; y es 0-5;

10 cada R⁵ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R)₂, -OPO(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático; y

15 cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

20 dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los compuestos siguientes son conocidos de la técnica anterior:

4(1H)-Quinazolinona, 6-cloro-2-[5-cloro-2-(2,2-dimetoxietoxi)fenil]-;

4(1H)-Quinazolinona, 2-(2-metoxifenil)-;

25 4(1H)-Quinazolinona, 2-(2,4-dimetoxifenil)-;

4(1H)-Quinazolinona, 2-(2,3-dimetoxifenil)-;

4(1H)-Quinazolinona, 2-(2,5-dimetoxifenil)-;

Ácido benzoico, 4-[(aminoiminometil)amino]-, éster 2-(1,4-dihidro-4-oxo-2-quinazolinil)fenílico, monoclóhidrato;

4(1H)-Quinazolinona, 2-[2-(acetiloxi)fenil]-;

30 4(1H)-Quinazolinona, 2-(2-metoxifenil)-;

4(1H)-Quinazolinona, 2-(2-metoxifeni-7-(trifluorometil)-);

4(1H)-Quinazolinona, 2-(2-metoxifenil)-7-metil-;

4(1H)-Quinazolinona, 2-[2-(acetiloxi)-5-clorofenil]-6-cloro-;

Ácido 6-quinazolinocarboxílico, 2-(2,3-dimetoxifenil)-1,4-dihidro-4-oxo-;

35 Ácido 6-quinazolinocarboxílico, 2-(5-etoxi-2-metoxifeni-1,4-dihidro-4-);

Ácido 6-quinazolinocarboxílico, 1,4-dihidro-2-[2-metoxi-5-(2-propeniloxi)fenil]-4-oxo-;

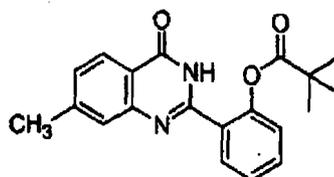
- Ácido 6-quinazolinacarboxílico, 1,4-dihidro-2-(2-metoxi-3-metilfenil)-4-oxo-;
- Ácido 6-quinazolinacarboxílico, 1,4-dihidro-2-[2-metoxi-5-(1-metiletotoxi)fenil]-4-oxo-;
- Ácido 6-quinazolinacarboxílico, 1,4-dihidro-2-(2-metoxi-5-propoxifenil)-4-oxo-;
- Ácido 6-quinazolinacarboxílico 2-[5-(2-etoxietoxi)-2-metoxifenil]-1,4-dihidro-4-oxo-;
- 5 Ácido 6-quinazolinacarboxílico, 2-(3-etoxi-2-metoxifenil)-1,4-dihidro-4-oxo-;
- Ácido 6-quinazolinacarboxílico, 1,4-dihidro-2-(2-metoxifenil)-4-oxo-;
- Ácido 6-quinazolinacarboxílico, 1,4-dihidro-4-oxo-2-[2-(2-propenilo)fenil]-;
- Ácido 6-quinazolinacarboxílico, 2-[2-(2-etoxietoxi)fenil]-1,4-dihidro-4-oxo-;
- Ácido 6-quinazolinacarboxílico, 2-(2,3-dimetoxifenil)-1,4-dihidro-4-oxo-;
- 10 Ácido 6-quinazolinacarboxílico, 1,4-dihidro-2-(2-metoxi-3-metilfenil)-4-oxo-;
- Ácido 6-quinazolinacarboxílico, 1,4-dihidro-2-(2-metoxi-5-metilfenil)-4-oxo-;
- Ácido 6-quinazolinacarboxílico, 2-[2-(2-etoxietoxi)-3-metoxifenil]-1,4-dihidro-4-oxo-;
- Ácido 6-quinazolinacarboxílico, 1,4-dihidro-2-(2-metoxifenil)-4-oxo-, éster metílico;
- 4(1H)-Quinazolinona, 6,7,8-trimetoxi-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-;
- 15 Ácido carbónico, éster etílico, éster con 2-(o-hidroxifenil)-4(3H)-quinazolinona;
- 4(3H)-Quinazolinona, 6-butil-2-(o-metoxifenil)-;
- 4(1H)-Quinazolinona, 2-(3,5-dibromo-2-metoxifenil)-; y
- 2-(2'-Acetoxifenil)-4(3H)-quinazolinona.

20 El resto x de la fórmula Ila puede ser 1 ó 2 y cada R³ puede ser independientemente Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OOH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -CONH(ciclopropilo), -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de -piperidinilo, piperizinilo, morfolino, fenilo, feniloxi, bencilo o benciloxi.

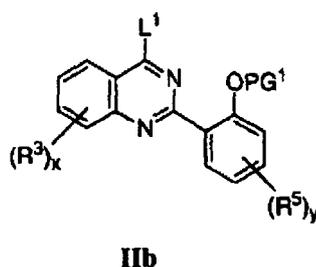
25 El resto x de la fórmula Ila puede ser 1 y R³ puede ser Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, CN, -COOH, -OH o -OCH₃. El resto y de la fórmula Ila puede ser 0-4 y cada R⁵ puede ser independientemente Cl, Br, F, CF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, -OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 4-CH₃-piperazin-1-ilo, OCOCH(CH₃)₂, OCO(ciclopentilo), -COCH₃, fenoxi opcionalmente sustituido o benciloxi opcionalmente sustituido. El resto y de la fórmula Ila puede ser 0 ó 1 y R⁵ puede ser Cl, Br, F, CF₃, Me, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂HC(CH₃)₂.

30 El grupo PG¹ de la fórmula Ila puede ser un grupo éster.

La presente invención proporciona el compuesto Ila-1 o una sal adecuada del mismo:



La presente invención usa un compuesto de fórmula IIb:



o una sal adecuada del mismo; en la que:

OPG¹ es un grupo éster;

L¹ es un grupo saliente adecuado;

5 x es 0-4;

cada R³ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático;

10 y es 0-5;

cada R⁵ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R)₂, -OPO(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático; y

15 cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

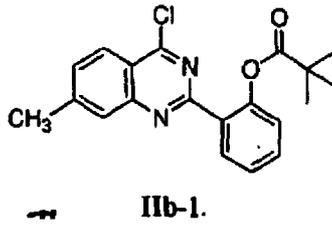
dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

25 El resto x de la fórmula IIb puede ser 1 ó 2 y cada R³ puede ser independientemente Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OOH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -CONH(ciclopropilo), -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de -piperidinilo, piperizinilo, morfolino, fenilo, feniloxi, bencilo o benciloxi.

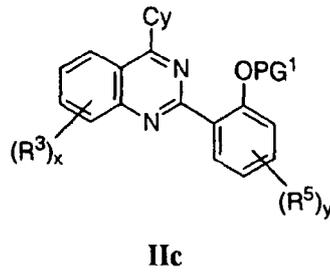
30 El resto x de la fórmula IIb puede ser 1 y R³ puede ser Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, CN, -COOH, -OH o -OCH₃. El resto y de la fórmula IIb puede ser 0-4 y cada R⁵ puede ser independientemente Cl, Br, F, CF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, -OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 4-CH₃-piperazin-1-ilo, OCOCH(CH₃)₂, OCO(ciclopentilo), -COCH₃, fenoxi opcionalmente sustituido o benciloxi opcionalmente sustituido.

El resto y de la fórmula IIb puede ser 0 ó 1 y R⁵ puede ser Cl, Br, F, CF₃, Me, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂HC(CH₃)₂.

35 El grupo OPG¹ de la fórmula IIa puede ser un grupo éster. La presente invención usa el compuesto IIb-1 o una sal adecuada del mismo:



La presente invención usa un compuesto de fórmula IIc:

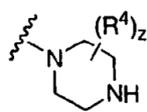


o una sal adecuada del mismo;

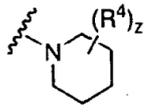
5 en la que:

PG¹ es un grupo protector de hidroxilo adecuado;

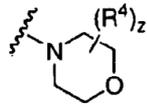
Cy es un anillo seleccionado de:



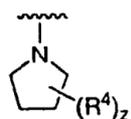
cc



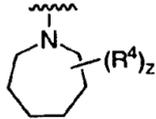
dd



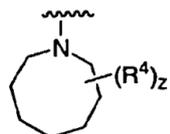
ee



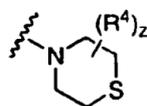
ff



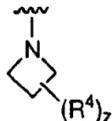
gg



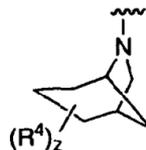
hh



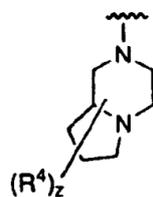
ii



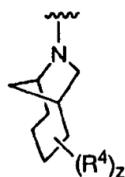
jj



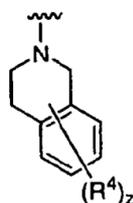
kk



ll



mm



nn



oo

y Cy está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono, nitrógeno o azufre sustituibles con z apariciones independientes de $-R^4$;

cada z es independientemente 0-5;

- 5 cada R^4 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 cicloalifático o alquilo C_1-C_6 heterocicloalifático;

x es 0-4;

- 10 cada R^3 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 cicloalifático o alquilo C_1-C_6 heterocicloalifático;

y es 0-5;

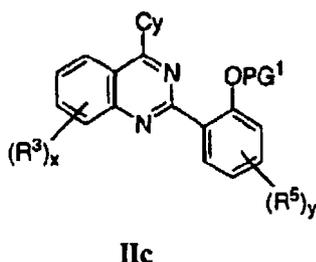
- 15 cada R^5 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-S(O)_2N(R')_2$, $-OCOR'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCON(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R)_2$, $-OPO(R')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 cicloalifático o alquilo C_1-C_6 heterocicloalifático; y

- 20 cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un anillo

monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

- 5 dos apariciones de R¹ se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

La presente invención usa un compuesto de fórmula IIc:

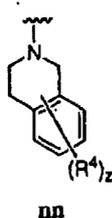
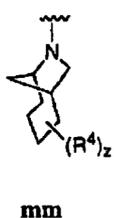
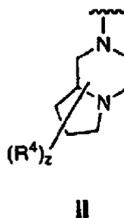
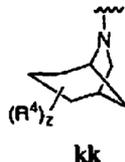
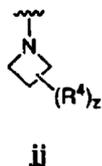
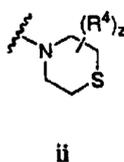
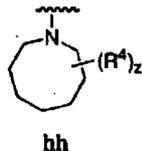
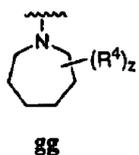
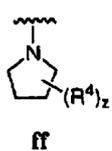
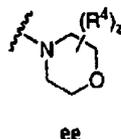
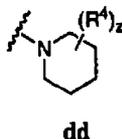
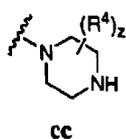


- 10 o una sal adecuada del mismo;

en la que:

OPG¹ es un grupo éster;

Cy es un anillo seleccionado de:



15

y Cy está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono, nitrógeno o azufre sustituibles con z

apariciones independientes de -R⁴;

cada z es independientemente 0-5;

5 cada R⁴ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático;

x es 0-4;

10 cada R³ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático;

y es 0-5;

15 cada R⁵ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -PO(R)₂, -OPO(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático; y

20 cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

25 dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los compuestos siguientes son conocidos de la técnica anterior:

Quinazolina, 2-(2-metoxifenil)-4-(1-pirrolidinil)-;

Quinazolina, 6-bromo-2-(2-metoxifenil)-4-(4-morfolinil)-;

Quinazolina, 6,8-dicloro-2-(2-metoxifenil)-4-(4-morfolinil)-;

30 Quinazolina, 6-bromo-2-(2-metoxifenil)-4-(1-pirrolidinil)-;

Quinazolina, 6,8-dicloro-2-(2-metoxifenil)-4-(1-pirrolidinil)-;

Quinazolina, 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-metoxi-4-(4-morfolinil)-;

Quinazolina, 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-(4-metil-1-piperidinil)-7-(trifluorometil)-;

Ácido ciclopropanocarboxílico, éster 3-fluoro-2-[7-metil-4-(4-metil-1-piperidinil)-2-quinazolinil]fenílico;

35 Ácido propanoico, 2-metil-, éster 3-fluoro-2-[7-metil-4-(4-metil-1-piperidinil)-2-quinazolinil]fenílico;

Ácido butanoico, 3-metil-, éster 3-fluoro-2-[7-metil-4-(4-metil-1-piperidinil)-2-quinazolinil]fenílico;

Ácido ciclopentanocarboxílico, éster 3-fluoro-2-[7-metil-4-(4-metil-1-piperidini-2-quinazolinil]fenílico;

Ácido propanoico, éster 2,2-dimetil-, 3-fluoro-2-[7-metil-4-(4-metil-1-piperidinil)-2-quinazolinil]fenílico;

Ácido butanoico, 3,3-dimetil-, éster 3-fluoro-2-[7-metil-4-(4-metil-1-piperidinil)-2-quinazolinil]fenílico;

40 Quinazolina, 7-cloro-2-(2-metoxifenil)-4-[3-(trifluorometil)-1-pirrolidinil];

Piperazina, 1-(butilsulfonil)-4-[2-(2,4-dimetoxifenil-7-metil-4-quinazolinil)];

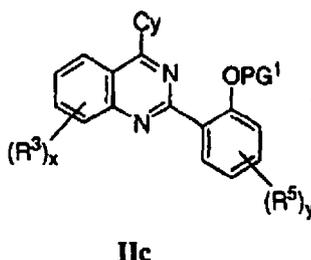
Fenol, 3-fluoro-2-[7-metil-4-(4-metil-1-piperidinil)-2-quinazolinil]-, acetato (éster);

Piperazina, 1-(butilsulfonil)-4-[2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-7-(trifluorometil)-4-quinazolinil];

Ácido 1-piperazinacarboxílico, 4-[6-bromo-2-(2-metoxifenil)-4-quinazolinil]-, éster 1,1-dimetiletilico;

Ácido carbámico, (2-metilpropil)-, éster 1-[2-(2-metoxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-4-piperidinílico;
 Ácido 6-quinazolinacarboxílico, 4-[4-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-1-piperazinil]-2-(2-metoxifenil)-; y
 Bencenosulfonamida, 2-metoxi-5-[2-[4-[2-(2-metoxifeni-4-quinazolinil)-1-piperazinil]etil]-, (2Z)-2-butenodioato (2:3).

5 La presente invención usa un compuesto de fórmula IIc:



o una sal adecuada del mismo;

en la que:

OPG¹ es un grupo éster;

10 Cy es azetidín-1-ilo (jj), pirrolidín-1-ilo (ff), piperidín-1-ilo (dd) o piperazín-1-ilo (cc) opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de R⁴;

cada R⁴ es independientemente Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, CN, -COOH, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(Pr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂(CH₂)₃CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₂CH₃, -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH(OH)CH₂C(CH₃)₃, -NHCOOCH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -COO(CH₂)₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de -piperidinilo, piperizinilo, morfolino; alcoxi C1-4, fenilo, feniloxi, bencilo, benciloxi, -CH₂ciclohexilo, piridilo, -CH₂piridilo o -CH₂tiazolilo;

15 x es 1 ó 2;

o una sal adecuada del mismo;

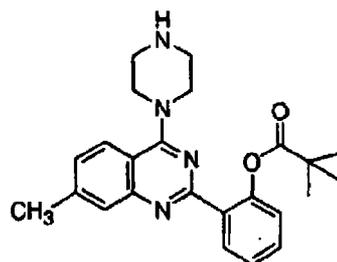
20 cada R³ es independientemente Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OOH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -CONH(ciclopropilo), -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de -piperidinilo, piperizinilo, morfolino, fenilo, feniloxi, bencilo o benciloxi;

y es 0-4; y

25 cada R⁵ es Cl, Br, F, CF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, -OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 4-CH₃-piperazin-1-ilo, OCOCH(CH₃)₂, OCO(ciclopentilo), -COCH₃, fenoxi opcionalmente sustituido, o benciloxi opcionalmente sustituido.

30 El resto x de la fórmula IIc puede ser 1 y R³ puede estar en la posición 7 del anillo de quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -OF₃, -OCF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃ o -CN. El resto x de la fórmula IIc puede ser 1 y R³ puede estar en la posición 7 del anillo de quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -OF₃, -OCF₃, -OCH₃ o -OCH₂CH₃. El resto x de la fórmula IIc puede ser 1 y R³ puede estar en la posición 7 del anillo de quinazolina y puede ser metilo.

La presente invención usa el compuesto IIc-1 o una sal adecuada del mismo:

**IIIc-1.**

Con el fin de hacer más entendible la invención descrita en el presente documento, se exponen los ejemplos siguientes.

EJEMPLOS

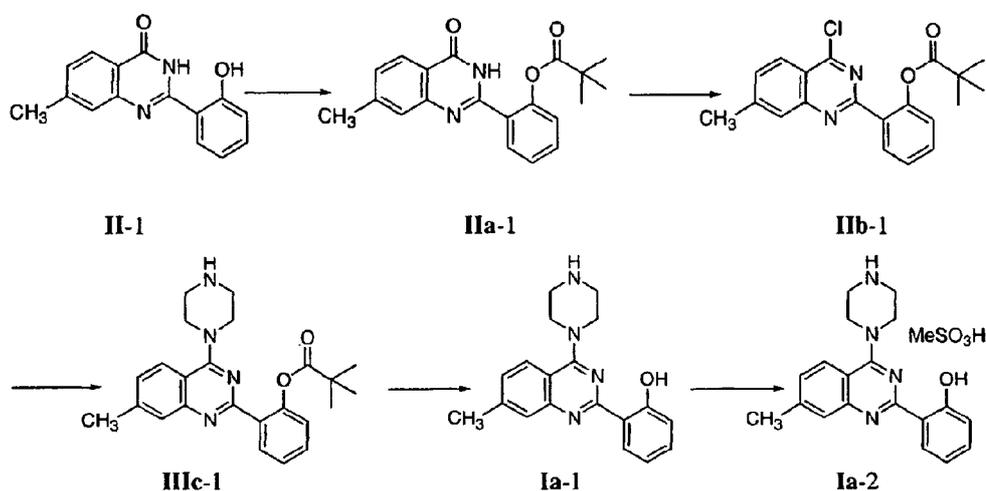
5 Ejemplo 1

4-m-Tolilimino-3,4-dihidro-benzo[e][1,3]oxazin-ona (III-1): Se combinaron 2-cianofenol (2,4 g) y m-tolilisocianato (2,6 g) con tolueno (10 ml) y trietilamina (3 gotas) y la mezcla resustante se calentó a reflujo. Después de 18 horas se recogió el sólido resultante, proporcionando 4,0 g del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 2

- 10 2-(2-Hidroxi-fenil)-7-metil-3H-quinazolin-4-ona (II-1): Se combinó 4-m-tolilimino-3,4-dihidro-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona (1,014 g) con difeniléter. La mezcla de reacción se calentó a 250 °C durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar y el sólido resultante se recogió, proporcionando 0,91 g del compuesto del epígrafe en forma de un sólido color canela. RMN de ¹H (CDCl₃) : 8,25 (1H, d), 8,0 (1H, d), 7,55 (1H, s), 7,45 (1H, t), 7,4 (1H, d), 6,85 (1H, d), 6,8 (1H, t).

Ejemplo 3



15

Éster 2-(7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-fenílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico (IIa-1):

- Se suspendió 2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-3H-quinazolin-4-ona (1,0 g) en DMF (10 ml). Se añadieron anhídrido trimetilacético (1,0 ml) y piridina (0,63 ml) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 1 hora. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se combinaron y se concentraron al vacío proporcionando el compuesto del epígrafe que se usó directamente en la etapa siguiente.

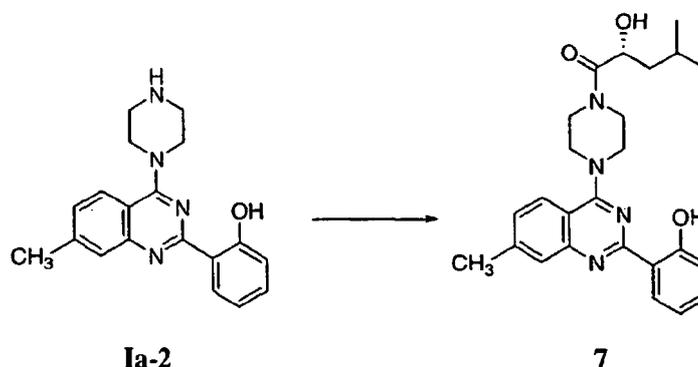
- 25 Éster 2-(4-cloro-7-metil-quinazolin-2-il)-fenílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico (IIb-1): El éster 2-(7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-fenílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico preparado anteriormente se disolvió en tolueno (10 ml) y se trató con oxicloruro de fosforilo (0,37 ml) y piridina (0,63 ml). La solución resultante se agitó a 80 °C. La reacción se vertió después en agua helada y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos

combinados se concentraron al vacío hasta aproximadamente 20 ml y este concentrado se usó directamente en la etapa siguiente.

5 Éster 2-(7-metil-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il)-fenílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico (IIIc-1): Al concentrado anterior se añadió piperazina (1,36 g) y trietilamina (3,36 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación. La mezcla de reacción se lavó con agua y después se concentró al vacío; el sólido resultante se usó directamente en la etapa siguiente.

10 2-(7-Metil-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il)-fenol (Ia-2) y sal mesilato (Ia-3): El sólido formado anteriormente se disolvió en etanol (28 ml) y se trató con KOH (3,0 g). Después de completar la reacción, la mezcla se vertió en agua (100 ml), se neutralizó con HCl y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). A la solución resultante se añadió ácido oxálico. Los sólidos resultantes se recogieron y después se convirtieron en bases libres y se trataron con ácido metanosulfónico. Los sólidos resultantes se recrystalizaron en etanol (10 ml) proporcionando 0,71 g de la sal mesilato en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 4

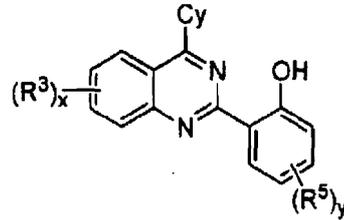


15 (R)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona (7): Un suspensión agitada mecánicamente de 2-(7-metil-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il)-fenol (Ia-2) en DMF (3,6 litros) y N-metilmorfolina (214 ml, 1,2 equivalentes) se trató con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimide HCl (EDC, 200 g, 1,2 equivalentes) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt, 160 g, 1,2 equivalentes). Una solución de ácido (R)-isocaproico (140 g, 1,2 equivalentes, preparada mediante procedimientos conocidos en la técnica a partir de D-leucina) en dimetilformamida (400 ml) se añadió a la mezcla durante un periodo de 6 horas. La mezcla se enfrió a 0-5 °C y agua (8 litros) se añadió lentamente a la mezcla. El sólido resultante se retiró de la mezcla de reacción tanto manualmente como mediante filtración y el sólido se disolvió después en THF (2,0 litros), se filtró y se trató con ácido metanosulfónico (1,2 equivalentes). La sal sólida resultante se filtró, después se disolvió con calentamiento en etanol anhidro (grado 3A, 4 litros), se enfrió a 45 °C, se mantuvo a dicha temperatura durante 1 hora y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El mesilato resultante se recogió por filtración. Después se suspendió la sal en cloruro de metileno (2 litros) y se trató con carbonato de potasio (145,12 g, 2 equivalentes) disuelto previamente en agua (2 litros). La capa orgánica se recogió y se sometió a evaporación, proporcionando un sólido amarillo, que después de secar a alto vacío (16,67 kPa (125 Torr), temperatura ambiente) proporcionó 261,2 g del producto deseado 5 (63% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo y como la base libre con datos analíticos consecuentes.

30

REIVINDICACIONES

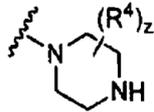
1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula Ia



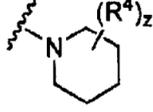
Ia

o una sal adecuada del mismo; en la que:

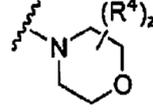
5 Cy es un anillo seleccionado de:



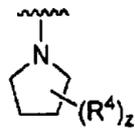
cc



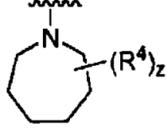
dd



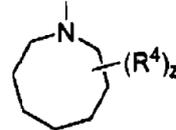
ee



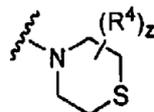
ff



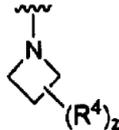
gg



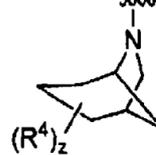
hh



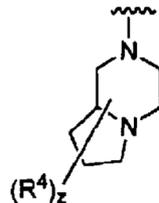
ii



jj



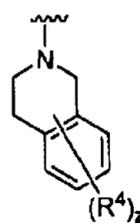
kk



ll



mm



nn



oo

y Cy está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono, nitrógeno o azufre sustituibles con z apariciones independientes de -R⁴;

cada z es independientemente 0-5;

cada R^4 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{CH}_2\text{SR}'$, $-\text{COOR}'$, $-\text{NRCOR}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{OCON}(\text{R}')_2$, COR' , $-\text{NHCOOR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroaril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ cicloalifático o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ heterocicloalifático;

5 x es 0-4;

cada R^3 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{CH}_2\text{SR}'$, $-\text{COOR}'$, $-\text{NRCOR}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{OCON}(\text{R}')_2$, COR' , $-\text{NHCOOR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroaril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ cicloalifático o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ heterocicloalifático;

10 y es 0-5;

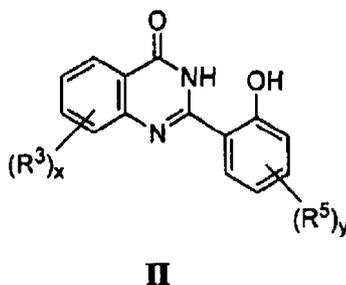
cada R^5 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{CH}_2\text{SR}'$, $-\text{NRCOR}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{OCON}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{PO}(\text{R}')_2$, $-\text{OPO}(\text{R}')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroaril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ cicloalifático o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ heterocicloalifático; y

15 cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

20 dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

que comprende las etapas de:

25 (a) proporcionar un compuesto de fórmula II:



o una sal adecuada del mismo;

en la que:

x es 0-4;

30 cada R^3 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{CH}_2\text{SR}'$, $-\text{COOR}'$, $-\text{NRCOR}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{OCON}(\text{R}')_2$, COR' , $-\text{NHCOOR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroaril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ cicloalifático o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ heterocicloalifático;

y es 0-5;

35 cada R^5 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{CH}_2\text{SR}'$, $-\text{NRCOR}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{OCON}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{PO}(\text{R}')_2$, $-\text{OPO}(\text{R}')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroaril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ cicloalifático o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ heterocicloalifático; y

40 cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-

12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

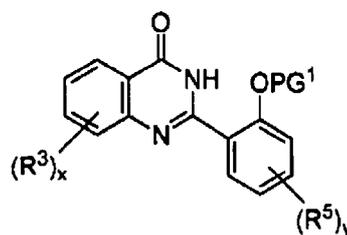
5 dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

y

(b) convertir dicho compuesto de fórmula II o una sal adecuada del mismo en un compuesto de fórmula Ia o una sal adecuada del mismo;

el procedimiento comprende adicionalmente las etapas de:

10 (a) proteger el grupo hidroxilo del compuesto II con un grupo protector de hidroxilo adecuado para formar un compuesto de fórmula IIa:



IIa

o una sal adecuada del mismo;

en la que:

15 OPG¹ es un grupo éster; x es 0-4;

cada R³ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático;

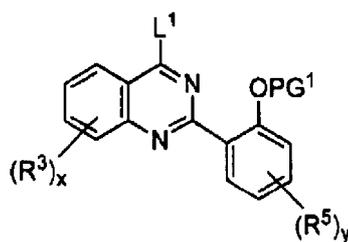
20 y es 0-5;

cada R⁵ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R)₂, -OPO(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático; y

30 cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

35 (b) convertir el resto cetona del compuesto de fórmula IIa o una sal adecuada del mismo en un grupo saliente para formar un compuesto de fórmula IIb:

**IIb**

o una sal adecuada del mismo;

en la que:

OPG¹ es un grupo éster;

5 L¹ es un grupo saliente adecuado;

x es 0-4;

cada R³ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido
10 seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático;

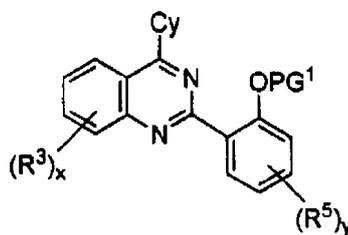
y es 0-5;

cada R⁵ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R)₂, -OPO(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático; y
15

cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o
20

dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

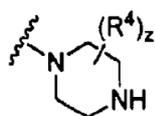
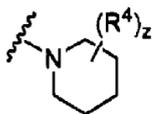
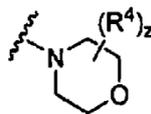
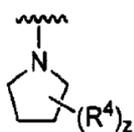
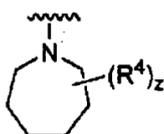
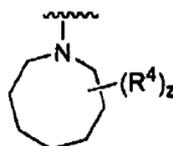
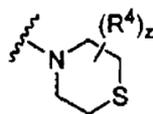
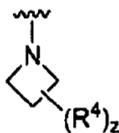
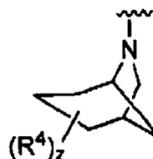
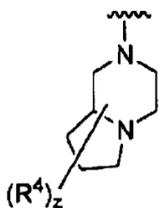
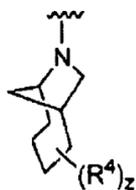
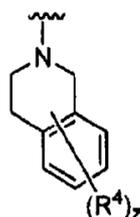
25 (c) desplazar dicho grupo saliente adecuado con un resto Cy adecuado para formar un compuesto de fórmula IIc:

**IIc**

o una sal adecuada del mismo; en la que:

OPG¹ es un grupo éster;

Cy es un anillo seleccionado de:

**cc****dd****ee****ff****gg****hh****ii****jj****kk****ll****mm****nn****oo**

y Cy está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono, nitrógeno o azufre sustituibles con z apariciones independientes de $-R^4$;

cada z es independientemente 0-5;

- 5 cada R^4 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{CH}_2\text{SR}'$, $-\text{COOR}'$, $-\text{NRCOR}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{OCON}(\text{R}')_2$, COR' , $-\text{NHCOOR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroaril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ cicloalifático o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ heterocicloalifático;

x es 0-4;

- 10 cada R^3 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{CH}_2\text{SR}'$, $-\text{COOR}'$, $-\text{NRCOR}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{OCON}(\text{R}')_2$, COR' , $-\text{NHCOOR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroaril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ cicloalifático o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ heterocicloalifático;

y es 0-5;

- 15 cada R^5 es independientemente halógeno, CN, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{CH}_2\text{SR}'$, $-\text{NRCOR}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{OCON}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{PO}(\text{R}')_2$, $-\text{OPO}(\text{R}')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo,

cicloalifático, heterocicloalifático, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático; y

5 cada aparición de R¹ es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico de 3-8 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico de 8-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

10 dos apariciones de R¹ se toman conjuntamente con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros insaturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

y

(d) eliminar el grupo protector de hidroxilo adecuado para formar un compuesto de fórmula Ia.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho grupo éster es trimetilacetiloxi.

15 3. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho procedimiento comprende además la etapa de formar una sal del compuesto de fórmula Ia.

4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula Ia se produce como sal de un ácido sulfónico.

5. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula Ia se produce como sal de ácido metilsulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

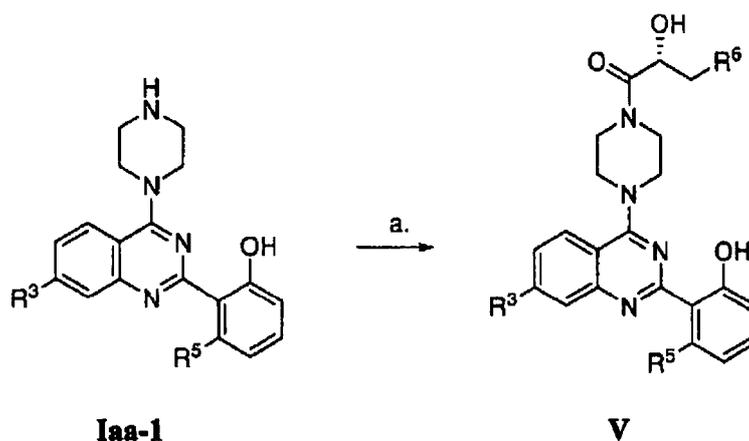
20 6. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula Ia se produce como sal de ácido metilsulfónico.

7. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula Ia se produce como sal de un ácido dicarboxílico.

25 8. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula Ia se produce como sal de ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico o ácido fumárico.

9. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula Ia se produce como sal de ácido oxálico.

10. El procedimiento según la reivindicación 1 para preparar un compuesto de fórmula V a partir de un compuesto de fórmula Iaa-1:



30

que comprende la etapa adicional de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula Iaa-1 con un ácido adecuado en condiciones adecuadas de acoplamiento amídico;

en el que R⁶ es isopropilo o t-butilo, R³ es metilo o hidrógeno y R⁵ es flúor o hidrógeno.

11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que dicho procedimiento comprende además la etapa de formar una sal del compuesto de fórmula V.
12. El procedimiento según la reivindicación 10 u 11, en el que R⁶ es isopropilo, R³ es metilo y R⁵ es hidrógeno.
13. El procedimiento según la reivindicación 10 u 11, en el que R⁶ es t-butilo, R³ es metilo y R⁵ es hidrógeno.
- 5 14. El procedimiento según la reivindicación 10 u 11, en el que R⁶ es isopropilo, R³ es hidrógeno y R⁵ es hidrógeno.
15. El procedimiento según la reivindicación 10 u 11, en el que R⁶ es t-butilo, R³ es metilo y R⁵ es flúor.