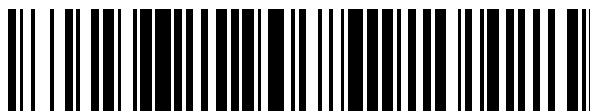


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 118**

51 Int. Cl.:
C07D 239/94 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07C 381/10 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08773585 .8**
96 Fecha de presentación: **13.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2247579**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2010**

54 Título: **Derivados de quinazolina sustituida con sulfoximina como inmunomoduladores, su preparación y uso como medicamentos**

30 Prioridad:
17.01.2008 EP 08075043

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.07.2012

73 Titular/es:
**Bayer Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:
**NGUYEN, Duy;
VON BONIN, Arne;
HAERTER, Michael;
SCHIROK, Hartmut;
MENGEL, Anne;
VON AHSEN, Oliver y
SCHÄFER, Martina**

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 385 118 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

Derivados de quinazolina sustituida con sulfoximina como inmunomoduladores, su preparación y uso como medicamentos

5 La presente invención se refiere a derivados de quinazolina sustituida con sulfoximina, a procedimientos para su preparación, y a su uso como un medicamento para el tratamiento de diversas enfermedades.

Antecedentes biológicos

10 Un sistema inmunitario sobrereactivo es corresponsable de numerosas enfermedades inflamatorias crónicas, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, asma y esclerosis múltiple. Dada la liberación incrementada de citocinas proinflamatorias, se produce daño a las estructuras tisulares endógenas. La interacción del sistema inmunitario innato y adaptativo es de importancia central en este contexto (Akira et al., 2001). La modulación del sistema inmunitario mediante sustancias que interfieren con la activación de células del sistema inmunitario innato y/o del sistema inmunitario adaptativo tiene una acción antiinflamatoria, y de este modo puede atenuar el fenotipo patológico en las enfermedades mencionadas a título de ejemplo antes.

15 La inmunidad innata se basa en el hecho de que los microorganismos tales como bacterias y virus tienen ciertas características inherentes por medio de las cuales son reconocidos por el sistema inmunitario y subsiguientemente se activa. Se reconocen ciertos patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs). Los PAMPs son reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), que también incluyen receptores de tipo toll (TLR) (Janeway y Medzhitov, 2002). Los TLRs son homólogos de la proteína receptora toll de *Drosophila*. Los seres humanos tienen diez TLRs diferentes. TLR uno y seis son correceptores para TLR2. TLR2 reconoce, entre otros, lipoproteínas y lipopéptidos. TLR3 reconoce ARN bicatenario. TLR4 reconoce, entre otros, LPS de bacterias gramnegativas, y ácido lipoteicoico de bacterias grampositivas. TLR5 reconoce flagelina. TLR9 reconoce los motivos CpG en DANN bacteriano (O'Neill, 2006). Los correceptores pueden modificar además las capacidades de reconocimiento de los TLRs (Jiang et al., 2005).

IL-1/-18, Transducción de señal de TLR

25 Los TLRs están relacionados con receptores de citocinas IL-1/IL-18 en la transmisión de señales. IL-1 ("pirógeno endógeno") estimula fuertemente la inflamación e induce fiebre. Los miembros de la superfamilia IL-1R/TLR tienen un dominio TIR (receptor toll/IL1). El dominio TIR tiene una longitud de aproximadamente 200 aminoácidos, y contiene tres motivos de secuencias conservados. Las proteínas que poseen los dominios TIR se unen por medio de una interacción proteína-proteína (O'Neill et al., 2005). La subclase uno (familia IL-1R) contiene tres dominios de tipo Ig; el receptor es un heterodímero. Estos incluyen los receptores uno y dos de IL-1, el correceptor IL-1RAcP y las proteínas correspondientes del sistema IL-18. La subclase dos (familia de TLR) contiene motivos ricos en leucina. Los receptores de tipo toll forman homo- o heterodímeros.

35 Tras la activación del TLR o de los receptores de IL-1, -18 mediante los ligandos apropiados, se pone en movimiento una cascada de señales de múltiples etapas. El complejo de TLR o del receptor de IL-1/-18 interacciona con la proteína adaptadora MyD88 por medio de contactos TIR/TIR. La cinasa receptora asociada a IL-1 (IRAK-1) tiene normalmente una unión Tollip (proteína que interactúa con toll), que probablemente actúa como una molécula de alivio ("silenciadora"). IRAK/Tollip se unen al complejo activo TLR/IL-1R. MyD88 desplaza a Tollip, con lo que se activan IRAK1 e IRAK4, muy probablemente como un dímero mediante transfosforilación. IRAK activa abandona el receptor y se une en el citoplasma a la molécula adaptadora TRAF (Barton y Medzhitov, 2003). Por medio de TRAF, se ubiquitinilan otras proteínas. Por medio de un mecanismo desconocido, Ub-TRAF conduce a la autofosforilación de la S/T cinasa TAK1 (una MAP cinasa cinasacinas). TAK1 fosforila I κ B (activación de NF- κ B) y MKK6. Esta última es responsable de la activación de las MAP cinasas p38 y JNK. NF- κ B se ha identificado como un factor nuclear para la expresión de la cadena ligera kappa de anticuerpos en células B, pero también está implicado en la regulación de muchos otros genes. NF- κ B es retenido en el citoplasma en el estado inactivo, donde está unido al inhibidor I κ B (Deng et al., 2000). La fosforilación de I κ B provoca que el inhibidor I κ B se degrade proteolíticamente, y el factor de transcripción puede migrar al núcleo. NF- κ B es un heterodímero de las subunidades p65 (Rel) y p50 (Bäuerle y Henkel, 1994). Hay un número de miembros de esta familia que pueden interaccionar de diferentes maneras. NF- κ B por sí mismo no puede inducir la transcripción. Para la activación génica, son necesarios coactivadores transcripcionales, tales como, por ejemplo, p300 o CBT (Akira y Takeda, 2004).

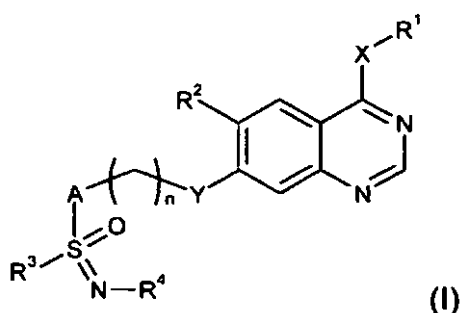
50 Las estructuras de las siguientes solicitudes de patentes forman la técnica anterior estructuralmente obvia:

55 En las siguientes solicitudes de patentes se mencionan derivados de quinazolina sustituida con benciloxi: WO 2006/076246 (Inhibidores de serina proteasas), US 5962458 (Inhibidores de tirosina cinasa receptoras de VEGF), US 6593333 (Inhibidores de p38 cinasa), US 7081461 (Inhibidores de Aurora 2 cinasa), WO 2004/105765 (Inhibidores de tirosina cinasa receptoras), WO 2004/94410 (Inhibidores de Aurora A y/o Aurora B cinasa). Sin embargo, no se describen los sustituyentes de sulfoximina para el radical benciloxi. Los derivados de quinazolina sustituida con alcoxi se mencionan en las siguientes solicitudes de patentes: US 2006/0142570 (Inhibidores de cinasa), WO 2006/066795 (Inhibidores de cinasa), US 2005/101617 (Inhibidores de ERB2 y EGFR), WO

2005/013998 (Inhibidores de tirosina cinasa receptora de VEGF), WO 2004/046101 (Inhibidores de ERB2 y EGFR), WO 2003/082831 (Inhibidores de tirosina cinasa receptora de ERB), WO 2001/077085 (Inhibidores de tirosina cinasa receptora de VEGF), WO 2000/047212 (Inhibidores de tirosina cinasa receptora de VEGF), WO 98/13354 (Inhibidores de tirosina cinasa receptora de VEGF), WO 97/30035 (Inhibidores de tirosina cinasa receptora de VEGF). Sin embargo, no se describen los sustituyentes de sulfoximina para el radical alcoxi.

Partiendo de esta técnica anterior, el objeto de la presente invención consiste en preparar estructuras adicionales para terapia, en particular para inmunomodulación.

El objeto se logra mediante compuestos sustituidos con sulfoximina de la fórmula general (I),



en la que

R¹ representa

- (i) un anillo arilo o heteroarilo mono- o polisustituido opcionalmente sustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, -NR⁶-C(O)-R¹², -NR⁶-C(O)-OR¹¹, -NR⁶-C(O)-NR⁷R⁸, -NR⁷-SO₂-R¹¹, ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ y/o heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares, o
- (ii) un radical alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆ o alquinilo de C₂-C₆, opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, -NR⁶-C(O)R¹¹, -NR⁶-C(O)-OR¹¹, -NR⁶-C(O)-NR⁷R⁸, -NR⁶-SO₂-R¹¹, ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ y/o heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares, o
- (iii) un cicloalquilo de C₃-C₈ o un anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares y opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, -NR⁶-C(O)-R¹¹, -NR⁶-C(O)-OR¹¹, -NR⁶-C(O)-NR⁷R⁸, -NR⁶-SO₂-R¹¹, ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ y/o heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares,

R² representa

- (i) hidrógeno,
- (ii) hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -CF₃, -OCF₃, -C(O)OR¹¹, -C(O)OH, -C(O)NR⁷R⁸, -C(S)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -NR⁶-C(O)-R¹¹, -NR⁶-C(O)-OR¹¹, -NR⁶-C(O)-NR⁷R⁸, -NR⁶-SO₂-R¹¹, o
- (iii) un radical alquilo de C₁-C₆ o alcoxi de C₁-C₆ opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con halógeno, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃ o -NR⁷R⁸, o
- (iv) un anillo cicloalquilo de C₃-C₈ opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con halógeno, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃, -NR⁷R⁸ y/o alquilo de C₁-C₆,

R³ representa

un radical alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆ o alquinilo de C₂-C₆, un cicloalquilo de C₃-C₇ o un anillo arilo, un anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos, o un anillo heteroarilo monocíclico, en cada caso él mismo opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, ciano, halógeno, -CF₃, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃ y/o alquilo de C₁-C₆,

R⁴ representa

hidrógeno, -SO₂R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(S)OR¹¹, -C(S)NR⁷R⁸ o -R¹¹,

- X, Y independientemente entre sí, representan -O- o el grupo -NR⁵-,
- A representa
- (i) un enlace, o
- 5 (ii) un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, -NR⁶-C(O)-R¹¹, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁶-C(O)-OR¹¹, -NR⁶-C(O)-NR⁷R⁸, -NR⁶-SO₂-R¹¹, ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ y/o heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares,
- n representa 1-6,
- R⁵ representa
- 10 (i) hidrógeno,
- (ii) un radical alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈ o un anillo arilo, un anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos o un anillo heteroarilo, o
- (iii) -C(O)-alquilo de (C₁-C₆), -C(O)-fenilo, o -C(O)-bencilo,
- 15 estando (ii) y (iii) opcionalmente mono- o polisustituidos idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁹R¹⁰, ciano, halógeno, -CF₃, alcoxi de C₁-C₆ y/o -OCF₃
- o, si X representa -NR⁵-, alternativamente
- X, R¹ y R⁵ forman juntos un anillo de 3 a 8 miembros que opcionalmente, además del átomo de nitrógeno, contiene uno o más heteroátomos adicionales, está opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, -C(O)R¹¹, -SO₂R¹¹, halógeno o el grupo -NR⁸R⁹, opcionalmente contiene 1 a 3 dobles enlaces y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más grupos -C(O)-,
- 20
- R⁶ representa hidrógeno o un radical alquilo de C₁-C₆,
- R⁷ y R⁸ representan, independientemente entre sí,
- (i) hidrógeno y/o
- 25 (ii) un radical alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈ y/o un anillo arilo, un anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares y/o un anillo heteroarilo,
- están opcionalmente mono- o polisustituidos idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁹R¹⁰, ciano, halógeno, -CF₃, alcoxi de C₁-C₆ y/o -OCF₃, o
- 30 R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5 a 7 miembros, que opcionalmente, además del átomo de nitrógeno, contiene 1 ó 2 heteroátomos más y que puede estar mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁹R¹⁰, ciano, halógeno, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆ y/o -OCF₃,
- R⁹ y R¹⁰ independientemente entre sí, representan hidrógeno o un radical alquilo de C₁-C₆ que está opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo,
- 35 R¹¹ representa un radical alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆ o alquino de C₂-C₆, un cicloalquilo de C₃-C₈ o un anillo arilo, un anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares o un anillo heteroarilo,
- en cada caso, opcionalmente él mismo mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -NR⁷R⁸, alquilo de C₁-C₆, -CF₃, alcoxi de C₁-C₆ y/o -OCF₃,

y sus sales, diastereómeros y enantiómeros.

Las siguientes definiciones son la base de la invención:

40 Alquilo de C_n:

Radical hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificado, monovalente, que tiene n átomos de carbono.

Un radical alquilo de C₁-C₆ comprende, entre otros, por ejemplo:

metilo-, etilo-, propilo-, butilo-, pentilo-, hexilo-, *iso*-propilo-, *iso*-butilo-, *sec*-butilo-, *terc*-butilo-, *iso*-pentilo-, 2-metilbutilo-, 1-metilbutilo-, 1-etilpropilo-, 1,2-dimetilpropilo-, *neo*-pentilo-, 1,1-dimetilpropilo-, 4-metilpentilo-,

3-metilpentilo-, 2-metilpentilo-, 1-metilpentilo-, 2-etilbutilo-, 1-etilbutilo-, 3,3-dimetilbutilo-, 2,2-dimetilbutilo-, 1,1-dimetilbutilo-, 2,3-dimetilbutilo-, 1,3-dimetilbutilo-, 1,2-dimetilbutilo-.

Se prefiere un radical metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Alqueno de C_n :

- 5 Radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificado, monovalente, que tiene n átomos de carbono y al menos un doble enlace.

Un radical alqueno de C_2 - C_6 comprende, entre otros, por ejemplo:

- 10 vinilo-, alilo-, (E)-2-metilvinilo-, (Z)-2-metilvinilo-, homoalilo-, (E)-but-2-enilo-, (Z)-but-2-enilo-, (E)-but-1-enilo-, (Z)-but-1-enilo-, pent-4-enilo-, (E)-pent-3-enilo-, (Z)-pent-3-enilo-, (E)-pent-2-enilo-, (Z)-pent-2-enilo-, (E)-pent-1-enilo-, (Z)-pent-1-enilo-, hex-5-enilo-, (E)-hex-4-enilo-, (Z)-hex-4-enilo-, (E)-hex-3-enilo-, (Z)-hex-3-enilo-, (E)-hex-2-enilo-, (Z)-hex-2-enilo-, (E)-hex-1-enilo-, (Z)-hex-1-enilo-, isopropenilo-, 2-metilprop-2-enilo-, 1-metilprop-2-enilo-, 2-metilprop-1-enilo-, (E)-1-metilprop-1-enilo-, (Z)-1-metilprop-1-enilo-, 3-metilbut-3-enilo-, 2-metilbut-3-enilo-, 1-metilbut-3-enilo-, 3-metilbut-2-enilo-, (E)-2-metilbut-2-enilo-, (Z)-2-metilbut-2-enilo-, (E)-1-metilbut-2-enilo-, (Z)-1-metilbut-2-enilo-, (E)-3-metilbut-1-enilo-, (Z)-3-metilbut-1-enilo-, (E)-2-metilbut-1-enilo-, (Z)-2-metilbut-1-enilo-, (E)-1-metilbut-1-enilo-, (Z)-1-metilbut-1-enilo-, 1,1-dimetilprop-2-enilo-, 1-etilprop-1-enilo-, 1-propilvinilo-, 1-isopropilvinilo-, 4-metilpent-4-enilo-, 3-metilpent-4-enilo-, 2-metilpent-4-enilo-, 1-metilpent-4-enilo-, 4-metilpent-3-enilo-, (E)-3-metilpent-3-enilo-, (Z)-3-metilpent-3-enilo-, (E)-2-metilpent-3-enilo-, (Z)-2-metilpent-3-enilo-, (E)-1-metilpent-3-enilo-, (Z)-1-metilpent-3-enilo-, (E)-4-metilpent-2-enilo-, (Z)-4-metilpent-2-enilo-, (E)-3-metilpent-2-enilo-, (Z)-3-metilpent-2-enilo-, (E)-2-metilpent-2-enilo-, (Z)-2-metilpent-2-enilo-, (E)-1-metilpent-2-enilo-, (Z)-1-metilpent-2-enilo-, (E)-4-metilpent-1-enilo-, (Z)-4-metilpent-1-enilo-, (E)-3-metilpent-1-enilo-, (Z)-3-metilpent-1-enilo-, (E)-2-metilpent-1-enilo-, (Z)-2-metilpent-1-enilo-, (E)-1-metilpent-1-enilo-, (Z)-1-metilpent-1-enilo-, 3-etilbut-3-enilo-, 2-etilbut-3-enilo-, 1-etilbut-3-enilo-, (E)-3-etilbut-2-enilo-, (Z)-3-etilbut-2-enilo-, (E)-2-etilbut-2-enilo-, (Z)-2-etilbut-2-enilo-, (E)-1-etilbut-2-enilo-, (Z)-1-etilbut-2-enilo-, (E)-3-etilbut-1-enilo-, (Z)-3-etilbut-1-enilo-, 2-etilbut-1-enilo-, (E)-1-etilbut-1-enilo-, (Z)-1-etilbut-1-enilo-, 2-propilprop-2-enilo-, 1-propilprop-2-enilo-, 2-isopropilprop-2-enilo-, 1-isopropilprop-2-enilo-, (E)-2-propilprop-1-enilo-, (Z)-2-propilprop-1-enilo-, (E)-1-propilprop-1-enilo-, (Z)-1-propilprop-1-enilo-, (E)-2-isopropilprop-1-enilo-, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo-, (E)-1-isopropilprop-1-enilo-, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo-, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo-, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo-, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo.

Se prefiere un radical vinilo o alilo.

- 30 Alquino de C_n :

Radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificado, monovalente, que tiene n átomos de carbono y al menos un triple enlace.

Un radical alquino de C_2 - C_6 comprende, entre otros, por ejemplo:

- 35 etinilo-, prop-1-inilo-, prop-2-inilo-, but-1-inilo-, but-2-inilo-, but-3-inilo-, pent-1-inilo-, pent-2-inilo-, pent-3-inilo-, pent-4-inilo-, hex-1-inilo-, hex-2-inilo-, hex-3-inilo-, hex-4-inilo-, hex-5-inilo-, 1-metilprop-2-inilo-, 2-metilbut-3-inilo-, 1-metilbut-3-inilo-, 1-metilbut-2-inilo-, 3-metilbut-1-inilo-, 1-etilprop-2-inilo-, 3-metilpent-4-inilo-, 2-metilpent-4-inilo-, 1-metilpent-4-inilo-, 2-metilpent-3-inilo-, 1-metilpent-3-inilo-, 4-metilpent-2-inilo-, 1-metilpent-2-inilo-, 4-metilpent-1-inilo-, 3-metilpent-1-inilo-, 2-etilbut-3-inilo-, 1-etilbut-3-inilo-, 1-etilbut-2-inilo-, 1-propilprop-2-inilo-, 1-isopropilprop-2-inilo-, 2,2-dimetilbut-3-inilo-, 1,1-dimetilbut-3-inilo-, 1,1-di-metilbut-2-inilo- o un 3,3-dimetilbut-1-inilo-.

Se prefiere un radical etinilo-, prop-1-inilo- o prop-2-inilo-.

Cicloalquilo de C_n :

Radical hidrocarbonado cíclico, monovalente, que tiene n átomos de carbono.

El anillo cicloalquilo de C_3 - C_7 comprende:

- 45 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Se prefiere un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Alcoxi de C_n :

Radical alquiléter de C_n de cadena lineal o ramificado de la fórmula -OR, con R = alquilo.

Arilo

- 50 Arilo es un sistema anular aromático, monovalente, sin un heteroátomo.

Arilo de C₆ es igual a fenilo. Arilo de C₁₀ es igual a naftilo.

Excepto que se establezca de otro modo, arilo comprende sólo fenilo y naftilo.

Se prefiere fenilo.

Heteroátomos

5 Heteroátomos se han de entender como átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

Heteroarilo

10 Heteroarilo es un sistema anular aromático, monovalente, que tiene al menos un heteroátomo diferente de un carbono. Los heteroátomos que pueden aparecer son átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre. La valencia de enlace puede estar en cualquier átomo de carbono aromático deseado, o sobre un átomo de nitrógeno.

Excepto que se señale de otro modo, heteroarilo comprende sólo anillos monocíclicos y bicíclicos.

Un anillo heteroarílico monocíclico según la presente invención tiene 5 ó 6 átomos anulares.

Anillos heteroarílicos que tienen 5 átomos anulares comprenden, por ejemplo, los anillos: tienilo, tiazolilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y tiadiazolilo.

15 Anillos heteroarílicos que tienen 6 átomos anulares comprenden, por ejemplo, los anillos: piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.

Un anillo heteroarílico bicíclico según la presente invención tiene 9 ó 10 átomos anulares.

20 Anillos heteroarílicos que tienen 9 átomos anulares comprenden, por ejemplo, los anillos: ftalidilo, tioftalidilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotiazolilo, indolonilo, isoindolonilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, azocinilo, indolizínilo, purínilo.

Anillos heteroarílicos que tienen 10 átomos anulares comprenden, por ejemplo, los anillos: isoquinolinilo-, quinolinilo-, benzoxazinonilo-, ftalazinonilo, quinolonilo-, isoquinolonilo-, quinazolinilo-, quinoxalinilo-, cinolinilo-, ftalazinilo-, 1,7- o 1,8-naftiridinilo-, quinolinilo-, isoquinolinilo-, quinazolinilo- o quinoxalinilo-.

Se prefieren los anillos heteroarílicos monocíclicos que tienen 5 ó 6 átomos anulares.

25 Heterociclilo

30 Heterociclilo, dentro del significado de la invención, es un heteroarilo completamente hidrogenado (heteroarilo completamente hidrogenado = heterociclilo saturado), es decir, un sistema anular no aromático que tiene al menos un heteroátomo diferente de un carbono. Los heteroátomos que pueden aparecer son átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre. La valencia de enlace puede estar en cualquier átomo de carbono deseado, o sobre un átomo de nitrógeno.

El anillo heterociclilo que tiene 3 átomos anulares comprende, por ejemplo: aziridinilo.

El anillo heterociclilo que tiene 4 átomos anulares comprende, por ejemplo: azetidínilo, oxetanilo.

Los anillos heterociclilo que tienen 5 átomos anulares comprenden, por ejemplo, los anillos: pirrolidinilo, imidazolidínilo, pirazolidínilo y tetrahidrofuranilo.

35 Los anillos heterociclilo que tienen 6 átomos anulares comprenden, por ejemplo, los anillos: piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo y tiomorfolínilo.

El anillo heterociclilo que tiene 7 átomos anulares comprende, por ejemplo: azepanilo, oxepanilo, [1,3]-diazepanilo, [1,4]-diazepanilo.

El anillo heterociclilo que tiene 8 átomos anulares comprenden, por ejemplo: oxocanilo, azocanilo.

40 Excepto que se señale de otro modo, heterociclilo se refiere a anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares.

Halógeno

El término halógeno comprende flúor, cloro, bromo y yodo.

Los compuestos de la fórmula general (I) forman un subgrupo preferido, en el que

R¹ representa

- (i) un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, $-NR^7R^8$, ciano, halógeno, alcoxi de C_1-C_6 , $-NR^6-C(O)R^{11}$, $-OCF_3$, $-CF_3$, alquilo de C_1-C_6 , o
- (ii) un radical alquilo de C_1-C_6 opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, $-NR^7R^8$, ciano, halógeno, alcoxi de C_1-C_6 , $-NR^6-C(O)R^{11}$, $-OCF_3$, $-CF_3$, alquilo de C_1-C_6 , o
- 5 (iii) un anillo cicloalquilo de C_3-C_8 o heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares y opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, $-NR^7R^8$, ciano, halógeno, alcoxi de C_1-C_6 , $-OCF_3$, $-CF_3$, alquilo de C_1-C_6 ,
- R^2 representa hidrógeno, halógeno, ciano, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)OH$, $-C(O)NR^7R^8$ o un radical alquilo de C_1-C_6 o alcoxi de C_1-C_6 opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con halógeno, hidroxilo, alcoxi de C_1-C_6 , $-CF_3$, $-OCF_3$ o $-NR^7R^8$,
- 10 R^3 representa un radical alquilo de C_1-C_6 o un anillo cicloalquilo de C_3-C_7 , opcionalmente él mismo mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, ciano, halógeno, $-CF_3$, alcoxi de C_1-C_6 , $-OCF_3$ y/o alquilo de C_1-C_6 ,
- R^4 representa hidrógeno, $-SO_2R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)NR^7R^8$,
- 15 X representa el grupo $-NR^5$,
- Y representa $-O-$ o el grupo NR^5 ,
- A representa
- (i) un enlace o
- (ii) un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, ciano, halógeno, alcoxi de C_1-C_6 , $-OCF_3$, $-CF_3$, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 y/o heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares,
- 20 n representa 1-5,
- R^5 representa hidrógeno, un radical alquilo de C_1-C_6 , un anillo cicloalquilo de C_3-C_8 o $-C(O)$ -alquilo de (C_1-C_6), en cada caso están opcionalmente mono- o polisustituidos idéntica o diferentemente con hidroxilo, $-NR^9R^{10}$, ciano, halógeno, $-CF_3$, alcoxi de C_1-C_6 y/o $-OCF_3$,
- 25 R^7 y R^8 independientemente entre sí, representan
- (i) hidrógeno y/o
- (ii) un radical alquilo de C_1-C_6 , un anillo cicloalquilo de C_3-C_8 y/o arilo, un anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares y/o un anillo heteroarilo, están opcionalmente mono- o polisustituidos idéntica o diferentemente con hidroxilo, $-NR^9R^{10}$, ciano, halógeno, $-CF_3$, alcoxi de C_1-C_6 y/o $-OCF_3$,
- 30 R^{11} representa un anillo alquilo de C_1-C_3 , cicloalquilo de C_3-C_8 o arilo, un anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares o un anillo heteroarilo, en cada caso opcionalmente él mismo mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^7R^8$, alquilo de C_1-C_6 , $-CF_3$, alcoxi de C_1-C_6 y/o $-OCF_3$,
- 35 y sus sales, diastereómeros y enantiómeros.
- Los compuestos de la fórmula general (I) forman un subgrupo particularmente preferido, en el que
- R^1 representa un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, o
- representa un radical alquilo de C_1-C_6 o un anillo cicloalquilo de C_3-C_8 opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con $-NR^7R^8$ o alcoxi de C_1-C_6
- 40 R^2 representa hidrógeno, halógeno, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)OH$ o un radical alcoxi de C_1-C_6 ,
- R^3 representa un radical alquilo de C_1-C_3 ,
- R^4 representa hidrógeno, $-SO_2R^{11}$ o $-C(O)OR^{11}$,
- X representa $-NH-$,
- Y representa $-O-$,
- 45 A representa un enlace o un anillo arilo,

n representa 1-4,

R⁷ y R⁸ independientemente entre sí representan un radical alquilo de C₁-C₆

R¹¹ representa un radical alquilo de C₁-C₃ o un anillo arilo, en cada caso opcionalmente él mismo sustituido con nitro,

5 y sus sales, diastereómeros y enantiómeros.

Los compuestos de la fórmula general (I) forman un subgrupo igualmente particularmente preferido, en el que

R¹ representa

(i) un anillo fenilo o heteroarilo monocíclico opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁶-C(O)-R¹¹, ciano, alquilo de C₁-C₆, o

10 (ii) un radical alquilo de C₁-C₆ opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, alcoxi de C₁-C₆ y/o cicloalquilo de C₃-C₆, o

(iii) un anillo cicloalquilo de C₃-C₈.

R² representa hidrógeno, halógeno, ciano, -C(O)OR¹¹, -C(O)OH, o un radical alcoxi de C₁-C₆,

R³ representa un radical alquilo de C₁-C₆,

15 R⁴ representa hidrógeno, -SO₂R¹¹ o -C(O)OR¹¹,

X representa -NH-,

Y representa -O-, o -NH-,

A representa un enlace o un anillo fenilo o heteroarilo monocíclico,

n representa 1-4,

20 R⁶ representa hidrógeno,

R⁷ y R⁸ representan un radical alquilo de C₁-C₆,

R¹¹ representa un radical alquilo de C₁-C₆ o un anillo fenilo, en cada caso opcionalmente él mismo sustituido con nitro,

y sus sales, diastereómeros y enantiómeros.

25 En la fórmula general (I), R¹ puede representar

(i) un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, -NR⁶-C(O)-R¹¹, -NR⁶-C(O)-OR¹¹, -NR⁶-C(O)-NR⁷R⁸, -NR⁷-SO₂-R¹¹, ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ y/o heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares, o

30 (ii) un radical alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆ o alquino de C₂-C₆, opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, -NR⁶-C(O)R¹¹, -NR⁶-C(O)-OR¹¹, -NR⁶-C(O)-NR⁷R⁸, -NR⁶-SO₂-R¹¹, ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ y/o heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares, o

35 (iii) un anillo cicloalquilo de C₃-C₈ o heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares, y opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, -NR⁶-C(O)-R¹¹, -NR⁶-C(O)-OR¹¹, -NR⁶-C(O)-NR⁷R⁸, -NR⁶-SO₂-R¹¹, ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ y/o heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares.

Preferiblemente, R¹ representa

(i) un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -NR⁶-C(O)R¹¹, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, o

40 (ii) un radical alquilo de C₁-C₆ opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -NR⁶-C(O)R¹¹, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, o

(iii) un anillo cicloalquilo de C₃-C₈ o heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares, y opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆.

De forma particularmente preferible, R¹ representa:

- (i) un anillo fenilo o heteroarilo monocíclico opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁶-C(O)-R¹¹, ciano, alquilo de C₁-C₆, o
- 5 (ii) un radical alquilo de C₁-C₆ opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, alcoxi de C₁-C₆ y/o cicloalquilo de C₃-C₆, o
- (iii) un anillo cicloalquilo de C₃-C₈.

De forma particularmente preferible, R¹ representa también:

un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, o un radical alquilo de C₁-C₆, o un anillo cicloalquilo de C₃-C₈ opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con -NR⁷R⁸ o alcoxi de C₁-C₆.

10 En la fórmula general (I), R² puede representar

- (i) hidrógeno,
- (ii) hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -CF₃, -OCF₃, -C(O)OR¹¹, -C(O)OH, -C(O)NR⁷R⁸, -C(S)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -NR⁶-C(O)-R¹¹, -NR⁶-C(O)-OR¹¹, -NR⁶-C(O)-NR⁷R⁸, -NR⁶-SO₂-R¹¹, o
- 15 (iii) un radical alquilo de C₁-C₆ o alcoxi de C₁-C₆ opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con halógeno, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃ o -NR⁷R⁸, o
- (iv) un anillo cicloalquilo de C₃-C₈ opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con halógeno, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃, -NR⁷R⁸ y/o alquilo de C₁-C₆.

Preferiblemente, R² representa:

20 hidrógeno, halógeno, ciano, -C(O)OR¹¹, -C(O)OH, -C(O)NR⁷R⁸ o un radical alquilo de C₁-C₆ o alcoxi de C₁-C₆ opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con halógeno, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃ o -NR⁷R⁸.

De forma particularmente preferible, R² representa:

hidrógeno, halógeno, ciano, -C(O)OR¹¹, -C(O)OH o un radical alcoxi de C₁-C₆.

De forma particularmente preferible, R² representa también

25 hidrógeno, halógeno, -C(O)OR¹¹, -C(O)OH o un radical alcoxi de C₁-C₆.

En la fórmula general (I), R³ puede representar

30 un radical alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆ o alquino de C₂-C₆, un anillo cicloalquilo de C₃-C₇ o arilo, un anillo heterocíclico que tiene 3 a 8 átomos anulares, o un anillo heteroarilo monocíclico, en cada caso opcionalmente él mismo mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, ciano, halógeno, -CF₃, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃ y/o alquilo de C₁-C₆.

Preferiblemente, R³ representa

un radical alquilo de C₁-C₆ o un anillo cicloalquilo de C₃-C₇, opcionalmente él mismo mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, ciano, halógeno, -CF₃, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃ y/o alquilo de C₁-C₆,

35 De forma particularmente preferible, R³ representa

un radical alquilo de C₁-C₃

En la fórmula general (I), R⁴ puede representar

hidrógeno, -SO₂R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(S)OR¹¹, -C(S)NR⁷R⁸ o -R¹¹,

Preferiblemente, R⁴ representa

40 hidrógeno, -SO₂R¹¹, -C(O)OR¹¹ o -C(O)NR⁷R⁸

De forma particularmente preferible, R⁴ representa:

hidrógeno, -SO₂R¹¹ o -C(O)OR¹¹

En la fórmula general (I), X e Y, independientemente entre sí, representan:

-O- o el grupo -NR⁵-.

Preferiblemente, X representa el grupo -NR⁵-.

De forma particularmente preferible, X representa -NH-.

5 Preferiblemente, Y representa -O-, o el grupo -NR⁵-.

De forma particularmente preferible, Y representa -O- o -NH-.

De forma excepcionalmente preferible, Y representa -O-.

En la fórmula general (I), A puede representar

(i) un enlace, o

10 (ii) un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, -NR⁶-C(O)-R¹¹, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁶-C(O)-OR¹¹, -NR⁶-C(O)-NR⁷R⁸, -NR⁶-SO₂-R¹¹, ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ y/o heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares.

Preferiblemente, A representa:

15 (i) un enlace, o

(ii) un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ y/o heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares,

De forma particularmente preferible, A representa:

20 un enlace o un anillo fenilo o heteroarilo monocíclico.

De forma particularmente preferible, A representa también:

un enlace o un anillo fenilo.

En la fórmula general (I), n puede representar 1-6.

Preferiblemente, n representa 1-5.

25 De forma particularmente preferible, n representa 1-4.

En la fórmula general (I), R⁵ puede representar

(i) hidrógeno,

(ii) un radical alquilo de C₁-C₆, un anillo cicloalquilo de C₃-C₈ o arilo, un anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares o un anillo heteroarilo, o

30 (iii) -C(O)-alquilo de (C₁-C₆), -C(O)-fenilo, o -C(O)-bencilo, y (ii) y (iii) están opcionalmente mono- o polisustituidos idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁹R¹⁰, ciano, halógeno, -CF₃, alcoxi de C₁-C₆ y/o -OCF₃,

o, si X representa -NR⁵-, como alternativa

35 X, R¹ y R⁵ forman juntos un anillo de 3 a 8 miembros que opcionalmente, además del átomo de nitrógeno, contiene uno o más heteroátomos adicionales, está opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, -C(O)R¹¹, -SO₂R¹¹, halógeno o el grupo -NR⁸R⁹, opcionalmente contiene 1 a 3 dobles enlaces y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más grupos -C(O)-,

Preferiblemente, R⁵ representa:

40 hidrógeno, un radical alquilo de C₁-C₆, un anillo cicloalquilo de C₃-C₈ o -C(O)-alquilo de (C₁-C₆), en cada caso están opcionalmente mono- o polisustituidos idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁹R¹⁰, ciano, halógeno, -CF₃, alcoxi de C₁-C₆ y/o -OCF₃.

En la fórmula general (I), R⁶ puede representar

hidrógeno o un radical alquilo de C₁-C₆.

De forma particularmente preferible, R⁶ representa hidrógeno.

En la fórmula general (I), R⁷ y R⁸, independientemente entre sí, pueden representar

- (i) hidrógeno y/o
- 5 (ii) un radical alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, un anillo cicloalquilo de C₃-C₈ y/o arilo, un anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares y/o un anillo heteroarilo, están opcionalmente mono- o polisustituidos idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁹R¹⁰, ciano, halógeno, -CF₃, alcoxi de C₁-C₆ y/o -OCF₃, o
- 10 R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5 a 7 miembros, que opcionalmente además del átomo de nitrógeno contiene 1 ó 2 heteroátomos adicionales, y que puede estar mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁹R¹⁰, ciano, halógeno, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆ y/o -OCF₃.

Preferiblemente, R⁷ y R⁸, independientemente entre sí, representan:

- (i) hidrógeno y/o
- 15 (ii) un radical alquilo de C₁-C₆, un anillo cicloalquilo de C₃-C₈ y/o arilo, un anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares y/o un anillo heteroarilo,
- están opcionalmente mono- o polisustituidos idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁹R¹⁰, ciano, halógeno, -CF₃, alcoxi de C₁-C₆ y/o -OCF₃.

De forma particularmente preferible, R⁷ y R⁸, independientemente entre sí, representan:

- 20 un radical alquilo de C₁-C₆.

En la fórmula general (I), R⁹ y R¹⁰, independientemente entre sí, representan:

hidrógeno o un radical alquilo de C₁-C₆, que está opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo,

En la fórmula general (I), R¹¹ puede representar

- 25 para un radical alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆ o alquino de C₂-C₆, un anillo cicloalquilo de C₃-C₈ o arilo, un anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares o un anillo heteroarilo, en cada caso opcionalmente él mismo mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -NR⁷R⁸, alquilo de C₁-C₆, -CF₃, alcoxi de C₁-C₆ y/o -OCF₃.

Preferiblemente, R¹¹ representa

- 30 un alquilo de C₁-C₃, un anillo cicloalquilo de C₃-C₈ o arilo, un anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares o un anillo heteroarilo,
- en cada caso opcionalmente él mismo mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -NR⁷R⁸, alquilo de C₁-C₆, -CF₃, alcoxi de C₁-C₆ y/o -OCF₃.

De forma particularmente preferible, R¹¹ representa:

- 35 para un radical alquilo de C₁-C₃ o un anillo fenilo, en cada caso opcionalmente él mismo sustituido con nitro.

Igualmente, todos los compuestos que resultan mediante cualquier combinación posible de los significados posibles, preferidos y particularmente preferidos mencionados anteriormente de los sustituyentes se han de considerar como cubiertos por la presente invención.

- 40 Además, las realizaciones particulares de la invención consisten en compuestos que resultan mediante la combinación de los significados para los sustituyentes descritos directamente en los ejemplos.

Igualmente, las sales de los compuestos se han de considerar como cubiertas por la presente invención.

La formulación de los compuestos según la invención, para dar preparaciones farmacéuticas, se lleva a cabo de una manera conocida per se, convirtiendo el compuesto o compuestos activos en la forma de administración deseada usando los excipientes habituales en galénica.

Los excipientes que se pueden usar aquí son, por ejemplo, vehículos, cargas, agentes disgregantes, aglutinantes, humectantes, lubricantes, absorbentes y adsorbentes, diluyentes, disolventes, codisolventes, emulsionantes, solubilizantes, correctores del sabor, colorantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, sales para cambiar la presión osmótica, o tampones. Se hace referencia aquí a Remington's Pharmaceutical Science, 15ª ed., Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

Las formulaciones farmacéuticas pueden estar presentes

en forma sólida, por ejemplo como comprimidos, comprimidos recubiertos, píldoras, supositorios, cápsulas, sistemas transdérmicos, o

en forma semisólida, por ejemplo como ungüentos, cremas, geles, supositorios, emulsiones, o

en forma líquida, por ejemplo como disoluciones, tinturas, suspensiones o emulsiones.

Los excipientes dentro del significado de la invención pueden ser, por ejemplo, sales, sacáricos (mono-, di-, tri-, oligo-, y/o polisacáridos), proteínas, aminoácidos, péptidos, grasas, ceras, aceites, hidrocarburos y sus derivados, en los que los excipientes pueden ser de origen natural o se pueden obtener sintéticamente o de forma parcialmente sintética.

Los comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, pastillas, suspensiones, emulsiones o disoluciones, en particular, son adecuados para la administración oral o peroral. Las suspensiones, emulsiones y especialmente las disoluciones, en particular, son adecuadas para la administración parenteral.

Teniendo en cuenta su acción antiinflamatoria y además su acción inmunosupresora, los compuestos de la fórmula general (I) según la invención se pueden usar para la administración local y sistémica como medicamentos para el tratamiento o profilaxis de los siguientes estados mórbidos en mamíferos y seres humanos:

(i) Enfermedades pulmonares que implican procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas de cualquier génesis, especialmente asma bronquial
- Bronquitis de génesis variable
- Síndrome disneico del adulto (ARDS), síndrome disneico agudo
- Bronquiectasia
- Todas las formas de neumopatías respectivas, especialmente alveolitis alérgica,
- Edema pulmonar, en particular alérgico
- Sarcoidosis y granulomatosis, en particular enfermedad de Boeck

(ii) Enfermedades reumáticas/enfermedades autoinmunitarias/enfermedades articulares, que implican procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Todas las formas de enfermedades reumáticas, en particular artritis reumatoide, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática, enfermedad de Behcet
- Artritis reactiva
- Enfermedades inflamatorias de tejidos blandos de otra génesis
- Síntomas artríticos en enfermedades articulares degenerativas (artrosis)
- Vitiligo
- Colagenosis de cualquier origen, por ejemplo lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis-síndrome de Sjögren, enfermedad de Still, Síndrome de Felyt
- Sarcoidosis y granulomatosis
- Reumatismo de tejidos blandos

(iii) Alergias y enfermedades pseudoalérgicas, que implican procesos inflamatorios y/o proliferativos:

- Todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo edema de Quincke, fiebre de heno, picadura de insectos, reacciones alérgicas a medicamentos, derivados sanguíneos, agentes de

contraste, etc., choque anafiláctico, urticaria, dermatitis alérgica y de contacto irritativa, vasculopatías alérgicas

- Vasculitis alérgica

(iv) Inflamación vascular (vasculitis)

- 5
- Panarteritis nudosa, arteritis temporal, fiebre nodal
 - Poliarteritis nudosa
 - Granulomatosis de Wegener
 - Arteritis de células gigantes

(v) Enfermedades dermatológicas que implican procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- 10
- Dermatitis atópica (especialmente en niños)
 - Todas las formas de eccema, tales como, por ejemplo, eccema atópico (especialmente en niños)
 - Exantema de cualquier génesis o dermatosis
 - Psoriasis y trastorno de parapsoriasis
 - Pitiriasis rubra pilaris
- 15
- Enfermedades eritematosas provocadas por diferentes agentes nocivos, por ejemplo rayos, productos químicos, quemaduras, etc.
 - Dermatitis ampollosas tales como, por ejemplo, pénfigo vulgar autoinmunitario, penfigoide ampolloso
 - Enfermedades del tipo liquenoide
- 20
- Prurito (por ejemplo de génesis alérgica)
 - Trastorno de rosácea
 - Síndrome de Stevens-Johnson
 - Manifestación de vasculopatías
 - Pérdida del cabello tal como alopecia areata
- 25
- Linfoma cutáneo

(vi) Nefropatías que implican procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Síndrome nefrótico
- Todas las nefritis, por ejemplo glomerulonefritis

(vii) Hepatopatías que implican procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- 30
- hepatitis aguda de origen variable
 - hepatitis agresiva crónica y/o intermitente crónica

(viii) Enfermedades gastrointestinales que implican procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- enteritis regional (enfermedad de Crohn)
 - colitis ulcerosa
- 35
- gastroenteritis de origen variable, por ejemplo celiacía endémica

(ix) Enfermedades oculares que implican procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- queratitis alérgica, uveítis, iritis,
- conjuntivitis

- blefaritis
 - neuritis del nervio óptico
 - corioiditis
 - oftalmia simpática
- 5 (x) Enfermedades de la región otorrinolaringológica, que implican procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- rinitis alérgica, fiebre de heno
 - otitis externa, por ejemplo provocada por eccema de contacto
- (xi) enfermedades neurológicas que implican procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- 10
- edema cerebral, especialmente edema cerebral alérgico
 - esclerosis múltiple
 - encefalomiелitis aguda
 - meningitis, especialmente alérgica
 - síndrome de Guillain-Barre
- 15
- enfermedad de Alzheimer
- (xii) Enfermedades de la sangre que implican procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, tales como, por ejemplo: enfermedad de Hodgkin o linfoma no de Hodgkin, trombocitemias, eritrocitosis
- Anemia hemolítica adquirida
 - Trombocitopenia idiopática
- 20
- Granulocitopenia idiopática
- (xiii) Oncosis que implican procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos
- Leucemia linfática aguda
 - Linfoma maligno
 - Linfgranulomatosis
- 25
- Linfosarcomas
- (xiv) Enfermedades endocrinas que implican procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, tales como, por ejemplo:
- Orbitopatía endocrina
 - Tiroiditis de De Quervain
- 30
- Tiroiditis de Hashimoto
 - Enfermedad de Basedow
 - Tiroiditis granulomatosa
 - Bocio linfadenóide
 - Adrenalitis autoinmunitaria
- 35
- Diabetes mellitus, en particular diabetes tipo 1
 - Endometriosis
- (xv) Transplantes de órganos y tejidos, enfermedad de injerto frente a hospedante

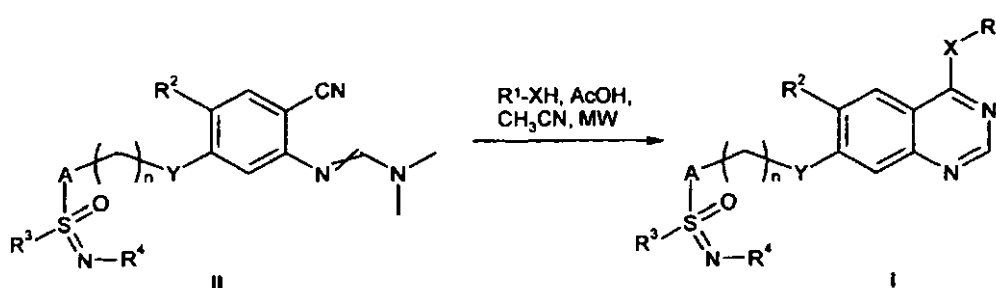
(xvi) Estados graves de choque, por ejemplo choque anafiláctico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)

Un objeto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula general (I) según la invención para la producción de un medicamento.

5 Un objeto adicional de la invención es el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento de enfermedades que implican procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos.

Preparación de los compuestos según la invención

Variante 1 del procedimiento:

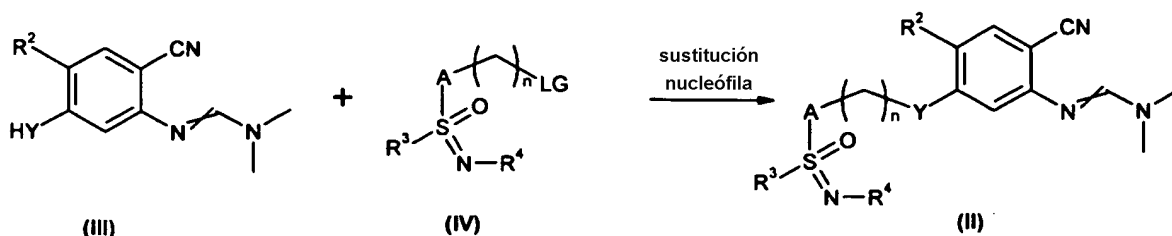


10 Esquema 1

Según Y. Hang et al. (Org. Lett., 2004, 6, 4775-4778), la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) según la invención se lleva a cabo mediante reacción de los intermedios como en la fórmula (II) con compuestos R^1 -XH en presencia de ácido acético en acetonitrilo como disolvente, en un microondas, en los que R^1 , R^2 , R^3 y X, Y, A y n tienen los significados indicados en la fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 13. De esta manera, son obtenibles compuestos con R^4 no igual a hidrógeno. Mediante la eliminación de R^4 , son obtenibles compuestos con R^4 igual a hidrógeno.

15

Preparación de los intermedios de la fórmula (II):

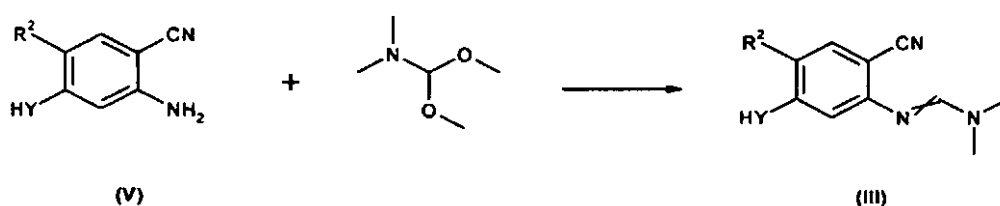


Esquema 2

20 Los sustituyentes R^2 , R^3 e Y, A y n tienen los significados en la fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 13, en el que R^4 próximo a R^4 no es igual a hidrógeno. Los intermedios de la fórmula (II) se obtienen mediante una reacción de sustitución nucleófila de los intermedios de la fórmula (III) con los intermedios de la fórmula (IV). Los intermedios de la fórmula (IV) se funcionalizan aquí usando un grupo LG adecuado para este fin. El halógeno y un grupo mesilato, tosilato o triflato, por ejemplo, son adecuados como un LG. Para la reacción de los intermedios (III) con (IV), entre otros, se usan como base carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, acetona o dimetilformamida.

25

Preparación de los intermedios de la fórmula (III)



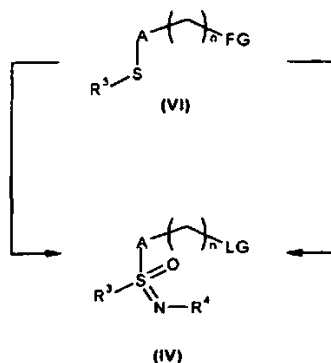
Esquema 3

Los intermedios de la fórmula (III) se obtienen mediante una reacción de los intermedios de la fórmula (V) con acetal dimetilico de la N,N-dimetilformamida, en el que R² e Y tienen los significados indicados en la fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 13.

5 Preparación de los intermedios de la fórmula (IV)

Variante IV-A

1. Oxidación al sulfóxido
2. Sulfoximina
3. Protección de la sulfoximina (para R⁴=H)
4. Conversión de FG a LG



Variante IV-B

1. Iminación en el azufre
2. Oxidación a la sulfoximina
3. Conversión de FG a LG

Esquema 4

Variante IV-A

1. Oxidación al sulfóxido

10 Un tioéter de la fórmula (VI) se convierte inicialmente en el sulfóxido correspondiente, en el que A y R³ tienen los significados indicados en la fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 13. Los agentes oxidantes adecuados para esta transformación son, por ejemplo, peryodato de sodio, ácido meta-cloroperbenzoico o peróxido de hidrógeno.

2. Preparación de la sulfoximina

15 Uno de los métodos más importantes de preparación de sulfoximas es la reacción de un sulfóxido con ácido hidrazoico, que se genera in situ, por ejemplo a partir de la reacción de azida de sodio y ácido sulfúrico conc. (M. Reggelin, C. Zur, Synthesis 2000, 1,1). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico, tal como cloroformo.

Otros métodos para la síntesis de sulfoximas son, por ejemplo, la reacción de sulfóxidos con

20 a) TsN₃ ((a) R. Tanaka, K. Yamabe, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1983, 329; (b) H. Kwart, A.A. Kahn, J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 1959).

b) N-tosilimino fenil yodiano y cantidades catalíticas de triflato de Cu(I) (J.F.K. Muller, P. Vogt, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4805)

c) Boc azida y cantidades catalíticas de cloruro de hierro (II) (T. Bach, C. Korber, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5015) o

25 d) o-Mesitilensulfonilhidroxilamina (MSH) (C.R. Johnson, R.A. Kirchhoff, H.G. Corkins, J. Org. Chem. 1974, 39, 2458).

e) [N-(2-(Trimetilsilil)etanosulfonil)imino]fenilyodiano (PhI=NSes) (S. Cren, T.C. Kinahan, C.L. Skinner y H. Tye, Tetrahedron Lett. 2002, 43, 2749).

f) Trifluoroacetamida o sulfonilamidas en combinación con diacetato de yodobenceno, óxido de magnesio y cantidades catalíticas de dímero de acetato de rodio (II) (H. Okamura, C. Bolm, Org. Lett. 2004, 6, 1305).

30 g) Sulfonilamidas en combinación con diacetato de yodobenceno y cantidades catalíticas de un ligando quelante y sales de plata (G.Y. Cho, C. Bolm, Org. Lett. 2005, 7, 4983).

h) NsNH₂ y diacetato de yodobenceno (G.Y. Cho, C. Bolm, Tetrahedron Lett. 2005, 46, 8007).

i) NsNH₂ y yodosilbenceno en presencia de cantidades catalíticas de Fe(acac)₃ (O. G. Mancheno, C. Bolm, Org. Lett. 2006, 8, 2349-2352).

- 35 3. Protección de la sulfoximina

Si la preparación de la sulfoximina se lleva a cabo, por ejemplo, por medio de azida de sodio y ácido sulfúrico, o por medio de *o*-mesitilensulfonilhidroxilamina (MSH), se pueden realizar subsiguientemente derivatizaciones adicionales en el nitrógeno del grupo sulfoximina. Por ejemplo, el nitrógeno de la sulfoximina se puede alquilar, acilar, arilar, o la reacción se puede llevar a cabo usando cloroformiato de etilo (para la derivatización en el nitrógeno de la sulfoximina, véanse M. Reggelin, C. Zur, Synthesis 2000, 1, 1-64. C. Bolm, J. Sedelmeier, J. Org. Chem. 2005, 70, 6904- 6906).

4. Conversión de FG a LG

Los grupos funcionales FG son, por ejemplo, ácido carboxílico y éster. Estos grupos se pueden reducir al alcohol correspondiente. En una etapa subsiguiente, el alcohol se convierte a un grupo mesilato, tosilato y triflato, que pertenece al grupo LG.

Si A = arilo/hetarilo y n = 1, FG puede ser, por ejemplo, un grupo hidroxilo o hidrógeno opcionalmente presente en forma protegida. Por medio de la halogenación por radicales libres, este hidrógeno se puede sustituir por un sustituyente de halógeno.

Variante IV-B

1. Iminación en el azufre

Partiendo del tioéter (VI), la preparación de las sulfimidias correspondientes se lleva a cabo, entre otros, por medio de iminación catalizada por Fe(acac)₃ (O. G. Mancheno, C. Bolm, Org. Lett. 2006, 8, 2349-2352) o [Rh₂(OAc)₄] (H. Okamura, C. Bolm, Org. Lett. 2004, 6, 1305-1307) en el centro del azufre. Si la iminación se escoge como la primera etapa de reacción, entonces esto se aplica inicialmente para la iminación R⁴ no igual a hidrógeno.

2. Oxidación a la sulfoximina

Las sulfimidias se pueden oxidar a la sulfoximina (para esto, véase N. Pesa, C. J. Welch, A. N. Boa J. Heterocycl. Chem. 2005, 599-607).

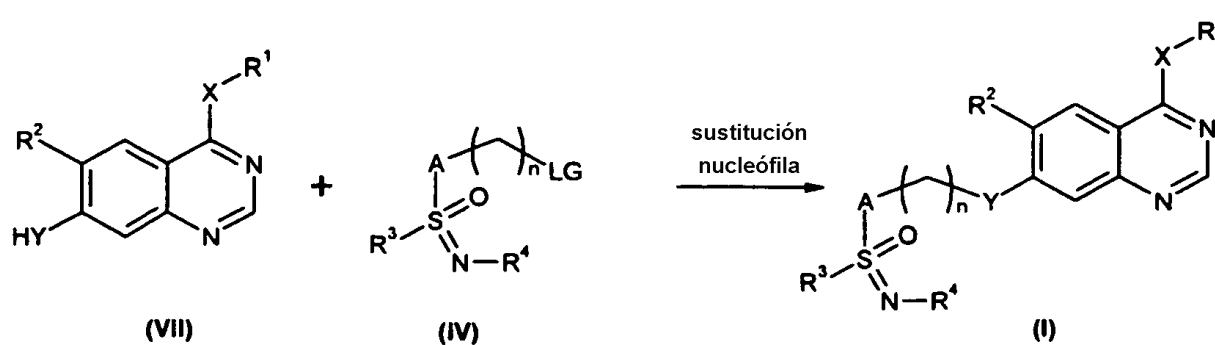
3. Conversión FG a LG

Los grupos funcionales FG son, por ejemplo, ácido carboxílico y éster. Estos grupos se pueden reducir al alcohol correspondiente. En una etapa subsiguiente, el alcohol se convierte a un grupo mesilato, tosilato y triflato, que pertenece al grupo LG.

Si A = arilo/hetarilo y n = 1, FG puede ser, por ejemplo, un grupo hidroxilo o hidrógeno opcionalmente presente en forma protegida. Por medio de la halogenación por radicales libres, este hidrógeno se puede sustituir por un sustituyente de halógeno.

La preparación de sulfoximinas enantioméricamente puras se describe, por ejemplo, por medio de resolución usando ácido canfo-10-sulfónico enantioméricamente puro ((a) C.R. Johnson, C.W. Schroeck, J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 7418; (b) C.S. Shiner, A.H. Berks, J. Org. Chem. 1988, 53, 5543). Un método adicional para la preparación de sulfoximinas ópticamente puras consiste en la iminación estereoselectiva de sulfóxidos ópticamente activos ((a) C. Bolm, P. Muller, K. Harms, Acta Chem. Scand. 1996, 50, 305; (b) Y. Tamura, J. Minamikawa, K. Sumoto, S. Fujii, M. Ikeda, J. Org. Chem. 1973, 38, 1239; (c) (H. Okamura, C. Bolm, Org.Lett. 2004, 6, 1305).

Variante 2 del procedimiento:



Esquema 5

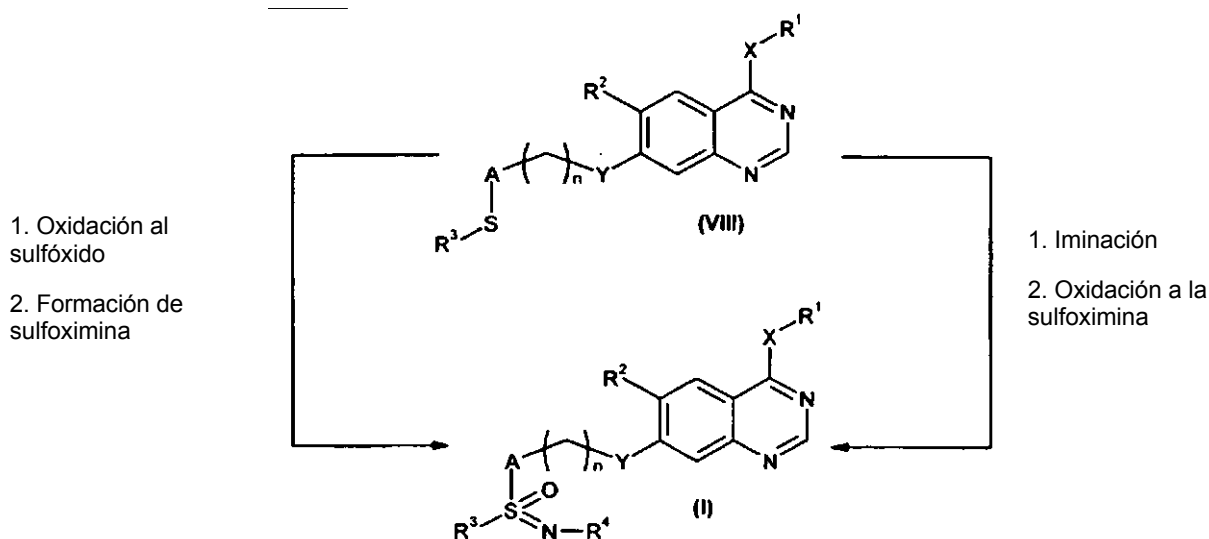
La preparación de los compuestos de la fórmula general (I) según la invención se lleva a cabo en esta variante mediante la reacción de las quinazolinonas de la fórmula (VII) con intermedios de la fórmula (IV), en los que R¹, R², R³ y X, Y, A y n tienen los significados indicados en la fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 13. De esta

manera, inicialmente son obtenibles compuestos con R^4 no igual a hidrógeno. En una etapa subsiguiente, R^4 se puede eliminar con la obtención de compuestos con R^4 igual a hidrógeno. La reacción se lleva a cabo de forma análoga a la reacción de los intermedios de la fórmula (III) con los intermedios de la fórmula (IV) (véase el Esquema 2).

5 Preparación de los intermedios de la fórmula (VII)

La síntesis de las quinazolinas de la (VII) se lleva a cabo de manera análoga a la descrita en la variante 1 del procedimiento (véase el Esquema 1), o según otros métodos conocidos por la persona experta en la técnica (para esto, véase Science of Synthesis, Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations, Thieme Verlag, 2004, Volumen 16, páginas 573-749).

10 Variante 3 del procedimiento:



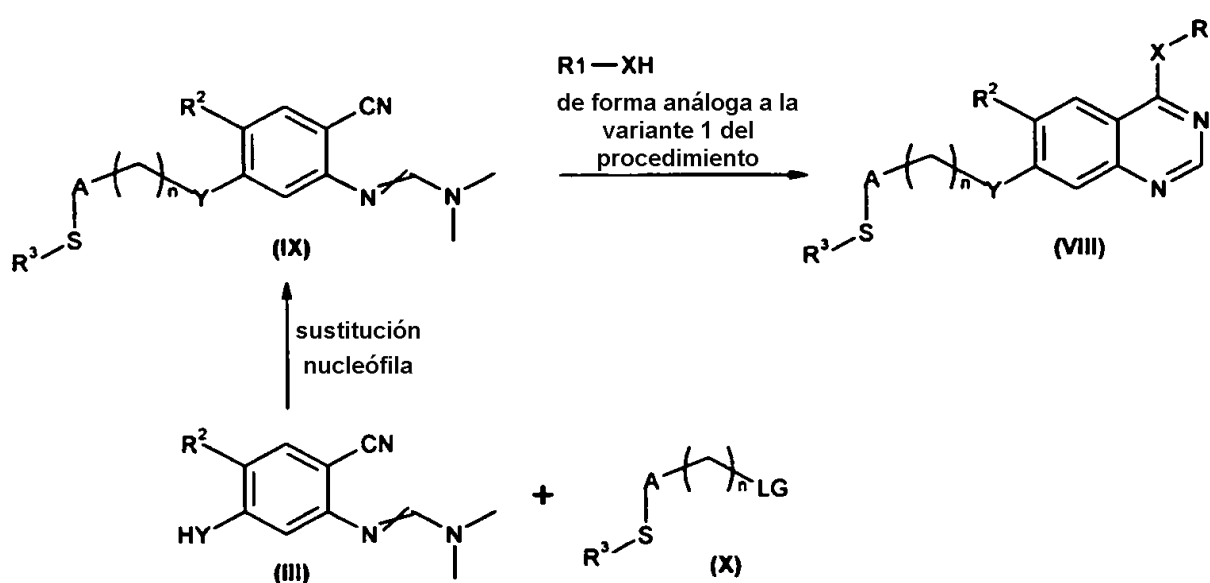
Esquema 6

En esta variante del procedimiento, los compuestos de la fórmula general (I) según la invención se pueden preparar de dos formas. Partiendo de compuestos de la fórmula (VIII), el centro de azufre se convierte al sulfóxido, seguido de la formación de la sulfoximina correspondiente, en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X, Y, A y n tienen los significados indicados en la fórmula general (I) según la reivindicaciones 1 a 13. Como alternativa, los compuestos de la fórmula (VIII) se pueden convertir inicialmente mediante una reacción de iminación en el centro de azufre a una sulfimida, que se oxida subsiguientemente a la sulfoximina.

Si la iminación se escoge como la primera etapa de reacción, entonces esto se aplica inicialmente para la iminación R^4 no igual a hidrógeno. Después de la oxidación de la sulfimida a la sulfoximina correspondiente, R^4 se puede eliminar con la obtención de compuestos con R^4 igual a hidrógeno.

Preparación de los intermedios de la fórmula (VIII):

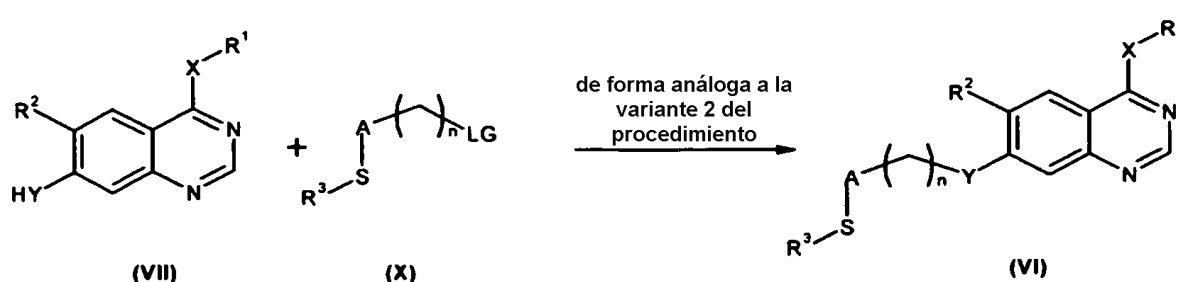
Variante VIII-A



Esquema 7

Los intermedios de la fórmula (VIII) se pueden preparar de forma análoga a la variante 1 del procedimiento (véase el Esquema 1). Los intermedios de la fórmula (IX) se obtienen de forma análoga al Esquema 3 mediante reacción de los intermedios de la fórmula (III) con los intermedios de la fórmula (X). R¹, R², R³ y X, Y, A y n tienen los significados indicados en la fórmula general (I) según la reivindicaciones 1 a 13.

5



Esquema 8

Variante VIII-B

10 Como alternativa y análogamente a la variante 2 del procedimiento (véase el Esquema 5), los intermedios de la fórmula (VIII) se pueden preparar mediante reacción de los intermedios de la fórmula (VII) con los intermedios de la fórmula (X).

El halógeno y un grupo mesilato, tosilato o triflato, y en este caso también un grupo hidroxilo, son adecuados, por ejemplo, como LG.

15 Si LG es un grupo hidroxilo, el enlazamiento de los intermedios de la fórmula (V) con los intermedios de la fórmula (X) se puede llevar a cabo, por ejemplo, por medio de una reacción de Mitsunobu (O. Mitsunobu Synthesis 1981,1-27).

Sección experimental:

I. Síntesis

20 Procedimientos de trabajo generales (GWP)

Procedimiento 1 de trabajo general (GWP 1): Preparación de sulfóxidos

Se introduce tioéter (1,0 eq.) en metanol (15 ml/1 mmol de tioéter) y tetrahidrofurano (12 ml/1 mmol). Después de añadir una disolución de peryodato de sodio (1,3 eq.) en agua (7 ml/1 mmol de peryodato), la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente y se añade una disolución acuosa diluida de cloruro de sodio. Ésta se extrae con

acetato de etilo. Después de secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y de eliminar los disolventes, el residuo se purifica por medios cromatográficos.

Procedimiento 2 de trabajo general (GWP 2): Preparación de sulfoximinas

5 Se suspende sulfóxido (1,0 eq.) en cloroformo (1 ml/1 mmol) y se trata con azida sódica (2,3 eq.). Se añade ácido sulfúrico (9,5 eq.) gota a gota a 0°C, y el lote de la reacción se agita posteriormente a 45°C durante 72 h, y se hace básico por medio de una disolución de hidróxido de sodio 4N con enfriamiento de baño de hielo. Tras eliminar los disolventes, el residuo se purifica por medios cromatográficos.

Procedimiento 3 de trabajo general (GWP 3): reacción de las sulfoximinas con cloroformiato de etilo

10 Una disolución de sulfoximina (1,0 eq.) en piridina (10 ml/1 mmol) se trata gota a gota a la temperatura ambiente con cloroformiato de etilo (5,0 eq.), y posteriormente se agita a la temperatura ambiente. El lote se añade a una disolución diluida de NaCl, y se extrae con acetato de etilo. Después de secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, y posteriormente eliminar los disolventes, el residuo se purifica por medios cromatográficos.

Procedimiento 4 de trabajo general (GWP 4): bromación por radicales libres

15 El compuesto preparado por medios de GWP3 (1,0 eq.) se introduce en tetracloruro de carbono (1 ml/1 mmol), se trata con N-bromosuccinimida (1,0 eq.) y azobisisobutironitrilo (0,1 eq.), y posteriormente se pone a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar hasta RT, los cristales precipitados se separan por filtración con succión y se lavan con CCl₄. El filtrado se concentra hasta sequedad, y el residuo se purifica mediante cromatografía.

Procedimiento 5 de trabajo general (GWP 5): Preparación de compuestos de la fórmula general (I) según la variante 1 del procedimiento (véase el Esquema 1)

20 Según Y. Hang et al. (Org. Lett., 2004, 6, 4775-4778), el intermedio de la fórmula (II) (1,0 eq.) se introduce en acetonitrilo (1 ml/0,1 mmoles) y ácido acético (6,0 eq.), se trata con amina (1,2 eq.), y se irradia con microondas a 160°C con agitación durante 10 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentra. El residuo se trata con disolución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Después de secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, y de eliminar los disolventes, el residuo se purifica por medios cromatográficos.

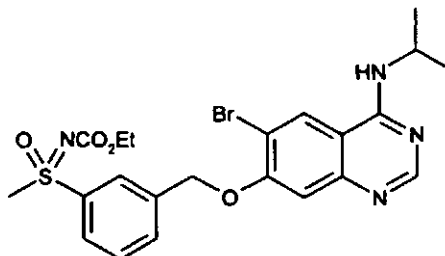
Procedimiento 6 de trabajo general (GWP 6): Eliminación del grupo etoxicarbonilo en la sulfoximina

30 El compuesto preparado según GWP 5 (1,0 eq.) se disuelve en etanol (10 ml/1 mmol). Después de añadir etóxido de sodio (3,6 eq.), la mezcla de reacción se agita a 60°C durante 6 horas, y posteriormente se añade a una disolución acuosa diluida de carbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Tras eliminar los disolventes, el residuo se purifica por medios cromatográficos.

1. Variante 1 del procedimiento

Ejemplo 1.1

(RS)-S-[3-({[6-Bromo-4-(isopropilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida

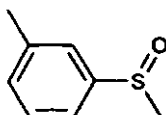


35

1.1.a) Preparación de los intermedios

Compuesto 1.1.a.1

(RS)-3-(Metilsulfinil)tolueno

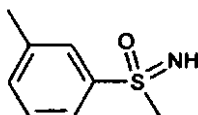


Según GWP 1, en el caso de la reacción de 3-metiltoanisol (5,0 g, 36,2 mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo: 0 → 100% de acetato de etilo) con un rendimiento del 83% (4,6 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,35 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 3H).

5 Compuesto 1.1.a.2

(RS)-S-Metil-S-(m-tolil)sulfoximida



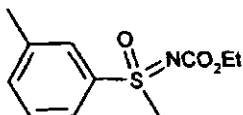
10

Según GWP 2, en el caso de la reacción de (RS)-3-(metilsulfinil)tolueno (4,6 g, 29,8 mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo: 0 → 100% de acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol: 4/1) con un rendimiento del 74% (3,74 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,37 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,11 (s, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,67-7,72 (m, 2H).

Compuesto 1.1.a.3

(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-metil-S-(m-tolil)sulfoximida



15

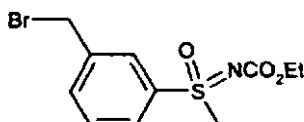
Según GWP 3, en el caso de la reacción de (RS)-S-metil-S-(m-tolil)sulfoximida (3,74 g, 22,1 mmol), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo: 0 → 100% de acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol: 4/1) con un rendimiento del 99% (5,3 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,05 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,82-3,91 (m, 2H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H).

20

Compuesto 1.1.a.4

(RS)-S-[3-(Bromometil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida



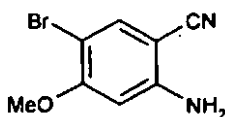
25

Según GWP 4, en el caso de la reacción de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metil-S-(m-tolil)sulfoximida (2,71 g, 11,2 mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo: 0 → 100% de acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol: 4/1) con un rendimiento del 31% (1,1 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,04 (t, 3H), 3,44(s, 3H), 3,84-3,91 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,02 (s, 1H).

Compuesto 1.1.a.5

2-Amino-5-bromo-4-metoxibenzonitrilo



30

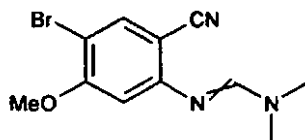
Se disuelve 2-amino-4-metoxibenzonitrilo (4,47 g, 30,2 mmoles) en 70 ml de dioxano, y se trata a 0°C con bromo (1,71 ml, 33,2 mmoles). Éste se agita posteriormente a 0°C durante una hora. Después de añadir éter dietílico, los

cristales resultantes se separan por filtración con succión. El producto deseado se obtiene con un rendimiento del 81% (5,52 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,75 (s, 3H), 6,30-6,50 (m, 3H), 7,54 (s, 1H).

Compuesto 1.1.a.6

5 (E/Z)-N'-(4-Bromo-2-ciano-5-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida

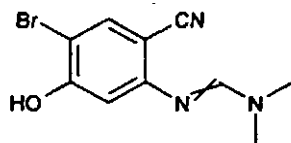


10 Se trata 2-amino-5-bromo-4-metoxibenzonitrilo (3,0 g, 13,2 mmoles) con acetal dimetilico de la N,N-dimetilformamida (6,5 ml, 48,9 mmoles), y se agita posteriormente a la temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad un número de veces con tolueno. El producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo: 0 → 100% de acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol: 4/1) con un rendimiento del 42% (1,56 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,95 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,99 (s, 1H).

Compuesto 1.1.a.7

(E/Z)-N'-(4-Bromo-2-ciano-5-hidroxifenil)-N,N-dimetilformimidamida

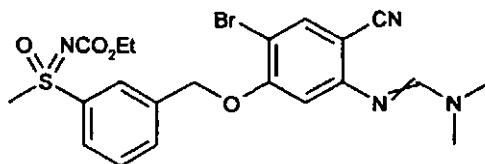


15 Se disuelve (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (1,28 g, 4,54 mmoles) en 45 ml de cloruro de metileno. Se añade gota a gota una disolución de tribromuro de boro (1 M) en cloruro de metileno (91 ml, 91 mmoles). Después de 20 horas a la temperatura ambiente, la reacción se termina añadiendo metanol. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad un número de veces con tolueno. El producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo: 0 → 100% de acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol: 4/1) con un rendimiento del 21% (250 mg).

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,92 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 11,01 (br, 1H).

Compuesto 1.1.a.8

(E/Z)-N'-(4-Bromo-2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]-benciloxi}fenil)-N,N-dimetilformimidamida



25 Se suspenden (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-hidroxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (720 mg, 2,69 mmoles) y (RS)-S-[3-(bromometil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metil-sulfoximida (945 mg, 2,95 mmoles) en 12 ml de acetona. Después de añadir carbonato de potasio (687 mg, 4,97 mmoles), la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 6 horas. El lote se diluye con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El producto deseado se obtiene tras eliminar el disolvente y tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo: 0 → 100% de acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol: 4/1) con un rendimiento del 46% (620 mg).

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,02 (t, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,79-3,91 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,79-7,81 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,08 (s, 1H).

1.1.b) Preparación del producto final

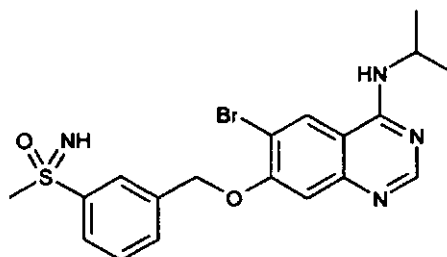
35 Según GWP 5, en el caso de la reacción de (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (50 mg, 0,1 mmoles) con isopropilamina (0,01 ml, 0,12

mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 20% de metanol) con un rendimiento del 78% (40 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,07 (t, 3H), 1,25 (d, 6H), 3,48 (s, 3H), 3,84-3,95 (m, 2H), 4,43-4,51 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,89-7,97 (m, 3H), 8,15 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,72 (s, 1H).

5 Ejemplo 1.2

(RS)-S-[3-({[6-Bromo-4-(isopropilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-S-metilsulfoximida

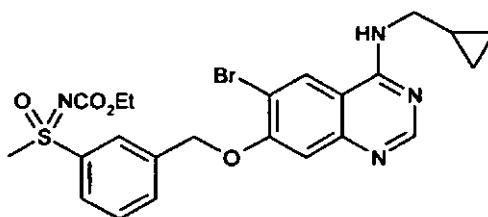


10 Según GWP 6, en el caso de la reacción de (RS)-S-[3-({[6-bromo-4-(isopropilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (100 mg, 0,19 mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 20% de metanol) con un rendimiento del 61% (52 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,25 (d, 6H), 3,09 (s, 3H), 4,28 (s, 1H), 4,43-4,51 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,92-7,95 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,71 (s, 1H).

Ejemplo 1.3

(RS)-S-[3-({[6-Bromo-4-[(ciclopropilmetil)amino]quinazolin-7-il]oxi}metil)-fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida

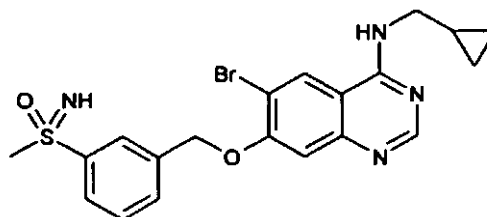


15 Según GWP 5, en el caso de la reacción de (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (50 mg, 0,1 mmoles) con ciclopropilmetilamina (8,4 mg, 0,12 mmoles), el producto deseado se obtiene tras purificación cromatográfica con un rendimiento del 76% (40 mg).

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,26-0,31 (m, 2H), 0,47-0,51 (m, 2H), 1,05-1,17 (m, 4H), 3,37-3,41 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,48-3,95 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,89-7,97 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,69 (s, 1H).

Ejemplo 1.4

(RS)-S-[3-({[6-Bromo-4-[(ciclopropilmetil)amino]quinazolin-7-il]oxi}metil)-fenil]-S-metilsulfoximida

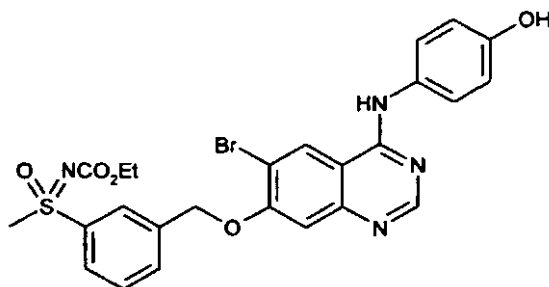


25 Según GWP 6, en el caso de la reacción de (RS)-S-[3-({[6-bromo-4-[(ciclopropilmetil)amino]quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (40 mg, 0,075 mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) con un rendimiento del 90% (31 mg).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,26-0,31 (m, 2H), 0,45-0,51 (m, 2H), 1,15-1,19 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,36-3,41 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,69 (s, 1H).

Ejemplo 1.5

5 (RS)-S-[3-[[6-Bromo-4-[(4-hidroxifenil)amino]quinazolin-7-il]oxi]metil]-fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida

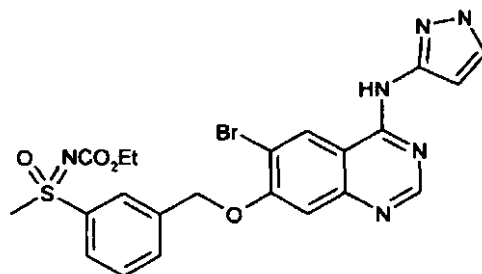


10 Según GWP 5, en el caso de la reacción de (E/Z)-N-(4-bromo-2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (53 mg, 0,1 mmoles) con 4-aminofenol (13,7 mg, 0,13 mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo: 0 \rightarrow 100% de acetato de etilo, después diclorometano/metanol 0 \rightarrow 20% de metanol) con rendimiento cuantitativo (60 mg).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,07 (t, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,85-3,96 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,79 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,90-7,98 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,33 (s, 1H).

Ejemplo 1.6

15 (RS)-S-[3-[[6-Bromo-4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-il]oxi]metil]-fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida

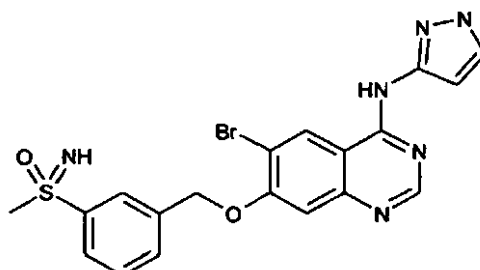


20 Según GWP 5, en el caso de la reacción de (E/Z)-N-(4-bromo-2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (50 mg, 0,1 mmoles) con 3-aminopirazol (9,8 mg, 0,12 mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 \rightarrow 30% de metanol) con un rendimiento del 77% (42 mg).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,03 (t, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,83-3,92 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 12,46 (s, 1H).

Ejemplo 1.7

25 (RS)-S-[3-[[6-Bromo-4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-il]oxi]metil]-fenil]-S-metilsulfoximida

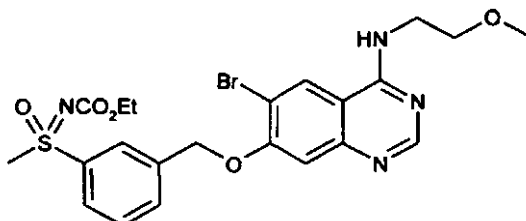


Según GWP 6, en el caso de la reacción de (RS)-S-[3-((6-bromo-4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-il)oxi)metil]fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (40 mg, 0,073 mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) con un rendimiento del 35% (12 mg).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,05 (s, 3H), 4,25 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,63-7,67 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 12,46 (s, 1H).

Ejemplo 1.8

(RS)-S-[3-((6-Bromo-4-((2-metoxietil)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil]-fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida

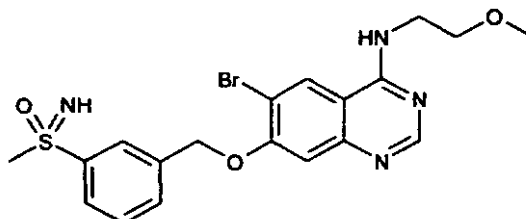


10 Según GWP 5, en el caso de la reacción de (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (50 mg, 0,1 mmoles) con 2-metoxietilamina (8,9 mg, 0,12 mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) con un rendimiento del 95% (50 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,02 (t, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 3,64 (q, 2H), 3,82-3,90 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

Ejemplo 1.9

(RS)-S-[3-((6-Bromo-4-((2-metoxietil)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil]-fenil]-S-metilsulfoximida

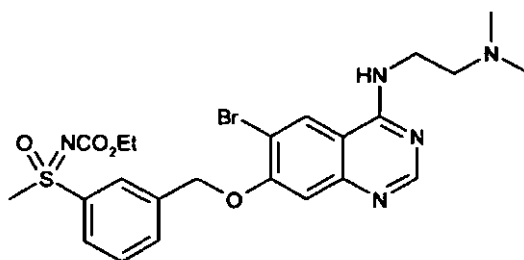


20 Según GWP 6, en el caso de la reacción de (RS)-S-[3-((6-bromo-4-((2-metoxietil)amino)quinazolin-7-il)oxi)metil]fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (45 mg, 0,084 mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 25% de metanol) con un rendimiento del 92% (36 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,09 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,68 (q, 2H), 4,28 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,33 (t, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,67 (s, 1H).

25 Ejemplo 1.10

(RS)-S-[3-((6-Bromo-4-((2-(dimetilamino)etil)amino)quinazolin-7-il)oxi)-metil]fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida



30 Según GWP 5, en el caso de la reacción de (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (50 mg, 0,1 mmoles) con N,N-dimetiletildiamina (0,013

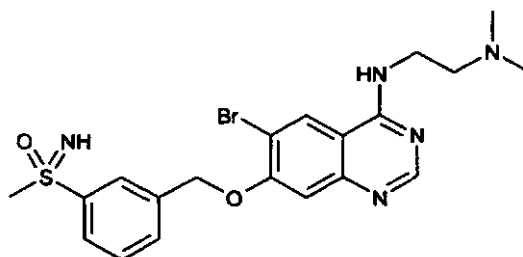
ml, 0,12 mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) con un rendimiento del 94% (51 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,02 (t, 3H), 2,16 (s, 6H), 3,26-3,28 (m, agua + 2H), 3,44 (s, 3H), 3,57 (q, 2H), 3,81-3,90 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,60 (s, 1H).

5

Ejemplo 1.11

(RS)-S-(3-((6-Bromo-4-([2-(dimetilamino)etil]amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)fenil)-S-metilsulfoximida



Según GWP 6, en el caso de la reacción de (RS)-S-(3-((6-bromo-4-([2-(dimetilamino)etil]amino)quinazolin-7-il)oxi)metil)fenil)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (45 mg, 0,082 mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 25% de metanol) con un rendimiento del 85% (33 mg).

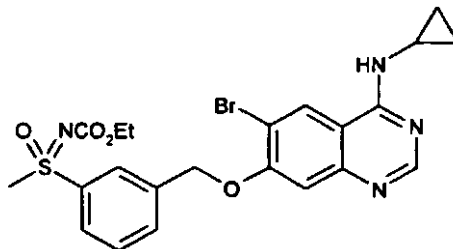
10

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,23 (s, 6H), 3,09 (s, 3H), 3,31-3,33 (agua, 2H), 3,62 (q, 2H), 4,28 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,21 (t, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).

15

Ejemplo 1.12

(RS)-S-[3-((6-Bromo-4-(ciclopropilamino)quinazolin-7-il)oxi)metil]fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida



Según GWP 5, en el caso de la reacción de (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (50 mg, 0,1 mmoles) con ciclopropilamina (6,7 mg, 0,12 mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) con un rendimiento del 98% (50 mg).

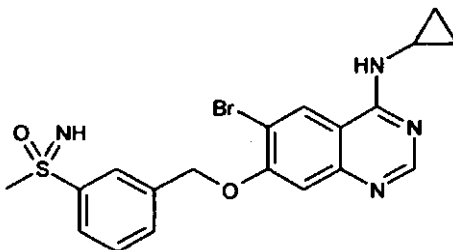
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,58-0,61 (m, 2H), 0,73-0,78 (m, 2H), 1,02 (t, 3H), 2,96-3,00 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,80-3,90 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).

25

Ejemplo 1.13

(RS)-S-[3-((6-Bromo-4-(ciclopropilamino)quinazolin-7-il)oxi)metil]fenil]-S-metilsulfoximida

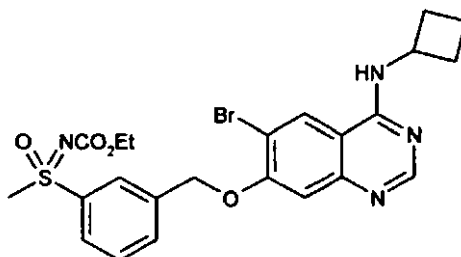


Según GWP 6, en el caso de la reacción de (RS)-S-[3-({[6-bromo-4-(ciclopropilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (45 mg, 0,087 mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) con un rendimiento del 83% (32 mg).

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,61-0,66 (m, 2H), 0,77-0,83 (m, 2H), 2,99-3,06 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 4,28 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), (8,22 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).

Ejemplo 1.14

(RS)-S-[3-({[6-Bromo-4-(ciclobutilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida

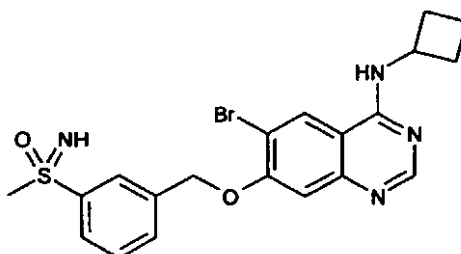


10 Según GWP 5, en el caso de la reacción de (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (50 mg, 0,1 mmoles) con ciclobutilamina (8,4 mg, 0,12 mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) con un rendimiento del 94% (49 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,02 (t, 3H), 1,64-1,73 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,25-2,32 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,81-3,90 (m, 2H), 4,61-4,67 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,68 (s, 1H).

Ejemplo 1.15

(RS)-S-[3-({[6-Bromo-4-(ciclobutilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-S-metilsulfoximida

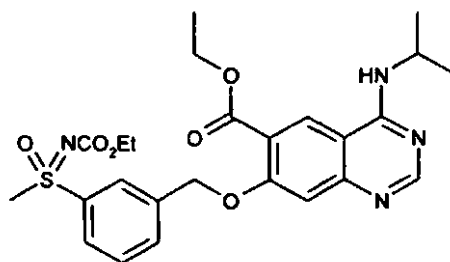


20 Según GWP 6, en el caso de la reacción de (RS)-S-[3-({[6-bromo-4-(ciclobutilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (45 mg, 0,084 mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 25% de metanol) con un rendimiento del 88% (34 mg).

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,67-1,79 (m, 2H), 2,05-2,20 (m, 2H), 2,28-2,35 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 4,28 (s, 1H), 4,60-4,75 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,72 (d, 1H).

Ejemplo 1.16

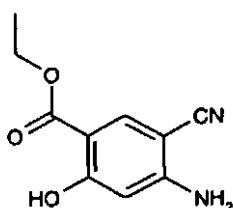
7-({(RS)-3-[N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]bencil}oxi)-4-(isopropilamino)quinazolin-6-carboxilato de etilo



1.16.a) Preparación de los intermedios

Compuesto 1,16.a.1

4-Amino-5-ciano-2-hidroxibenzoato de etilo



5

Según H.-W-. Schmidt et al. (Liebigs Ann. Chem. 1979, 2005-10), se añade acetato de etilo (42 g, 323 mmoles) a una disolución de sodio (15 g, 23 mmoles) en etanol (4,0 l), y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade etoximetilen-malonitrilo (40,6 g, 332 mmoles). Después de 30 minutos a 80°C, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta la temperatura ambiente, y el precipitado resultante se separa por filtración con succión. El precipitado se disuelve usando agua, y la fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, y el precipitado resultante se separa por filtración con succión nuevamente. Tras recristalizar en ácido acético, los cristales se separan por filtración con succión, se lavan con agua, y posteriormente se secan. El producto deseado se obtiene con un rendimiento del 29% (21,5 g).

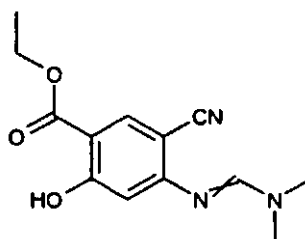
10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,30 (t, 3H), 4,28 (q, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,80 (br s, 2H), 7,89 (s, 1H), 10,99 (s, 1H).

15

Compuesto 1.16.a.2

5-Ciano-4-((E/Z)-[(dimetilamino)metilen]amino)-2-hidroxibenzoato de etilo



20

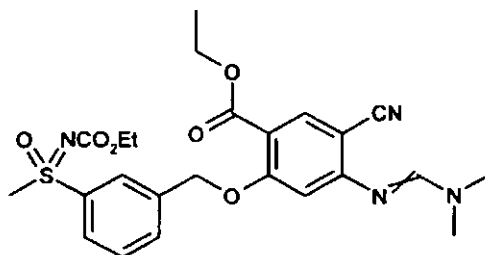
Se combinan 4-amino-5-ciano-2-hidroxibenzoato de etilo (8,3 g, 40,25 mmoles) y acetal dimetílico de la dimetilformamida (38,4 g, 322 mmoles), y se agitan a la temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado resultante durante la reacción se separa por filtración con succión, y se lava con éter dietílico (7,0 g). El filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía (eluyente: diclorometano/metanol). El sólido obtenido de esta manera se agita con éter dietílico, y posteriormente se separa por filtración con succión y se seca (1,8 g). En total, el producto deseado se obtiene con un rendimiento del 83% (8,8 g).

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,33 (t, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 4,34 (q, 2H), 6,72 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

Compuesto 1.16.a.3

5-Ciano-4-((E/Z)-[(dimetilamino)metilen]amino)-2-((RS)-3-[N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]encil)oxi)benzoato de etilo



Se disuelven 5-ciano-4-((E/Z)-[(dimetilamino)metilen]amino)-2-hidroxibenzoato de etilo (30 mg, 0,12 mmoles) y (RS)-S-[3-(bromometil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (56 mg, 0,15 mmoles) en 1 ml de tetrahidrofurano. Después de añadir carbonato de potasio (48 mg, 0,35 mmoles), la mezcla de reacción se hierve a 50°C durante 20 horas. El lote se diluye con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se hace reaccionar adicionalmente como el producto bruto (64 mg, 84%). LC-MS (Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Series 1100; columna: Fenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico de concentración al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico de concentración al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A 0,1 min. 90% de A \rightarrow 3,0 min. 5% de A \rightarrow 4,0 min. 5% de A 4,1 min. 90% de A; caudal: 2 ml/min.; horno: 50°C; detección UV: 208-400 nm); $R_t = 1,78$ min.; MS (ESI pos.): m/z = 501 (M+H⁺).

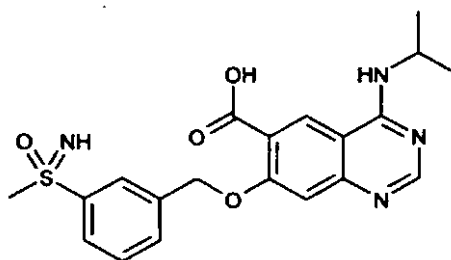
1.16.b) Preparación del producto final

Según GWP 5, se hace reaccionar 5-ciano-4-((E/Z)-[(dimetilamino)metilen]amino)-2-((RS)-3-[N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]bencil]oxi)benzoato de etilo (60 mg, 0,12 mmoles) con isopropilamina (9,2 mg, 0,16 mmoles). Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y disolución de hidróxido de sodio (1N). La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. Tras concentrar el disolvente, el residuo (55 mg, 72%) se emplea en la siguiente reacción sin purificación adicional.

LC-MS (aparato tipo MS: Micromass ZQ; aparato tipo HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Fenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml ácido fórmico de concentración al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico de concentración al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A \rightarrow 0,1 min. 90% de A 3,0 min. 5% de A \rightarrow 4,0 min. 5% de A 4,01 min. 90% de A; caudal: 2 ml/min.; horno: 50°C; detección UV: 210 nm); $R_t = 1,78$ min.; MS (ESI pos.): m/z = 515 (M+H⁺).

Ejemplo 1.17

Ácido 4-(isopropilamino)-7-(((RS)-3-(S-metilsulfonimidoil)bencil]oxi)-quinazolin-6-carboxílico

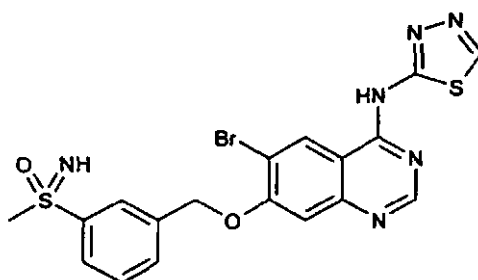


Según GWP 6, se hace reaccionar 7-(((RS)-3-[N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]-bencil]oxi)-4-(isopropilamino)quinazolin-6-carboxilato de etilo (100 mg, 0,194 mmoles) a 80°C durante 2 horas con etóxido de sodio (59 mg, 0,9 mmoles). La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo y agua, y se acidifica. La fase orgánica se separa y posteriormente se concentra. Tras la purificación cromatográfica, el producto deseado se obtiene con un rendimiento del 35% (28 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,28 (d, 6H), 3,09 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 4,53-4,62 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,86 (br s, 1H), 13,25 (br s, 1H).

Ejemplo 1.18

(RS)-S-[3-(((6-Bromo-4-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)quinazolin-7-il]oxi)metil)-fenil]-S-metilsulfoximida



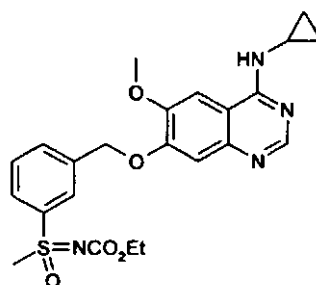
Según GWP 5, en el caso de la reacción de (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (50 mg, 0,1 mmoles) con 2-amino-1,3,4-tiadiazol (12 mg, 0,12 mmoles) se obtienen 34 mg de producto tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol), que se emplea en la siguiente reacción.

Según GWP 6, en el caso de la reacción de DSC3250 (32 mg), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/ metanol: 0 → 30% de metanol) con un rendimiento del 38% (19 mg, a lo largo de 2 etapas).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,05 (s, 3H), 4,22 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,68 (s, 1H).

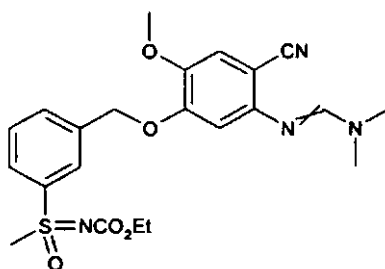
Ejemplo 1.19

(RS)-S-[3-({[4-(Ciclopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi}metil)-fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida



1.19.a) Preparación del intermedio

N'-(2-Ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida



Se suspenden (E/Z)-N'-(2-ciano-5-hidroxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (850 mg, 3,88 mmoles) y (RS)-S-[3-(bromometil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (1,86 g, 5,82 mmoles) en 16 ml de acetona. Después de añadir carbonato de potasio (992 mg, 7,17 mmoles), la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 6 horas. El lote se diluye con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio para obtener, tras eliminar el disolvente y la purificación cromatográfica adicional (gel de sílice, hexano, diclorometano/metanol: 0 → 10% de metanol), el producto deseado con un rendimiento del 88% (1,57 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,03 (t, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,81-3,91 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,04 (s, 1H).

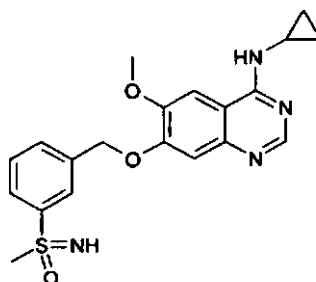
1.19.b) Preparación del producto final

Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (72 mg, 0,16 mmoles) con ciclopropilamina (13 μ l, 0,19 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, columna de amino, hexano, diclorometano/metanol: 0 \rightarrow 5% de metanol), dan el producto deseado con un rendimiento del 68% (50 mg).

5 RMN 1 H (300 MHz, DMSO): δ 0,55-0,60 (m, 2H), 0,74-0,80 (m, 2H), 1,02 (t, 3H), 2,91-2,94 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,80-3,90 (m, 5H), 5,34 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,89-7,92 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ejemplo 1.20

(RS)-S-[3-({[4-(Ciclopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi}metil)-fenil]-S-metilsulfoximida



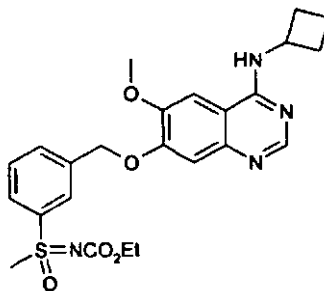
10

Según GWP 6, la conversión de (RS)-S-[3-({[4-(ciclopropilamino)-6-metoxi-quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (46 mg, 0,098 mmoles) y la cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, acetato de etilo/etanol: 4/1) dan el producto deseado con un rendimiento del 64% (25 mg).

15 RMN 1 H (300 MHz, DMSO): δ 0,55-0,60 (m, 2H), 0,75-0,80 (m, 2H), 2,88-2,95 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,23 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,87-7,92 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ejemplo 1.21

(RS)-S-[3-({[4-(Ciclobutilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida

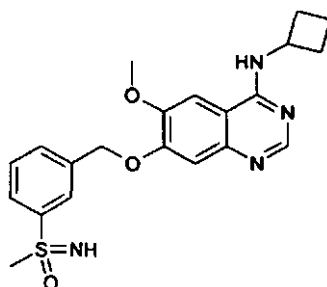


20 Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (72 mg, 0,16 mmoles) con ciclobutilamina (16 μ l, 0,19 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, columna de amino, hexano, diclorometano/metanol: 0 \rightarrow 5% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 74% (56 mg).

25 RMN 1 H (300 MHz, DMSO): δ 1,07 (t, 3H), 1,69-1,81 (m, 2H), 2,09-2,16 (m, 2H), 2,32-2,41 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,84-3,95 (m, 5H), 4,68-4,76 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).

Ejemplo 1.22

(RS)-S-[3-({[4-(Ciclobutilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-S-metilsulfoximida

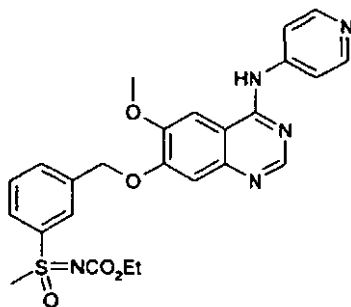


Según GWP 6, la conversión de (RS)-S-[3-({[4-(ciclobutilamino)-6-metoxi-quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (48 mg, 0,099 mmoles) y la cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, acetato de etilo/etanol: 4/1) dan el producto deseado con un rendimiento del 59% (24 mg).

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,64-1,76 (m, 2H), 2,01-2,11 (m, 2H), 2,23-2,35 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,23 (s, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,87-7,94 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,27 (s, 1H).

Ejemplo 1.23

(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-metil-S-[3-({[6-metoxi-4-(4-piridilamino)-quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]sulfoximida



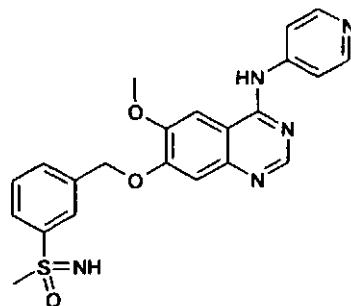
10

Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (78 mg, 0,12 mmoles) con 4-aminopiridina (19 mg, 0,20 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, columna de amino, hexano, diclorometano/metanol: 0 → 5% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 34% (29 mg).

- 15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,07 (t, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,85-3,96 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,89-7,98 (m, 5H), 8,14 (s, 1H), 8,50 (d, 2H), 8,64 (s, 1H), 9,75 (s, 1H).

Ejemplo 1.24

(RS)-S-[3-({[6-Metoxi-4-(4-piridilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-S-metilsulfoximida



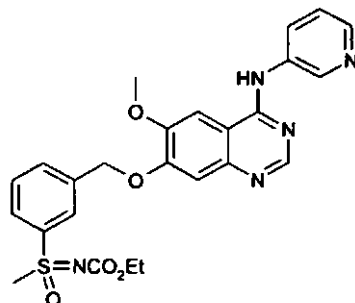
20

Según GWP 6, la conversión de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metil-S-[3-({[6-metoxi-4-(4-piridilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]sulfoximida (28 mg, 0,049 mmoles) y la cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, acetato de etilo/etanol: 4/1) dan el producto deseado con un rendimiento del 51% (11 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 3,05 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,25 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,87-7,93 (m, 4H), 8,06 (s, 1H), 8,45 (d, 2H), 8,59 (s, 1H), 9,71 (s, 1H).

Ejemplo 1.25

(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-metil-S-[3-([6-metoxi-4-(3-piridilamino)-quinazolin-7-il]oxi)metil]fenil]sulfoximida



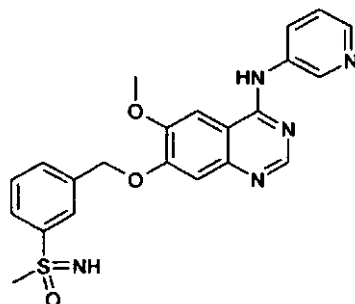
5

Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (76 mg, 0,17 mmoles) con 3-aminopiridina (19 mg, 0,20 mmol) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, columna de amino, hexano, diclorometano/metanol: 0 → 5% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 55% (46 mg).

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,08 (t, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,85-3,96 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,89-7,99 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,32-8,34 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 9,60 (s, 1H).

Ejemplo 1.26

(RS)-S-[3-([6-Metoxi-4-(3-piridilamino)quinazolin-7-il]oxi)metil]-fenil]-S-metilsulfoximida



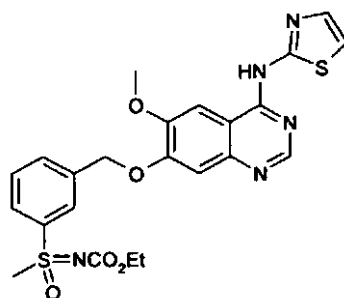
15

Según GWP 6, la conversión de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metil-S-[3-([6-metoxi-4-(3-piridilamino)quinazolin-7-il]oxi)metil]fenil]sulfoximida (42 mg, 0,083 mmoles) y la cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, acetato de etilo/etanol: 4/1) dan el producto deseado con un rendimiento del 64% (23 mg).

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 3,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,25 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,20-8,23 (m, 1H), 8,27-8,29 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 9,63 (s, 1H).

Ejemplo 1.27

(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-metil-S-[3-([6-metoxi-4-(tiazol-2-ilamino)-quinazolin-7-il]oxi)metil]fenil]sulfoximida

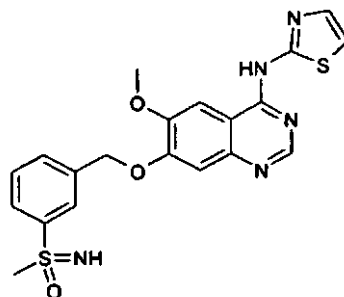


Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidol]benciloxi}-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (76 mg, 0,17 mmoles) con 2-aminotiazol (20 mg, 0,20 mmol) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, columna de amino, hexano, diclorometano/metanol: 0 → 5% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 67% (57 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,07 (t, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,82-3,93 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,25 (br, 1H), 8,71 (s, 1H), 12,13 (s, 1H).

Ejemplo 1.28

(RS)-S-[3-({[6-Metoxi-4-(tiazol-2-il-amino)quinazolin-7-il]oxi}metil)-fenil]-S-metilsulfoximida

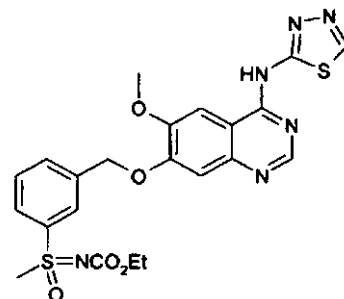


Según GWP 6, la conversión de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metil-S-[3-({[6-metoxi-4-(tiazolil-2-amino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-sulfoximida (51 mg, 0,099 mmoles) y la agitación del producto bruto en diclorometano/metanol dan el producto deseado con un rendimiento del 48% (21 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 3,05 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,25 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 12,13 (s, 1H).

Ejemplo 1.29

(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-metil-S-[3-({[6-metoxi-4-(1,3,4-tiadiazol-2-il-amino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]sulfoximida

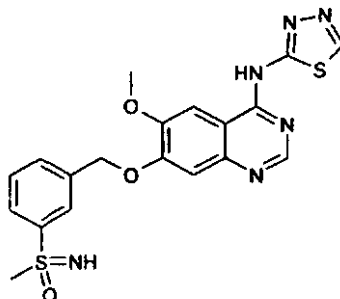


Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidol]benciloxi}-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (76 mg, 0,17 mmoles) con 2-amino-1,3,4-tiadiazol (20 mg, 0,20 mmol) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, columna de amino, hexano, diclorometano/metanol: 0 → 5% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 47% (40 mg).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO): δ 1,02 (t, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,15 (br, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 12,5 (s, 1H).

Ejemplo 1.30

(RS)-S-[3-({[6-Metoxi-4-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-S-metilsulfoximida



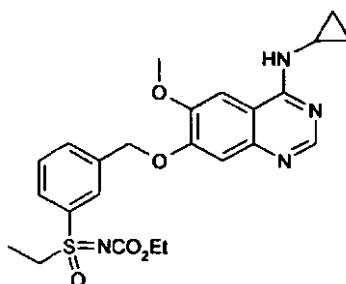
5

Según GWP 6, la reacción de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metil-S-[3-({[6-metoxi-4-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-sulfoximida (37 mg, 0,072 mmoles) con etóxido de sodio (25 mg, 0,39 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano, diclorometano/metanol: 0 \rightarrow 15% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 35% (11 mg).

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO): δ 3,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,25 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 12,5 (br, 1H).

Ejemplo 1.31

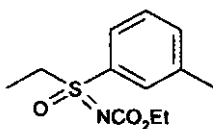
(RS)-S-[3-({[4-(Ciclopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi}metil)-fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-etilsulfoximida



15 1.31.a) Preparación de los intermedios

Compuesto 1.31.a.1

(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-etil-S-m-tolilsulfoximida

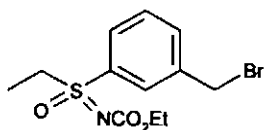


20 Según GWP 3, la conversión de (RS)-S-etil-S-(m-tolil)sulfoximida (2,55 g, 13,91 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo: 0 \rightarrow 100% de acetato de etilo) dan el producto deseado con un rendimiento del 92% (3,27 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO): δ 1,02-1,6 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 3,45-3,58 (m, 2H), 3,81-3,91 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,63-7,67 (m, 2H).

Compuesto 1.31.a.2

25 (RS)-S-[3-(Bromometil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-etilsulfoximida

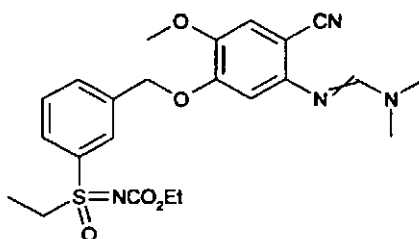


Según GWP 4, la conversión de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-etil-S-(m-tolil)-sulfoximida (2,71 g, 11,2 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo: 0 → 100% de acetato de etilo, seguido de acetato de etilo/metanol: 4/1) dan el producto deseado con un rendimiento del 31% (1,1 g).

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,01-1,08 (m, 6H), 3,47-3,61 (m, 2H), 3,81-3,92 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,96 (t, 1H).

Compuesto 1.31.a.3

N'-(2-Ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-etilsulfonimidoil]benciloxi}-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida



10 Se suspenden (E/Z)-N'-(2-ciano-5-hidroxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (970 mg, 4,41 mmoles) y (RS)-S-[3-(bromometil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-etilsulfoximida (1,62 g, 4,85 mmoles) en 18 ml de acetona. Después de añadir carbonato de potasio (1,13 g, 8,15 mmoles), la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 6 horas. El lote se diluye con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio para obtener, tras eliminar el disolvente y la purificación cromatográfica adicional (gel de sílice, hexano/acetato de etilo: 0 → 100% de acetato de etilo, seguido de acetato de etilo/metanol: 4/1), el producto deseado con un rendimiento del 85% (1,77 g).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,01-1,06 (m, 6H), 2,92 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,49-3,59 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,78-3,92 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,82-7,83 (m, 2H), 7,97 (s, 1H).

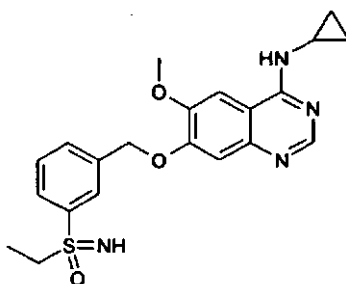
1.31.b) Preparación del producto final

20 Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-etilsulfonimidoil]benciloxi}-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (50 mg, 0,11 mmoles) con ciclopropilamina (7,3 mg, 0,13 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 92% (47 mg).

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 0,55-0,60 (m, 2H), 0,74-0,80 (m, 2H), 0,99-1,06 (m, 6H), 2,92-2,95 (m, 1H), 3,47-3,58 (m, 2H), 3,78-3,92 (m, 5H), 5,35 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,82-7,85 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ejemplo 1.32

(RS)-S-[3-({[4-(Ciclopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-S-etilsulfoximida

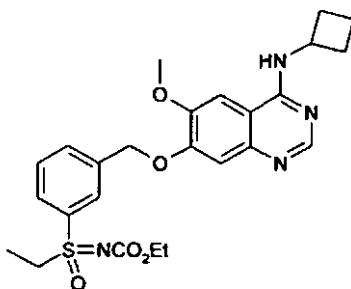


30 Según GWP 6, la conversión de (RS)-S-[3-({[4-(ciclopropilamino)-6-metoxi-quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-etilsulfoximida (47 mg, 0,097 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 92% (37 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 0,60-0,65 (m, 2H), 0,78-0,85 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), 2,94-3,00 (m, 1H), 3,09-3,19 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,23 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,39 (s, 1H).

Ejemplo 1.33

- 5 (RS)-S-[3-({[4-(Ciclobutilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-etilsulfoximida



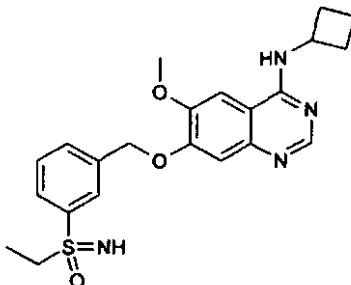
Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-etilsulfonimidoil]benciloxi}-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (50 mg, 0,11 mmoles) con ciclobutilamina (9,1 mg, 0,13 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 91% (48 mg).

10

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 0,99-1,06 (m, 6H), 1,64-1,76 (m, 2H), 2,02-2,15 (m, 2H), 2,23-2,36 (m, 2H), 3,47-3,60 (m, 2H), 3,76-3,92 (m, 5H), 4,60-4,75 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,82-7,85 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,27 (s, 1H).

Ejemplo 1.34

- 15 (RS)-S-[3-({[4-(Ciclobutilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi}metil)-fenil]-S-etilsulfoximida



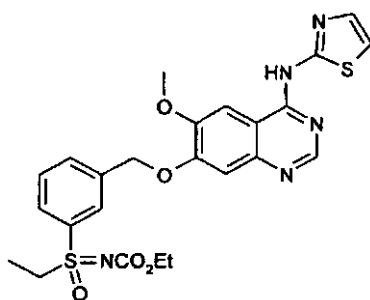
Según GWP 6, la conversión de (RS)-S-[3-({[4-(ciclobutilamino)-6-metoxi-quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-etilsulfoximida (48 mg, 0,096 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 94% (39 mg).

20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,01 (t, 3H), 1,65-1,75 (m, 2H), 2,03-2,13 (m, 2H), 2,27-2,34 (m, 2H), 3,06-3,14 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,20 (s, 1H), 4,62-4,73 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,60-7,64 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,27 (s, 1H).

Ejemplo 1.35

- (RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-etil-S-[3-({[6-metoxi-4-(tiazol-2-ilamino)-quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]sulfoximida



5

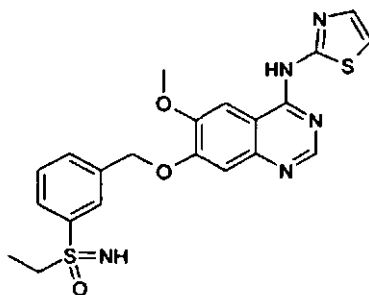
Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-etilsulfonimidoil]benciloxi}-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (50 mg, 0,11 mmoles) con 2-aminotiazol (12,8 mg, 0,13 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 72% (40 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,00-1,07 (m, 6H), 3,49-3,60 (m, 2H), 3,78-3,91 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 7,23 (br, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,17 (br, 1H), 8,65 (s, 1H), 12,07 (s, 1H).

Ejemplo 1.36

10

(RS)-S-Etil-S-[3-({[6-metoxi-4-(tiazol-2-ilamino)quinazolin-7-il]oxi}-metil)fenil]sulfoximida



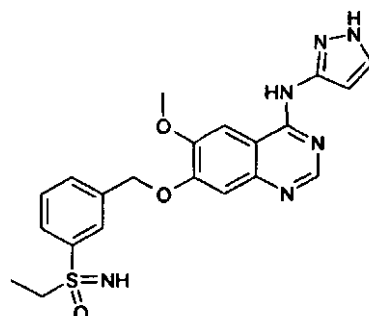
Según GWP 6, la conversión de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-etil-S-[3-({[6-metoxi-4-(tiazol-2-ilamino)quinazolin-7-il]oxi}-metil)fenil]-sulfoximida (40 mg, 0,076 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 66% (23 mg).

15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,01 (t, 3H), 3,09 (q, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,23 (br, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,15 (br, 1H), 8,65 (s, 1H), 12,08 (br, 1H).

Ejemplo 1.37

(RS)-S-Etil-S-[3-({[6-metoxi-4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-il]oxi}-metil)fenil]sulfoximida



20

Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-etilsulfonimidoil]benciloxi}-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (50 mg, 0,11 mmoles) con 3-aminopirazol (10,6 mg, 0,13 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) dan 44 g de producto, que se hacen reaccionar posteriormente con etóxido de sodio (19 mg, 0,31 mmoles) según GWP 6.

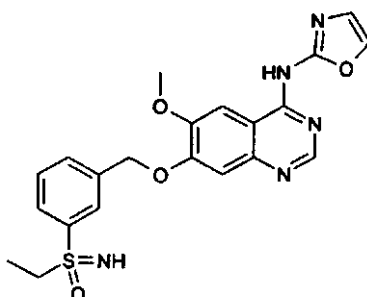
25

La purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) da, vía 2 etapas, el producto deseado con un rendimiento del 55% (26 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,06 (t, 3H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,25 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,65-7,70 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,03 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 12,43 (s, 1H).

Ejemplo 1.38

(RS)-S-Etil-S-[3-({[6-metoxi-4-(oxazo-3-ilamino)quinazolin-7-il]oxi}-metil)fenil]sulfoximida



5

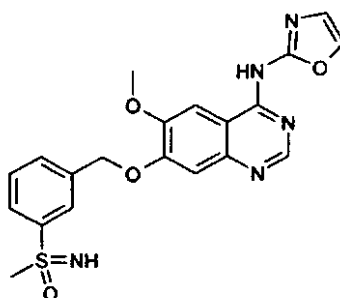
Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-etilsulfonimidoil]benciloxi}-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (50 mg, 0,11 mmoles) con 2-aminoxazol (11 mg, 0,13 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) dan 39 g de producto, que se hacen reaccionar posteriormente con etóxido de sodio (17 mg, 0,27 mmoles) según GWP 6.

10 La purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) da, vía 2 etapas, el producto deseado con un rendimiento del 33% (16 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,01 (t, 3H), 3,09 (q, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,21 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 13,37 (s, 1H).

Ejemplo 1.39

15 (RS)-S-[3-({[6-Metoxi-4-(oxazo-3-ilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-S-metilsulfoximida



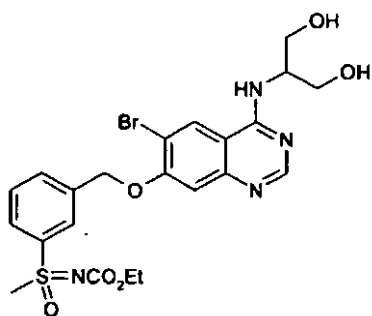
20 Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (142 mg, 0,31 mmoles) con 2-aminoxazol (32 mg, 0,37 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 10% de metanol) dan 91 mg de producto, que se hacen reaccionar posteriormente con etóxido de sodio (40 mg, 0,65 mmoles) según GWP 6.

La cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, diclorometano/metanol: 9/1) da, vía 2 etapas, el producto deseado con un rendimiento del 9% (12 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,05 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,25 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 13,37 (s, 1H).

25 Ejemplo 1.40

(RS)-S-(3-({[6-Bromo-4-([2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida

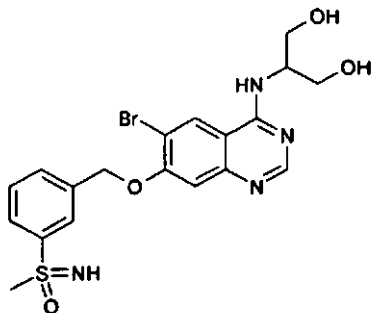


Según GWP 5, la reacción de (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (113 mg, 0,22 mmoles) con 2-amino-1,3-propanodiol (25 mg, 0,27 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 10% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 44% (54 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,07 (t, 3H) 3,49 (s, 3H), 3,79-3,95 (m, 4H), 4,40-4,52 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 5,21 (t, 1H), 5,54 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

Ejemplo 1.41

(RS)-S-(3-[[6-Bromo-4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]quinazolin-7-il]oxi]metil}fenil)-S-metilsulfoximida

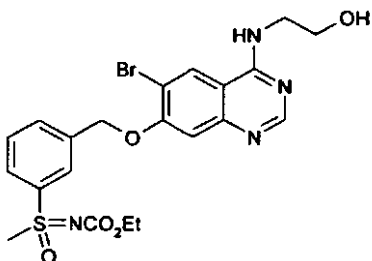


Según GWP 6, la conversión de (RS)-S-(3-[[6-bromo-4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]quinazolin-7-il]oxi]metil}fenil)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (45 mg, 0,081 mmoles) y la cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, diclorometano/metanol: 4/1) dan el producto deseado con un rendimiento del 24% (9 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 3,09 (s, 3H), 3,70-3,87 (m, 4H), 4,28 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 5,02 (t, 2H), 5,51 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,29(s, 1H), 8,31 (s, 1H).

Ejemplo 1.42

(RS)-S-[3-[[6-Bromo-4-(2-hidroxi-etilamino)quinazolin-7-il]oxi]metil]-fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida

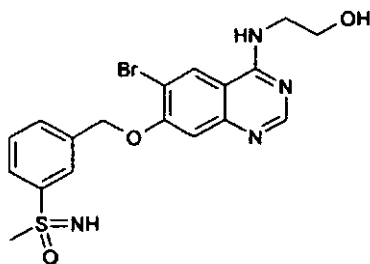


Según GWP 5, la reacción de (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (113 mg, 0,22 mmoles) con 2-aminoetanol (0,016 ml, 0,27 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 10% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 66% (77 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,07 (t, 3H) 3,48 (s, 3H), 3,57-3,63 (m, 4H), 3,84-3,98 (m, 2H), 4,81 (t, 1H), 5,50 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,29 (t, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,67 (s, 1H).

Ejemplo 1.43

(RS)-S-[3-({[6-Bromo-4-(2-hidroxi-etilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)-fenil]-S-metilsulfoximida

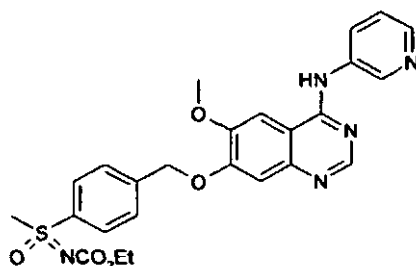


Según GWP 6, se hace reaccionar (RS)-S-[3-({[6-bromo-4-(2-hidroxi-etilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (67 mg, 0,13 mmoles) con etóxido de sodio (29 mg, 0,46 mmoles) en etanol (3 ml). Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcla con salmuera y se mezcla durante 30 minutos, y el precipitado resultante se separa por filtración con succión para dejar el producto deseado con un rendimiento del 81% (47 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 3,09 (s, 3H), 3,57-3,60 (m, 4H), 4,28 (s, 1H), 4,81 (br, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).

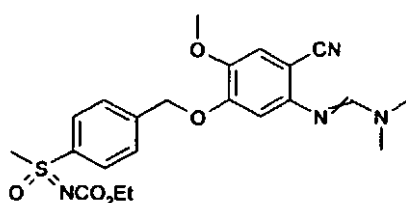
Ejemplo 1.44

(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-metil-S-[4-({[6-metoxi-4-(3-piridilamino)-quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]sulfoximida



1.44.a) Preparación del intermedio

N'-(2-Ciano-5-{4-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida



Se suspenden (E/Z)-N'-(2-ciano-5-hidroxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (268 mg, 1,22 mmoles) y (RS)-S-[4-(bromometil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-etilsulfoximida (430 g, 1,34 mmoles) en 5 ml de acetona. Después de añadir carbonato de potasio (312 mg, 2,26 mmoles), la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 6 horas. El lote se diluye con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio para obtener, tras eliminar el disolvente y la purificación cromatográfica adicional (gel de sílice, hexano/acetato de etilo: 0 → 70% de acetato de etilo, seguido de acetato de etilo/metanol: 0 → 20% de metanol), el producto deseado con un rendimiento del 32% (180 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,09 (t, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,86-3,97 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,00 (d, 2H).

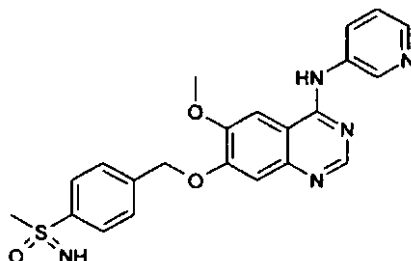
1.44.b) Preparación del producto final

Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{4-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (85 mg, 0,19 mmoles) con 3-aminopiridina (21 mg, 0,22 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 42% (39 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,05 (t, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,83-3,91 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,19-8,22 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,63 (s, 1H).

Ejemplo 1.45

5 (RS)-S-[4-({[6-Metoxi-4-(3-piridilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-S-metilsulfoximida

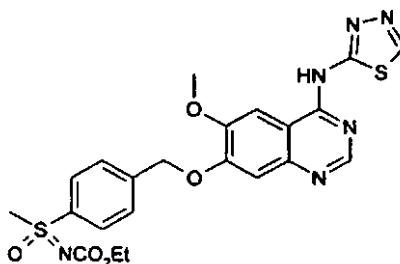


Según GWP 6, la conversión de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metil-S-[4-({[6-metoxi-4-(3-piridilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]sulfoximida (33 mg, 0,064 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 61% (17 mg).

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 3,09 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,26 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,32-8,34 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 9,68 (s, 1H).

Ejemplo 1.46

(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-metil-S-[4-({[6-metoxi-4-(1,3,4-tiadiazol-2-il-amino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]sulfoximida

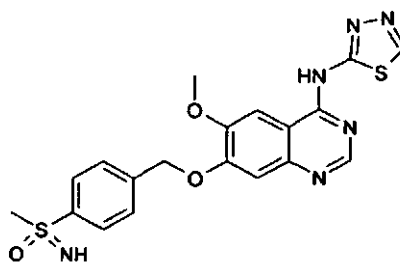


15 Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{4-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidol]benciloxi}-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (85 mg, 0,19 mmoles) con 2-amino-1,3,4-tiadiazol (23 mg, 0,22 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 40% (38 mg).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,04 (t, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,81-3,93 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 5,44 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 12,48 (s, 1H).

Ejemplo 1.47

(RS)-S-[4-({[6-Metoxi-4-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)quinazolin-7-il]oxi}-metil)fenil]-S-metilsulfoximida

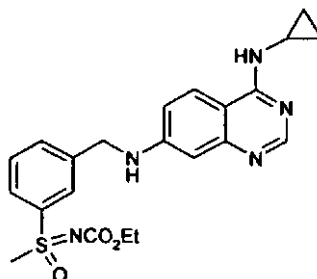


25 Según GWP 6, la conversión de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metil-S-[4-({[6-metoxi-4-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)-fenil]sulfoximida (33 mg, 0,064 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 74% (21 mg).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO): δ 3,09 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,26 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 12,58 (s, 1H).

Ejemplo 1.48

(RS)-S-[3-({[4-(Ciclopropilamino)quinazolin-7-il]amino}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida

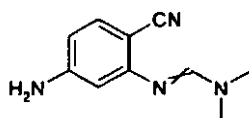


5

1.48.a) Preparación de los intermedios

Compuesto 1.48.a.1)

N'-(5-Amino-2-cianofenil)-N,N-dimetilformimidamida



10

Se disuelve N'-(2-ciano-5-nitrofenil)-N,N-dimetilformimidamida (1,0 g, 4,58 mmoles) en 100 ml de tetrahidrofurano, se enfría hasta 0°C y se mezcla con una disolución de tricloruro de titanio (69 ml de una disolución al 15% en HCl acuoso al 10%). Después, el lote se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas y se ajusta a 0°C hasta pH 9 con disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio. La mezcla se diluye con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se satura con cloruro de sodio, y se agita tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente y la purificación cromatográfica adicional (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo: \rightarrow 100% de acetato de etilo) dan el producto deseado con un rendimiento del 73% (630 mg).

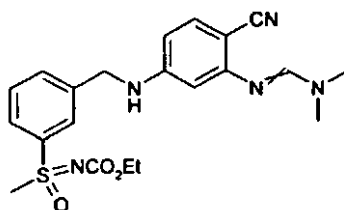
15

RMN ^1H (300 MHz, DMSO): δ 2,93 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 5,81 (s, 2H), 6,09 (d, 1H), 6,21 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,70 (s, 1H).

20

Compuesto 1.48.a.2)

N'-(2-Ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]bencilamino}-fenil)-N,N-dimetilformimidamida



25

Se disuelven N'-(5-amino-2-cianofenil)-N,N-dimetilformimidamida (50 mg, 0,27 mmoles) y (RS)-S-[3-(bromometil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (85 mg, 0,27 mmoles) en 4 ml de dimetilformamida. Después de añadir carbonato de potasio (68 mg, 0,49 mmoles), la mezcla de reacción se agita a 110°C durante 4 horas. El lote se diluye con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio para dejar, tras eliminar el disolvente y tras la purificación cromatográfica adicional (gel de sílice, hexano/acetato de etilo: 0 \rightarrow 100% de acetato de etilo), el producto deseado con un rendimiento del 36% (40 mg).

30

RMN ^1H (300 MHz, DMSO): δ 1,01 (t, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,77-3,86 (m, 2H), 4,42 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,24 (dd, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,58-7,67 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 7,91 (s, 1H).

1.48.b) Preparación del producto final

Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]bencilamino}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (80 mg, 0,19 mmoles) con ciclopropilamina (13 mg, 0,22 mmoles) y la purificación

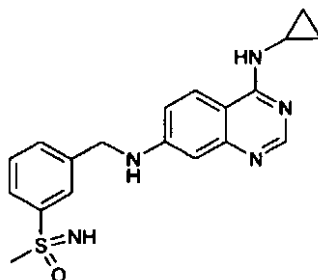
cromatográfica (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo: 0 → 100% de acetato de etilo, seguido de diclorometano/metanol: 0 → 20% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 74% (61 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 0,55-0,60 (m, 2H), 0,74-0,78 (m, 2H), 1,03 (t, 3H), 2,91-2,97 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,81-3,91 (m, 2H), 4,53 (d, 2H), 6,49 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,74-7,76 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,26 (s, 1H).

5

Ejemplo 1.49

(RS)-S-[3-({[4-(Ciclopropilamino)quinazolin-7-il]amino}metil)fenil]-S-metilsulfoximida



Según GWP 6, la conversión de (RS)-S-[3-({[4-(ciclopropilamino)quinazolin-7-il]amino}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (58 mg, 0,13 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo: 0 → 100% de acetato de etilo, seguido de diclorometano/metanol: 0 → 25% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 74% (36 mg).

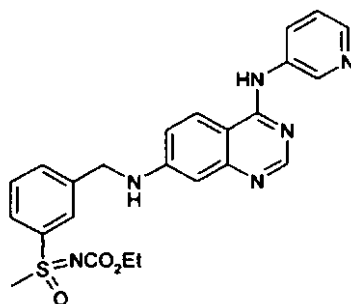
10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 0,51-0,55 (m, 2H), 0,68-0,72 (m, 2H), 2,28-2,91 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 4,14 (s, 1H), 4,45 (d, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,21 (s, 1H).

15

Ejemplo 1.50

(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-metil-S-[3-({[4-(3-piridilamino)quinazolin-7-il]-amino}metil)fenil]sulfoximida



Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]bencilamino}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (50 mg, 0,12 mmoles) con 3-aminopiridina (14 mg, 0,14 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 68% (38 mg).

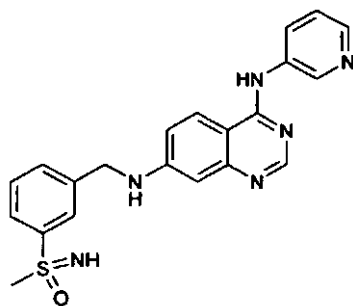
20

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 0,99 (t, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,77-3,83 (m, 2H), 4,54 (d, 2H), 6,56 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,17-8,24 (m, 3H), 8,32 (m, 1H), 8,91 (d, 1H), 9,48 (s, 1H).

25

Ejemplo 1.51

(RS)-S-Metil-S-[3-({[4-(3-piridilamino)quinazolin-7-il]amino}metil)fenil]-sulfoximida

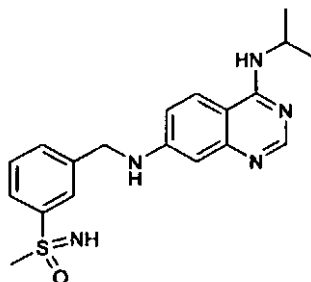


Según GWP 6, la conversión de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metil-S-[3-({[4-(3-piridilamino)quinazolin-7-il]amino}metil]fenil]sulfoximida (35 mg, 0,073 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 81% (24 mg).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,00 (s, 3H), 4,16 (s, 1H), 4,50 (d, 2H), 6,55 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,17-8,25 (m, 3H), 8,32 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 9,49 (s, 1H).

Ejemplo 1.52

(RS)-S-[3-({[4-(Isopropilamino)quinazolin-7-il]amino}metil]fenil]-S-metilsulfoximida



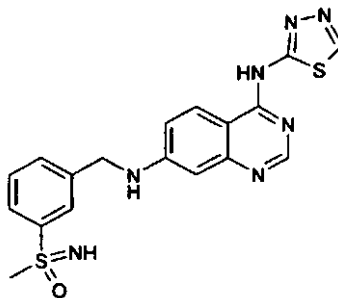
- 10 Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]bencilamino}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (130 mg, 0,3 mmoles) con isopropilamina (0,031 ml, 0,36 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 7/3) dan 150 mg de producto, que se hacen reaccionar posteriormente con etóxido de sodio (104 mg, 1,7 mmoles) según GWP 6.

- 15 La purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 20% de metanol) da, vía 2 etapas, el producto deseado con un rendimiento del 37% (49 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,21 (d, 6H), 3,04 (s, 3H), 4,19 (s, 1H), 4,42-4,51 (m, 3H), 6,46 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 8,20 (s, 1H).

Ejemplo 1.53

(RS)-S-Metil-S-[3-({[4-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)quinazolin-7-il]amino}-metil]fenil]sulfoximida



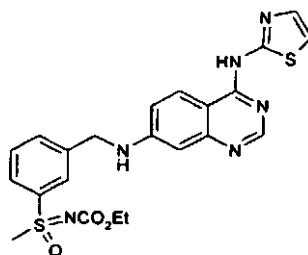
- 20 Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]bencilamino}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (100 mg, 0,23 mmoles) con 2-amino-1,3,4-tiadiazol (29 mg, 0,28 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo: 0 → 100% de acetato de etilo, seguido de diclorometano/metanol: 0 → 20% de metanol) dan 54 mg de producto, que se hacen reaccionar posteriormente con etóxido de sodio (34 mg, 0,56 mmoles) según GWP 6. La purificación cromatográfica (gel de sílice, n-hexano/acetato
- 25

de etilo: 0 → 100% de acetato de etilo, seguido de diclorometano/metanol: 0 → 25% de metanol) da, vía 2 etapas, el producto deseado con un rendimiento del 23% (22 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,05 (s, 3H), 4,20 (s, 1H), 4,56 (d, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,38 (br, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 12,36 (br, 1H).

5 Ejemplo 1.54

(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-metil-S-[3-({[4-(tiazol-2-ilamino)quinazolin-7-il]-amino}metil)fenil]sulfoximida

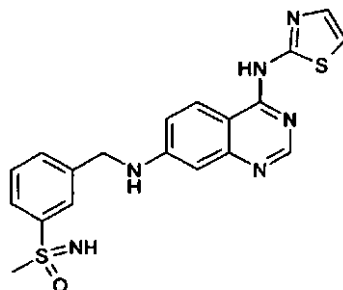


10 Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidóil]bencilamino}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (90 mg, 0,21 mmoles) con 2-aminotiazol (26 mg, 0,25 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 43% (43 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 0,97 (t, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,74-3,85 (m, 2H), 4,54 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,35-8,48 (br, 2H), 11,71 (br, 1H).

15 Ejemplo 1.55

(RS)-S-Metil-S-[3-({[4-(tiazol-2-ilamino)quinazolin-7-il]amino}metil)-fenil]sulfoximida

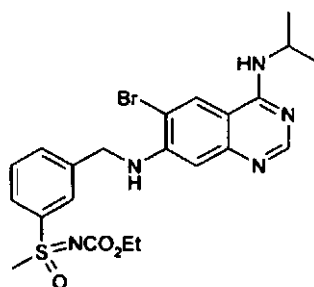


20 Según GWP 6, la conversión de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metil-S-[3-({[4-(tiazol-2-ilamino)quinazolin-7-il]amino}metil)fenil]sulfoximida (40 mg, 0,083 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 20% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 77% (26 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 3,05 (s, 3H), 4,20 (s, 1H), 4,56 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,22 (br, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,40-8,53 (br, 2H), 11,81 (br, 1H).

Ejemplo 1.56

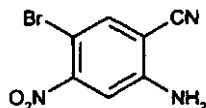
(RS)-S-[3-({[6-Bromo-4-(isopropilamino)quinazolin-7-il]amino}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida



1.56.a) Preparación de los intermedios

Compuesto 1.56.a.1)

2-Amino-5-bromo-4-nitrobenzonitrilo

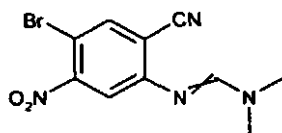


5 Se presenta 2-amino-4-nitrobenzonitrilo (1,6 g, 9,81 mmoles) como una carga inicial en 30 ml de dioxano, y se mezcla a 10°C con bromo (0,56 ml, 11 mmoles). Esto es seguido de agitación a 60°C durante 6 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el lote se añade a disolución diluida de tiosulfato de sodio. Tras la extracción de diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio para dejar, tras eliminar el disolvente y la purificación cromatográfica (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo: 0 → 100% de acetato de etilo), el producto con un rendimiento del 36% (820 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 6,85 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

Compuesto 1.56.a.2)

N'-(4-Bromo-2-ciano-5-nitrofenil)-N,N-dimetilformimidamida

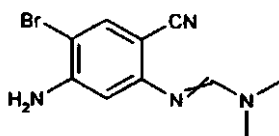


15 Se mezcla 2-amino-5-bromo-4-nitrobenzonitrilo (815 mg, 3,37 mmoles) con acetal dimetílico de la N,N-dimetilformamida (1,65 ml, 12,5 mmoles). Después de 20 minutos en un baño ultrasónico, el exceso de acetal dimetílico de la N,N-dimetilformamida se elimina en un evaporador giratorio para dejar, tras la purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo: 0 → 60% de acetato de etilo), el producto con un rendimiento del 86% (863 mg).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 2,99 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 7,83 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).

Compuesto 1.56.a.3)

N'-(5-Amino-4-bromo-2-cianofenil)-N,N-dimetilformimidamida



25 Se disuelve N'-(4-bromo-2-ciano-5-nitrofenil)-N,N-dimetilformimidamida (1,1 g, 3,7 mmoles) en 500 ml de tetrahidrofurano, se enfría hasta 0°C, y se mezcla con una disolución de tricloruro de titanio (51 ml de una disolución al 15% en HCl acuoso al 10%). Esto es seguido de agitación a la temperatura ambiente durante 4 horas. El lote se ajusta hasta pH 9 a 0°C por medio de una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio. La mezcla se diluye con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se satura con cloruro de sodio, y se agita tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio para dejar, tras eliminar el disolvente y la purificación cromatográfica adicional (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo: 0 → 100% de acetato de etilo, acetato de etilo/metanol 9/1), el producto deseado con un rendimiento del 60% (590 mg).

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 2,89 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,68 (s, 1H).

1.56.b) Preparación del producto final

35 Se disuelve N'-(5-amino-4-bromo-2-cianofenil)-N,N-dimetilformimidamida (580 mg, 2,17 mmoles) en 15 ml de dimetilformamida y se mezcla con carbonato de potasio (556 mg, 4,02 mmoles) y también (RS)-S-[3-(bromometil)fenil]-N-(etoxi-carbonil)-S-metilsulfoximida (696 mg, 2,17 mmoles). Esto es seguido de 9 horas de agitación a 110°C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la disolución de la reacción se diluye con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con agua. El secado de la fase orgánica sobre sulfato de sodio, la

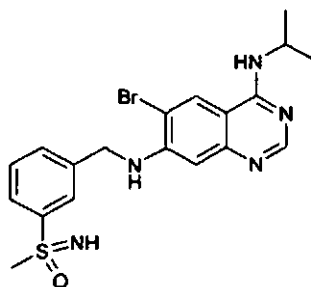
concentración del disolvente y la cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 10% de metanol) dejan 113 mg de producto que se hace reaccionar con isopropilamina (0,023 ml, 0,27 mmoles) según GWP 5.

La cromatografía de capa fina preparativa da el producto deseado, vía 2 etapas, con un rendimiento del 6% (63 mg).

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 0,96 (t, 3H), 1,17 (d, 6H), 3,39 (s, 3H), 3,74-3,81 (m, 2H), 4,33-4,40 (m, 1H), 4,59 (d, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,77 (t, 1H), 7,57-7,69 (m, 3H), 7,78 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

Ejemplo 1.57

(RS)-S-[3-({[6-Bromo-4-(isopropilamino)quinazolin-7-il]amino}metil)fenil]-S-metilsulfoximida

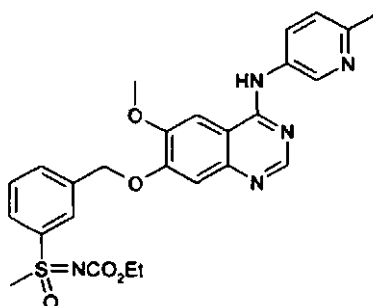


10 Según GWP 6, la conversión de (RS)-S-[3-({[6-bromo-4-(isopropilamino)-quinazolin-7-il]amino}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (49 mg, 0,094 mmoles) y la cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, diclorometano/metanol 9/1) dan el producto deseado con un rendimiento del 85% (36 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,17 (d, 6H), 2,99 (s, 3H), 4,15 (s, 1H), 4,33-4,40 (m, 1H), 4,57 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,49-7,63 (m, 3H), 7,76 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

Ejemplo 1.58

15 (RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-metil-S-[3-({[4-(2-metil-5-piridilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]sulfoximida

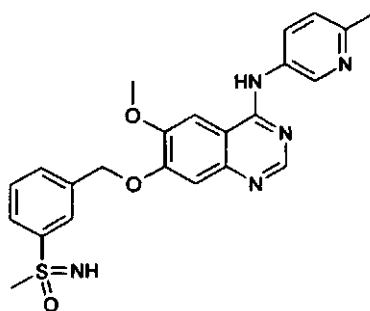


20 Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (100 mg, 0,22 mmoles) con 5-amino-2-metilpiridina (28 mg, 0,26 mmoles) y la cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol: 4/1), dan el producto deseado con un rendimiento del 36% (40 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,08 (t, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,85-3,93 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 5,44 (s, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,89-7,91 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 8,10-8,14 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 9,60 (s, 1H).

Ejemplo 1.59

25 (RS)-S-[3-({[4-(2-Metil-5-piridilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi}metil)-fenil]-S-metilsulfoximida

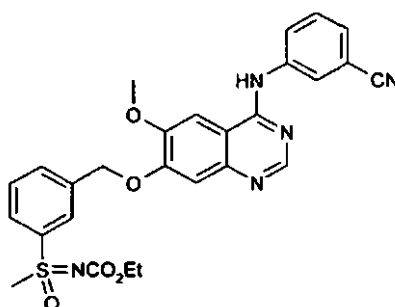


Según GWP 6, la conversión de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metil-S-[3-([4-(2-metil-5-piridilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi)metil]fenil]-sulfoximida (33 mg, 0,063 mmoles) y la cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol 4/1) dan el producto deseado con un rendimiento del 83% (24 mg).

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 2,48 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,30 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 9,60 (s, 1H).

Ejemplo 1.60

(RS)-S-[3-([4-[(3-Cianofenil)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi)metil]-fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida

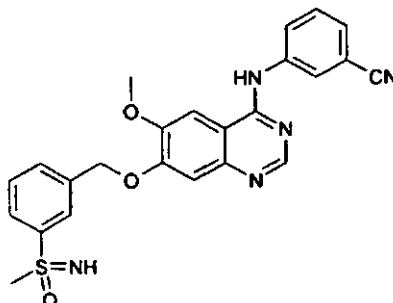


- 10 Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-[3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidol]benciloxi]-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (100 mg, 0,22 mmoles) y 3-aminobenzonitrilo (31 mg, 0,26 mmoles) y la cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol: 4/1) dan el producto deseado con un rendimiento del 71% (82 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,08 (t, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,85-3,92 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 7,55-7,65 (m, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,90-7,92 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,13-8,17 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,73 (s, 1H).

- 15 Ejemplo 1.61

(RS)-S-[3-([4-[(3-Cianofenil)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi)metil]-fenil]-S-metilsulfoximida

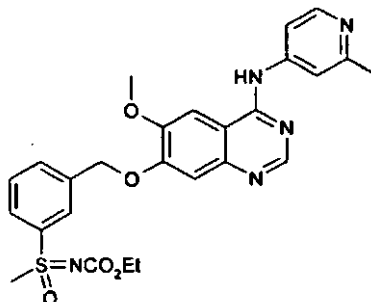


- 20 Según GWP 6, la conversión de (RS)-S-[3-([4-[(3-cianofenil)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi)metil]fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (70 mg, 0,13 mmoles) y la cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol 4/1) dan el producto deseado con un rendimiento del 79% (48 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,05 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,25 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,51-7,65 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,68 (s, 1H).

Ejemplo 1.62

(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-metil-S-[3-({[4-(2-metil-4-piridilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]sulfoximida

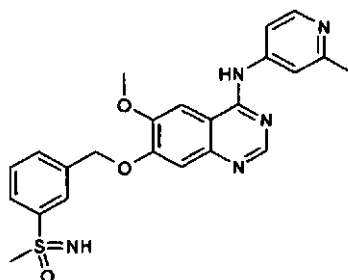


5 Según GWP 5, la reacción de N'-(2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (100 mg, 0,22 mmoles) con 4-amino-2-metilpiridina (28 mg, 0,26 mmoles) y la cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol: 4/1) dan el producto deseado con un rendimiento del 19% (21 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,03 (t, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,81-3,88 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 5,41 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,70-7,79 (m, 3H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,61 (s, 1H).

Ejemplo 1.63

10 (RS)-S-[3-({[4-(2-Metil-4-piridilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi}metil)-fenil]-S-metilsulfoximida

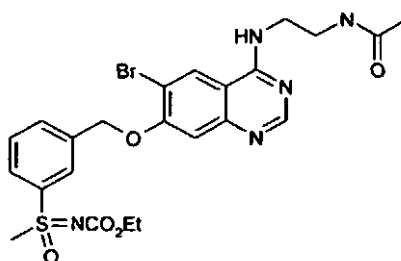


Según GWP 6, la conversión de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metil-S-[3-({[4-(2-metil-4-piridilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-sulfoximida (20 mg, 0,038 mmoles) y la cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol 4/1) dan el producto deseado con un rendimiento del 79% (14 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 2,43 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,25 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,64 (t, 3H), 7,75-7,79 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).

Ejemplo 1.64

N-{2-[(6-Bromo-7-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]-benciloxi}quinazolin-4-il)amino]etil}acetamida

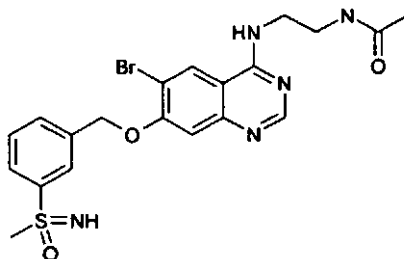


20 Según GWP 5, se hace reaccionar (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (70 mg, 0,14 mmoles) con N-(2-aminoetil)acetamida (0,02 ml mg, 0,17 mmoles). La disolución de la reacción se mezcla con una disolución de bicarbonato de sodio diluido, y los cristales resultantes se separan por filtración con succión para obtener el producto deseado con un rendimiento del 76% (59 mg).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO): δ 1,02 (t, 3H), 1,77 (s, 3H), 3,25-3,29 (m, 2H + agua), 3,44 (s, 3H), 3,48-3,54 (m, 2H), 3,80-3,91 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,31 (t, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

Ejemplo 1.65

5 N-{2-[(6-Bromo-7-{3-[(RS)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}quinazolin-4-il)-amino]etil}acetamida

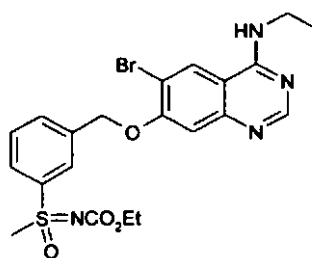


Según GWP 6, la conversión de N-{2-[(6-bromo-7-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}quinazolin-4-il)amino]etil}acetamida (86 mg, 0,15 mmoles) y la cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 \rightarrow 10% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 45% (33 mg).

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO): δ 1,77 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,23-3,29 (m, 2H + agua), 3,47-3,54 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

Ejemplo 1.66

(RS)-S-[3-({[6-Bromo-4-(etilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida

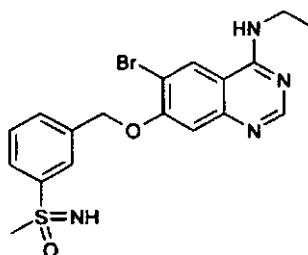


15 Según GWP 5, la reacción de (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (70 mg, 0,14 mmoles) con etilamina (0,08 ml mg, 0,17 mmoles) y la cromatografía de capa fina (gel de sílice, diclorometano/metanol: 9/1) dan el producto deseado con un rendimiento del 71% (50 mg).

20 RMN ^1H (300 MHz, DMSO): δ 1,02 (t, 3H), 1,18 (t, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,47-3,53 (m, 2H), 3,80-3,91 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,59 (s, 1H).

Ejemplo 1.67

(RS)-S-[3-({[6-Bromo-4-(etilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-S-metilsulfoximida



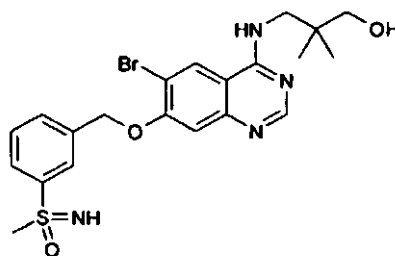
25 Según GWP 6, se disuelve (RS)-S-[3-({[6-bromo-4-(etilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)-fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (38 mg, 0,075 mmoles) en etanol (5 ml), se mezcla con etóxido de sodio (19 mg, 0,27 mmoles) y se agita a 60°C durante 3 horas. La disolución de la reacción se mezcla con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Después de secarla fase orgánica sobre sulfato de sodio y eliminar el

solvente, el residuo se agita posteriormente con metanol, y los cristales se separan por filtración con succión para obtener el producto deseado con un rendimiento del 45% (33 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,18 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,46-3,52 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).

5 Ejemplo 1.68

(RS)-S-3-[[6-Bromo-4-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]quinazolin-7-il]-oxi]metil]fenil]-S-metilsulfoximida

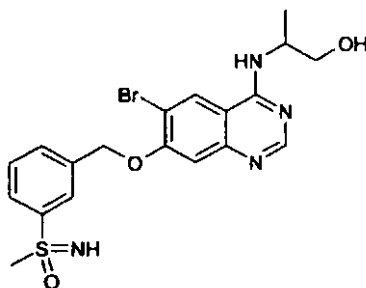


10 Según GWP 5, se hace reaccionar (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (75 mg, 0,15 mmoles) con 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol (18 mg, 0,18 mmoles). Después de que la reacción ha terminado, la disolución de la reacción se diluye con disolución diluida de bicarbonato de sodio y se extrae posteriormente con acetato de etilo. El secado de la fase orgánica sobre sulfato de sodio, la eliminación del disolvente y la purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 \rightarrow 10% de metanol) dan 67 mg de producto, que se hacen reaccionar posteriormente con etóxido de sodio (29 mg, 0,41 mmoles) según GWP 6. La purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 \rightarrow 10% de metanol) da, vía 2 etapas, el producto deseado con un rendimiento del 35% (26 mg).

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 0,80 (s, 6H), 3,04 (s, 3H), 3,10 (d, 2H), 3,86 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 4,81 (t, 1H), 5,46 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,24-8,26 (m, 2H).

Ejemplo 1.69

20 (RS)-S-3-[[6-Bromo-4-[(RS)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]quinazolin-7-il]-oxi]metil]fenil]-S-metilsulfoximida

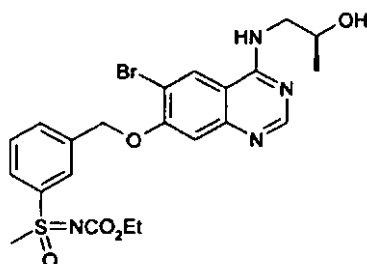


25 Según GWP 5, se hace reaccionar (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (250 mg, 0,49 mmoles) con alaninol (0,05 ml, 0,59 mmoles). Después de que la reacción ha terminado, la disolución de la reacción se diluye con disolución diluida de bicarbonato de sodio y se extrae posteriormente con acetato de etilo. El secado de la fase orgánica sobre sulfato de sodio, la eliminación del disolvente y la purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 \rightarrow 10% de metanol) dejan 146 mg de producto, que se hacen reaccionar posteriormente con etóxido de sodio (67 mg, 0,98 mmoles) según GWP 6. La purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 \rightarrow 10% de metanol) da, vía 2 etapas, el producto deseado con un rendimiento del 26% (59 mg).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,35 (d, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,55-3,62 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 4,99 (t, 1H), 5,46 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ejemplo 1.70

(RS)-S-3-[[6-Bromo-4-[(S)-2-hidroxiopropil]amino]quinazolin-7-il]-oxi]metil]fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida

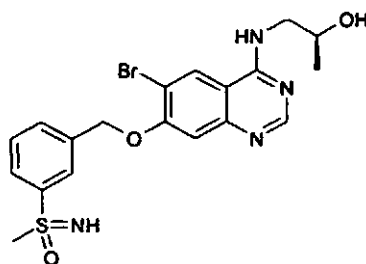


Según GWP 5, se hace reaccionar (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (80 mg, 0,16 mmoles) con (S)-1-amino-2-propanol (14 mg, 0,19 mmoles). Después de que la reacción ha terminado, la disolución de la reacción se diluye con disolución diluida de bicarbonato de sodio, y el precipitado resultante se separa por filtración con succión. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 10% de metanol) da el producto deseado con un rendimiento del 58% (49 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,06 (t, 3H), 1,10 (d, 3H), 3,37-3,50 (m, 5H), 3,84-3,94 (m, 3H), 4,84 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,29 (t, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,70 (s, 1H).

Ejemplo 1.71

(RS)-S-(3-[[6-Bromo-4-[(S)-2-hidroxiopropil]amino]quinazolin-7-il]oxi]-metil}fenil)-S-metilsulfoximida

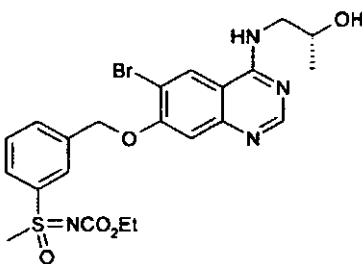


Según GWP 6, se disuelve (RS)-S-(3-[[6-bromo-4-[(S)-2-hidroxiopropil]amino]quinazolin-7-il]oxi]metil}fenil)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (39 mg, 0,073 mmoles) en etanol (5 ml), se mezcla con etóxido de sodio (18 mg, 0,26 mmoles) y se agita a 60°C durante 6 horas. La disolución de la reacción se mezcla con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. El secado de la fase orgánica sobre sulfato de sodio y la eliminación del disolvente y la purificación cromatográfica adicional del residuo (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 10% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 86% (29 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,06 (d, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,38-3,45 (m, 2H), 3,89 (br 1H), 4,25 (br, 1H), 4,79 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).

Ejemplo 1.72

(RS)-S-(3-[[6-Bromo-4-[(R)-2-hidroxiopropil]amino]quinazolin-7-il]oxi]-metil}-fenil)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida

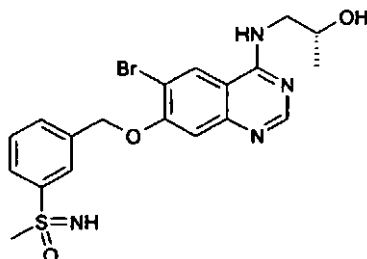


Según GWP 5, se hace reaccionar (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-{3-[(RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoil]benciloxi}fenil)-N,N-dimetilformimidamida (80 mg, 0,16 mmoles) con (R)-1-amino-2-propanol (14 mg, 0,19 mmoles). Después de que la reacción ha terminado, la disolución de la reacción se diluye con disolución diluida de bicarbonato de sodio, y el precipitado resultante se separa por filtración con succión. La purificación cromatográfica del precipitado (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 10% de metanol) da el producto deseado con un rendimiento del 58% (49 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,06 (t, 3H), 1,10 (d, 3H), 3,39-3,50 (m, 5H), 3,84-3,94 (m, 3H), 4,84 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,29 (t, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,70 (s, 1H).

Ejemplo 1.73

(RS)-S-(3-[[[6-Bromo-4-[[[R)-2-hidroxiopropil]amino]quinazolin-7-il]oxi]metil]fenil]-S-metilsulfoximida



5

Según GWP 6, se disuelve (RS)-S-(3-[[[6-bromo-4-[[[R)-2-hidroxiopropil]amino]quinazolin-7-il]oxi]metil]fenil)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (38 mg, 0,071 mmoles) en etanol (5 ml), se mezcla con etóxido de sodio (17 mg, 0,25 mmoles) y se agita a 60°C durante 6 horas. La disolución de la reacción se mezcla con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. El secado de la fase orgánica sobre sulfato de sodio y la eliminación del disolvente y la purificación cromatográfica adicional del residuo (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 10% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 88% (29 mg).

10

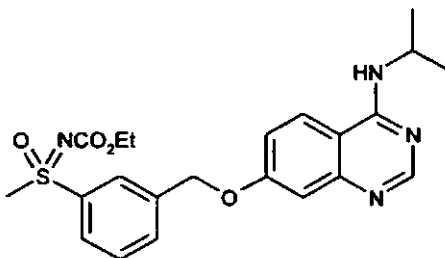
RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,06 (d, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,36-3,48 (m, 2H), 3,89 (br, 1H), 4,25 (br, 1H), 4,79 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).

2. Variante 2 del procedimiento

15

Ejemplo 2.1

(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-[3-([4-(isopropilamino)quinazolin-7-il]oxi)metil]-fenil]-S-metilsulfoximida

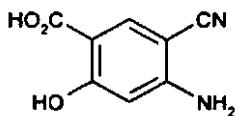


2.1.a) Preparación de los intermedios

Compuesto 2.1.a.1

20

Ácido 4-amino-5-ciano-2-hidroxi benzoico



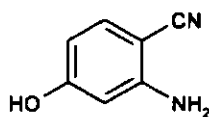
Se trata 4-amino-5-ciano-2-hidroxi benzoato de etilo (3 g, 14,55 mmoles) con 60 ml de una disolución de concentración al 10% de hidróxido de sodio, y la mezcla se agita a 50°C durante una hora. Tras enfriar, la disolución de la reacción se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, se diluye con agua, y el precipitado se separa por filtración con succión. Tras recristalizar en etanol, el producto deseado se obtiene con un rendimiento del 62% (1,6 g).

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,17 (s, 1H), 6,73 (br s, 2H), 7,86 (s, 1H), 11,71 (br s, 1H), 13,62 (br s, 1H).

Compuesto 2.1.a.2

2-Amino-4-hidroxi benzonitrilo

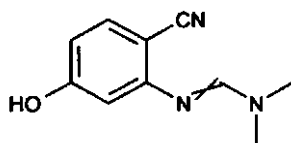


5 Se añade ácido 4-amino-5-ciano-2-hidroxibenzoico (2,1 g, 11,79 mmoles) a una disolución quinolínica recientemente calentada hasta 160°C (12 ml), y la disolución de la reacción se agita a 180°C durante una hora adicional. Tras enfriar, se diluye con alrededor de 50 ml de una disolución 1N de hidróxido de sodio. La mezcla se extrae con diclorometano. Posteriormente, la fase acuosa se ajusta hasta pH 6,5 con ácido clorhídrico, y se extrae con acetato de etilo y metanol (como solubilizador). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Tras concentrar los disolventes, el producto deseado se obtiene con un rendimiento del 76% (1,2 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5,81 (s, 2H), 6,04 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 9,98 (s, 1H).

Compuesto 2.1.a.3

10 (E/Z)-N'-(2-Ciano-5-hidroxifenil)-N,N-dimetilformimidamida

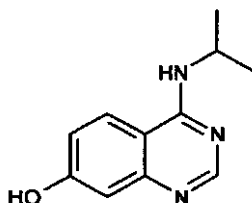


15 Se combinan 2-amino-4-hidroxibenzonitrilo (1,1 g, 8,2 mmoles) y acetal dimetílico de la dimetilformamida (3,91 g, 33 mmoles), y se agitan a la temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución de la reacción se concentra. El producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 9/1) del residuo con un rendimiento del 86% (1,4 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,95 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 6,41-6,46 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 10,17 (s, 1H).

Compuesto 2.1.a.4

4-(Isopropilamino)quinazolin-7-ol



20 Según GWP 5, se hace reaccionar (E/Z)-N'-(2-ciano-5-hidroxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (1,4 g, 7,4 mmoles) en 2 porciones con isopropilamina (0,53 g, 8,88 mmoles) en acetonitrilo (14 ml) y ácido acético (7 ml). La disolución de la reacción se concentra, y el residuo se tritura con éter dietílico. Los cristales se separan por filtración con succión y se secan. El producto deseado se obtiene con rendimiento cuantitativo (2,1 g).

25 LC-MS (Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Series 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3μ 20 x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico de concentración al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico de concentración al 50%; gradiente: 0,0 min. 100% de A → 0,2 min. 100% de A → 2,9 min. 30% de A 3,1 min. 10% de A → 5,5 min 10% de A; horno: 50°C; caudal: 0,8 ml/min.; detección UV: 210 nm); R_t = 2,16 min.; MS (ESI pos.): m/z = 204 (M+H⁺).

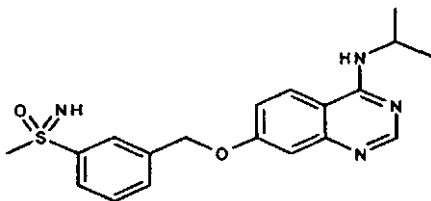
30 2.1.b) Preparación del producto final

35 Se suspenden 4-(isopropilamino)quinazolin-7-ol (60 mg, 0,23 mmoles) y (RS)-S-[3-(bromometil)-fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (112 mg, 0,29 mmoles) en 10 ml de acetona. Después de añadir carbonato de cesio (264 mg, 0,81 mmoles), la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 4 horas. El lote se diluye con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El producto deseado se obtiene tras eliminar el disolvente y tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 9/1), con un rendimiento del 62% (70 mg).

LC-MS (método: véase el Ejemplo 1.16): R_t = 1,00 min.; MS (ESI pos.): m/z = 443 (M+H⁺).

Ejemplo 2.2

(RS)-S-[3-({[4-(Isopropilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-S-metilsulfoximida

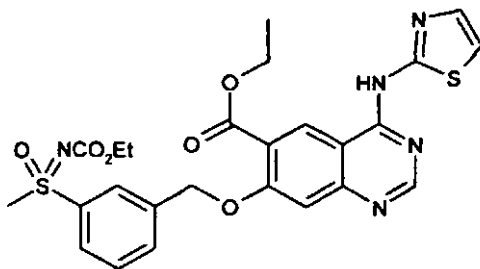


5 Según GWP 6, se hace reaccionar (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-[3-({[4(isopropilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-S-metilsulfoximida (68 mg, 0,16 mmoles) con etóxido de sodio (46 mg, 0,68 mmoles) a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio, y posteriormente se concentra. El residuo se tritura un número de veces con éter dietílico, y el disolvente se elimina posteriormente por decantación. El residuo se disuelve en diclorometano y se concentra de nuevo. El producto deseado se obtiene con un rendimiento del 51% (30 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,24 (d, 6H), 3,08 (s, 3H), 4,26 (s, 1H), 4,48 (dsept, 1H), 5,36 (s, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,38 (s, 1H).

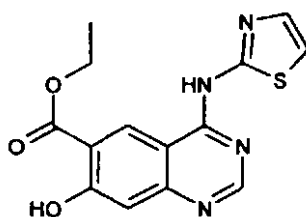
Ejemplo 2.3

7-({(RS)-3-[N-(Etoxicarbonil)-S-metilsulfonimidoi]bencil}oxi)-4-(tiazol-2-ilamino)quinazolin-6-carboxilato de etilo



15 2.3.a) Preparación del intermedio

7-hidroxi-4-(tiazol-2-ilamino)quinazolin-6-carboxilato de etilo, sal de acetato



20 Según GWP 5, se hace reaccionar 5-ciano-4-((E/Z)-[(dimetilamino)metilen]amino)-2-hidroxibenzoato de etilo (2,0 g, 7,7 mmoles) con 2-aminotiazol (0,92 g, 9,18 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) y ácido acético (5 ml). Tras enfriar, los cristales resultantes se agitan con éter dietílico, se separan por filtración con succión y se secan. El producto deseado se obtiene con un rendimiento del 73% (2,1 g) como la sal del ácido acético.

LC-MS (método: véase Ejemplo 1.16): R_t = 1,08 min. MS (ESI pos.): m/z = 317 (M+H⁺).

2.3.b) Preparación del producto final

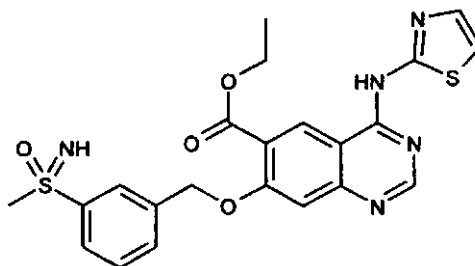
25 Se suspenden sal de acetato de 7-hidroxi-4-(tiazol-2-ilamino)quinazolin-6-carboxilato de etilo (80 mg, 0,213 mmoles) y (RS)-S-[3-(bromometil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (104 mg, 0,28 mmoles) en 10 ml de acetona. Tras añadir carbonato de cesio (264 mg, 0,81 mmoles), la mezcla de reacción se pone a reflujo inicialmente durante 4 horas, se añade N,N-dimetilformamida (3 ml) y se agita y se pone a reflujo durante otras 3 horas. Tras enfriar, el lote se concentra, el residuo se recoge en acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo (175 mg, 86% de teoría) se emplea en la siguiente reacción sin purificación adicional.

30

LC-MS (aparato tipo MS: Micromass ZQ; aparato tipo HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Fenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico de concentración al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico de concentración al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A, 2,5 min. 30% de A, 3,0 min. 5% de A, 4,5 min. 5% de A; caudal: 0,0 min. 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50°C; detección UV: 210 nm): R_t = 1,68 min.; MS (ESI pos.): m/z = 556 (M+H⁺).

Ejemplo 2.4

7-[[[(RS)-3-(S-Metilsulfonimidoil)bencil]oxi]-4-(tiazol-2-ilamino)-quinazolin-6-carboxilato de etilo

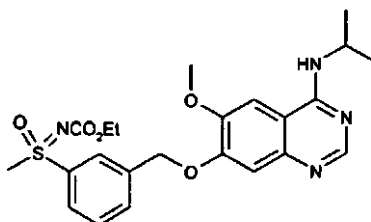


Según GWP 6, se hace reaccionar 7-[[[(RS)-3-[N-(etoxicarbonil)-S-metil-sulfonimidoil]bencil]oxi]-4-(tiazol-2-ilamino)quinazolin-6-carboxilato de etilo (175 mg, 0,182 mmoles) a 80°C durante 2 horas con etóxido de sodio (55 mg, 0,8 mmoles). Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio, y posteriormente se concentra. El producto deseado se obtiene, tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 9/1), con un rendimiento del 42% (39 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,38 (t, 3H), 2,99 (s, 3H), 4,18 (s, 1H), 4,43 (q, 2H), 5,57 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,86 (s, 1H).

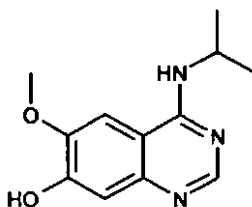
Ejemplo 2.5

(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-[3-([4-(isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi)metil]fenil]-S-metilsulfoximida



2.5.a) Preparación del intermedio

4-(Isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-ol



Según GWP 5, se hace reaccionar (E/Z)-N'-(2-ciano-5-hidroxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (0,62 g, 2,25 mmoles), preparada según el documento WO 2004/58752, con isopropilamina (0,16 g, 2,7 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) y ácido acético (0,7 ml). Tras enfriar, el lote se hace alcalino por medio de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrae con acetato de etilo. Concentrando la fase orgánica, se obtiene el producto deseado con un rendimiento del 55% (310 mg) como la sal del ácido acético.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,26 (d, 6H), 3,91 (s, 3H), 4,49 (dsept, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 10,08 (br s, 1H).

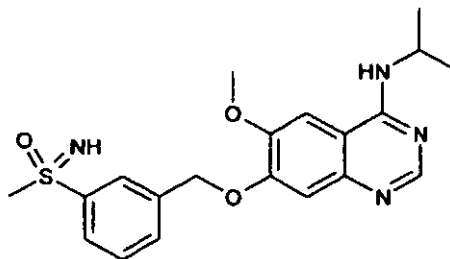
2.5.b) Preparación del producto final

Se suspenden 4-(isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-ol (65 mg, 0,21 mmoles) y (RS)-S-[3-(bromometil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (102 mg, 0,27 mmoles) en 14 ml de acetona. Después de añadir carbonato de cesio (2427 mg, 0,74 mmoles), la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 3 horas. Tras enfriar, el lote se concentra, el residuo se recoge en acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo (144 mg, 97% de teoría) se emplea en la siguiente reacción sin purificación adicional.

LC-MS (método: véase el Compuesto 1.16.a.3): $R_t = 1,19$ min.; MS (ESI pos.): $m/z = 473$ ($M+H^+$).

Ejemplo 2.6

(RS)-S-[3-({[4-(Isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-S-metilsulfoximida

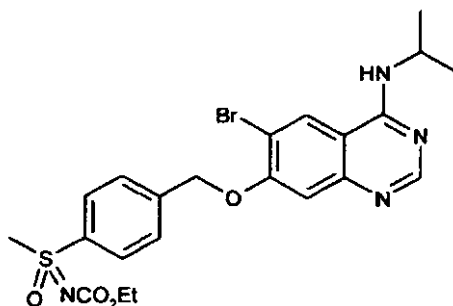


Se introduce (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-[3-({[4-(isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-S-metilsulfoximida (105 mg, 0,22 mmoles) en 2,5 ml de etanol. Se añade 1,0 ml de una disolución 1 molar de etóxido de sodio etanólico, y la mezcla se calienta hasta 80°C hasta que el material de partida desaparece, según se comprueba por TLC (eluyente diclorometano/metanol 10:1). La disolución de la reacción se concentra a vacío, y el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con disolución saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa, y se obtiene el producto deseado con un rendimiento del 36% (32 mg).

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,27 (d, 6H), 3,08 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,27 (s, 1H), 4,50 (dsept, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).

Ejemplo 2.7

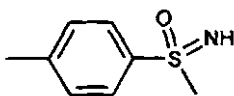
(RS)-S-[4-({[6-Bromo-4-(isopropilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida



2.7.a) Preparación de los intermedios

Compuesto 2.7.a.1

(RS)-S-Metil-S-(m-tolil)sulfoximida

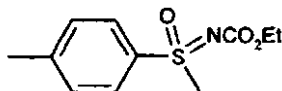


Según GWP 2, en el caso de la reacción de 4-metilfenilsulfinilo (1,0 g, 6,5 mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo: 0 \rightarrow 100% de acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol: 9/1) con un rendimiento del 93% (1,02 g).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2,35 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 4,97 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,77 (d, 2H).

Compuesto 2.7.a.2

(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-metil-S-(p-tolil)sulfoximida

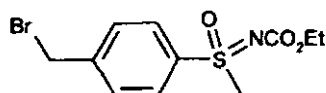


5 Según GWP 3, en el caso de la reacción de (RS)-S-metil-S-(m-tolil)-sulfoximida (1,02 g, 6,03 mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo: 0 → 100% de acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol: 9/1) con un rendimiento del 96% (1,39 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,05 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,82-3,92 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

Compuesto 2.7.a.3

(RS)-S-[4-(Bromometil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida

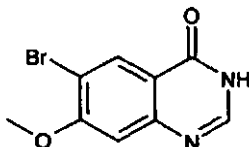


10 Según GWP 4, en el caso de la reacción de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metil-S-(p-tolil)sulfoximida (0,5 g, 2,07 mmoles), el producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo: 0 → 100% de acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol: 4/1) con un rendimiento del 65% (0,43 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,04 (t, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,82-3,91 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,90 (d, 2H).

15 Compuesto 2.7.a.4

6-Bromo-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona

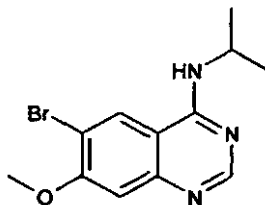


20 Se disuelve ácido 2-amino-5-bromo-4-metoxibenzoico (1,56 g, 6,34 mmoles) en metanol (15 ml), se trata con piperidina (0,063 ml, 0,63 mmoles) y 1,3,5-triazina (772 mg, 9,5 mmoles) y se pone a reflujo durante una hora. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, los cristales resultantes se separan por filtración con succión y se lavan con metanol. El producto deseado se obtiene con un rendimiento del 63% (1,01 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,95 (s, 3H), 7,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 12,2 (br, 1H).

Compuesto 2.7.a.5

(6-Bromo-4-metoxiquinazolin-4-il)isopropilamina



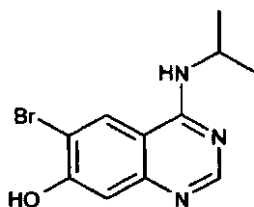
25 Se introducen 6-bromo-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona (1,01 g, 3,96 mmoles) y N,N-(diisopropil-etilamina) (1,78 ml, 10,4 mmoles) en 1,2-dicloroetano (19 ml), se tratan gota a gota con POCl₃ (0,46 ml, 4,95 mmoles) y después se agitan a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra posteriormente hasta sequedad. El residuo se recoge en isopropanol (10 ml), se trata con isopropilamina (0,34 ml, 3,96 mmoles) y se agita durante 30 minutos a 80°C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el precipitado resultante se separa por filtración con succión y se seca a vacío. El producto deseado se obtiene con un rendimiento del 46% (530 mg).

30

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,20 (d, 6H), 3,93 (s, 3H), 4,38-4,46 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

Compuesto 2.7.a.6

6-Bromo-4-(isopropilamino)quinazolin-7-ol



5

Se introduce (6-bromo-4-metoxiquinazolin-4-il)isopropilamina (430 mg, 1,45 mmoles) en CH_2Cl_2 (15 ml), se añade gota a gota a la temperatura ambiente una disolución 1M de tribromuro de boro (30 ml) en cloruro de metileno, y la mezcla se agita a RT durante 20 horas. La reacción se termina añadiendo metanol. Tras eliminar el disolvente, el residuo se trata con trietilamina y se concentra de nuevo. El producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 \rightarrow 20% de metanol), con un rendimiento del 12% (50 mg).

10

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,23 (d, 6H), 4,48-4,57 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,71 (s, 1H).

2.7.b) Preparación del producto final

Se suspenden 6-bromo-4-(isopropilamino)quinazolin-7-ol (50 mg, 0,18 mmoles) y (RS)-S-[4-(bromometil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (86 mg, 0,27 mmoles) en acetona (10 ml), se tratan con carbonato de potasio (45 mg, 0,33 mmoles) y se ponen a reflujo durante 6 horas. Tras enfriar, el lote se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y posteriormente se concentra. El producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 \rightarrow 20% de metanol), con un rendimiento del 45% (42 mg).

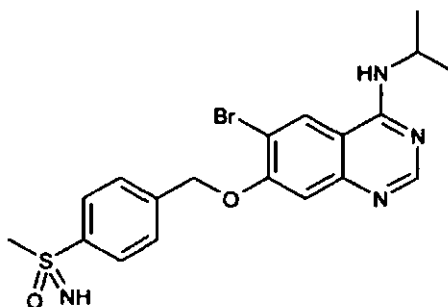
15

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,09 (t, 3H), 1,25 (d, 6H), 3,49 (s, 3H), 3,86-3,97 (m, 2H), 4,41-4,53 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,72 (s, 1H).

20

Ejemplo 2.8

(RS)-S-[4-({[6-Bromo-4-(isopropilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-S-metilsulfoximida



Se disuelve (RS)-S-[4-({[6-Bromo-4-(isopropilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (37 mg, 0,07 mmoles) en etanol (5 ml), se trata con etóxido de sodio (16 mg, 0,26 mmoles), y se agita a 60°C durante 6 horas y se agita posteriormente a temperatura ambiente toda la noche. El lote se añade a una disolución acuosa diluida de carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El producto deseado se obtiene tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 \rightarrow 20% de metanol) del residuo con un rendimiento del 79% (25 mg).

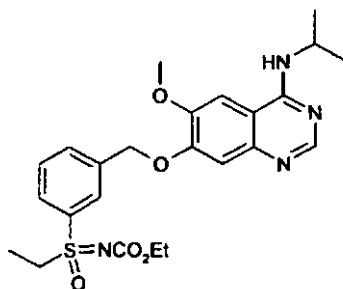
25

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,20 (d, 6H), 3,04 (s, 3H), 4,25-4,48 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,91-7,96 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,67 (s, 1H).

30

Ejemplo 2.9

(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-etil-S-[3-({[4-(isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]sulfoximida

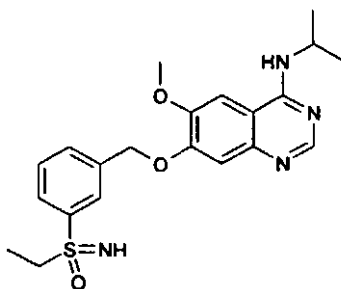


5 Se suspenden 4-(isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-ol (50 mg, 0,21 mmoles) y (RS)-S-[3-(bromometil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-etilsulfoximida (108 mg, 0,32 mmoles) en 5,0 ml de acetona. Después de añadir carbonato de potasio (55 mg, 0,4 mmoles), la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 6 horas. El lote se diluye con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio para dejar, tras eliminar el disolvente y tras la purificación cromatográfica adicional (gel de sílice, hexano/acetato de etilo: 0 → 100% de acetato de etilo, seguido de acetato de etilo/metanol: 9/1), el producto deseado con un rendimiento del 62% (65 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 0,99-1,07 (m, 6H), 1,23 (d, 6H), 3,47-3,60 (m, 2H), 3,76-3,90 (m, 5H), 4,43-4,49 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,82-7,85 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,28 (s, 1H).

10 Ejemplo 2.10

(RS)-S-Etil-S-[3-((4-(isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi)-metil]fenil]sulfoximida

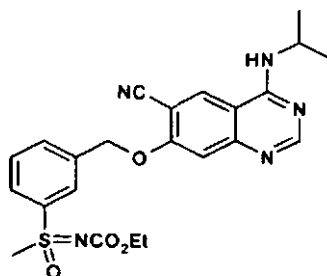


15 Según GWP 6, la conversión de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-etil-S-[3-((4-(isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi)metil]fenil]sulfoximida (64 mg, 0,13 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano, acetato de etilo/metanol: 0 → 10% de metanol, seguido de diclorometano/metanol: 0 → 15% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 82% (45 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,01 (t, 3H), 1,23 (d, 6H), 3,08 (q, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,19 (s, 1H), 4,42-4,49 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,81-7,83 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,28 (s, 1H).

Ejemplo 2.11

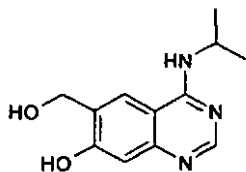
20 (RS)-S-[3-((6-Ciano-4-(isopropilamino)quinazolin-7-il]oxi)metil]fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida



2.11.a) Preparación de los intermedios

Compuesto 2.11.a.1)

6-(Hidroximetil)-4-(isopropilamino)quinazolin-7-ol

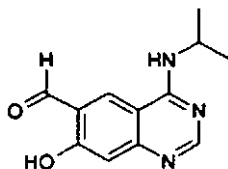


5 Se presenta la sal del acetato del compuesto 3.5.a.1 (1,05 g, 3,13 mmoles) como una carga inicial en 60 ml de tetrahidrofurano y se mezcla en porciones a 0°C con hidruro de litio y aluminio (590 mg, 15,7 mmoles). Esto es seguido de agitación a la temperatura ambiente durante 90 minutos. La reacción se interrumpe añadiendo una disolución acuosa al 10% de cloruro de amonio a 0°C. El lote se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio para dejar, tras eliminar el disolvente, el producto deseado con un rendimiento del 70% (510 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,24 (d, 6H), 4,47-4,54 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 5,15 (br, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 10,30 (br, 1H).

10 Compuesto 2.11.a.2)

7-Hidroxi-4-(isopropilamino)quinazolin-6-carbaldehído

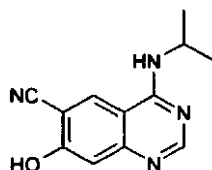


15 Se disuelve 6-(hidroximetil)-4-(isopropilamino)quinazolin-7-ol (510 mg, 2,19 mmoles) en 50 ml de tolueno y 5 ml de dimetilformamida, y se mezcla en porciones a la temperatura ambiente con óxido de manganeso(IV) (1,9 g, 21,9 mmoles). Después de 24 horas, el lote se filtra a través de Celite y se lava con diclorometano/metanol 9/1. La eliminación del disolvente y la purificación cromatográfica adicional (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 50% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 56% (280 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,20 (d, 6H), 4,41-4,52 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 8,29-8,32 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 11,22 (br, 1H).

20 Compuesto 2.11.a.3)

7-Hidroxi-4-(isopropilamino)quinazolin-6-carbonitrilo



25 Se presenta 7-hidroxi-4-(isopropilamino)quinazolin-6-carbaldehído (310 mg, 1,34 mmoles) como una carga inicial en ácido acético (7 ml, 81 mmoles), y se mezcla con acetato de sodio (366 mg, 3,3 mmoles) e hidrocloreuro de hidroxilamina adicional (186 mg, 2,68 mmoles). El lote se agita a 130°C durante 18 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el lote se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente y la purificación cromatográfica adicional (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) del residuo dan el producto deseado con un rendimiento del 38% (116 mg).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,20 (d, 6H), 4,38-4,46 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 11,87 (br, 1H).

2.11.b) Preparación del producto final

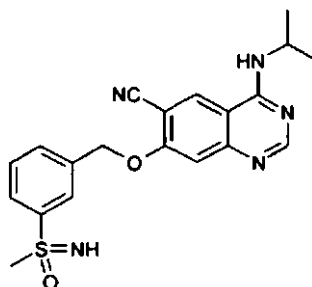
35 Se suspenden 7-hidroxi-4-(isopropilamino)quinazolin-6-carbonitrilo (50 mg, 0,22 mmoles) y (RS)-S-[3-(bromometil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (105 mg, 0,33 mmoles) en 5,0 ml de acetona. Después de añadir carbonato de potasio (56 mg, 0,4 mmoles), la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 6 horas. El lote se diluye con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. La eliminación del

disolvente y la purificación cromatográfica adicional (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 74% (75 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,01 (t, 3H), 1,21 (d, 6H), 3,44 (s, 3H), 3,80-3,89 (m, 2H), 4,38-4,47 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

5 Ejemplo 2.12

(RS)-S-[3-({[6-Ciano-4-(isopropilamino)quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-S-metilsulfoximida



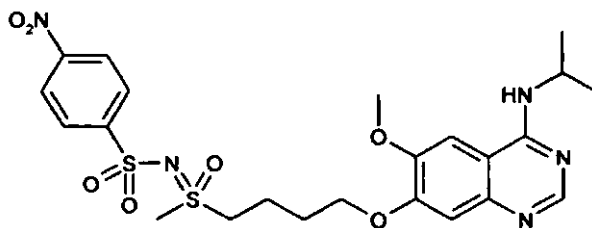
Según GWP 6, la conversión de (RS)-S-[3-({[6-ciano-4-(isopropilamino)-quinazolin-7-il]oxi}metil)fenil]-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (65 mg, 0,14 mmoles) y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 74% (41 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,21 (d, 6H), 3,04 (s, 3H), 4,24 (s, 1H), 4,37-4,49 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,87 (s, 1H).

3. Variante 3 del procedimiento

Ejemplo 3.1

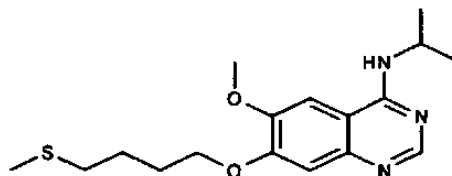
15 (RS)-S-(4-[4-(Isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi)butil)-S-metil-N-(4-nitrofenil)sulfonylsulfoximida



3.1.a) Preparación de los intermedios

Compuesto 3.1.a.1

Isopropil-[6-metoxi-7-(4-metilsulfanilbutoxi)quinazolin-4-il]amina



20

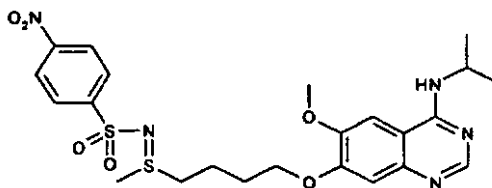
Se disuelve 4-(isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-ol (380 mg, 1,63 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) en una atmósfera de argón, se trata con trifetilfosfina (641 mg, 2,44 mmoles), ácido azodicarboxílico dipiperiduro (617 mg, 2,44 mmoles) y 4-(metiltio)butan-1-ol (235 mg, 1,96 mmoles), y se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. El lote se diluye con cloruro de metileno y agua, y la fase orgánica se separa y se concentra. El producto deseado se obtiene tras la cromatografía por medio de HPLC preparativa, con un rendimiento del 43% (258 mg).

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,27 (d, 6H), 1,67-1,77 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,56 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,11 (t, 2H), 4,49 (dsept, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,31 (s, 1H).

Compuesto 3.1.a.2

(RS)-S-(4-[[4-(isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi]butil)-S-metil-N-[(4-nitrofenil)sulfonyl]sulfimida



5 Según Bolm et al. (Org. Lett 2006, 8(11), 2349-2352), se disuelve isopropil-[6-metoxi-7-(4-metilsulfanilbutoxi)quinazolin-4-il]amina (250 mg, 0,75 mmoles) en acetonitrilo (7 ml) en una atmósfera de argón, se trata con N-(p-nitrosulfonyl-fenil)imino)fenilyodinao (452 mg, 1,12 mmoles) y acetilacetato de hierro(III) (14 mg, 0,04 mmoles), y se agita a la temperatura ambiente durante 20 horas. El producto deseado se obtiene tras eliminar el disolvente y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 25/1), con un rendimiento del 67% (272 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,28 (d, 6H), 1,60-1,80 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 3,08-3,22 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,99-4,04 (m, 2H), 4,46-4,55 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,59 (br s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,30 (d, 2H), 8,34 (s, 1H).

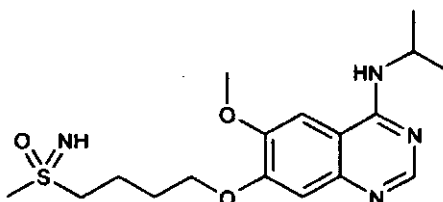
3.1.b) Preparación del producto final

15 Se suspende (RS)-S-(4-[[4-(isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi]butil)-S-metil-N-[(4-nitrofenil)sulfonyl]sulfimida (268 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (0,6 ml) y etanol (8 ml), se trata con carbonato de potasio (156 g, 1,13 mmoles) y una disolución de etanol (8 ml) y peróxido de hidrógeno (0,6 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. El lote de la reacción se diluye con agua. Tras eliminar el etanol y el acetonitrilo, la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno y pequeñas cantidades de metanol como solubilizador. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se disuelve en un poco de cloruro de metileno, se trata con éter dietílico, se tritura y se concentra de nuevo. El producto deseado se obtiene con un rendimiento del 88% (267 mg).

20 LC-MS (método: véase el Compuesto 1.16.a.3): R_t = 1,34 min.; MS (ESI pos.): m/z = 552 (M+H⁺).

Ejemplo 3.2

(RS)-S-(4-[[4-(isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi]butil)-S-metilsulfoximida

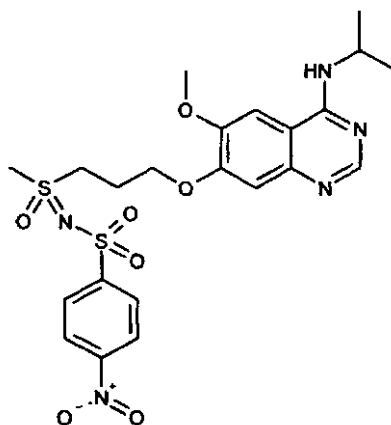


25 Se disuelve (RS)-S-(4-[[4-(isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi]butil)-S-metil-N-[(4-nitrofenil)sulfonyl]sulfoximida (267 mg, 0,48 mmoles) en acetonitrilo (7 ml), se trata con carbonato de cesio (266 mg, 0,82 mmoles) y tiofenol (86 mg, 0,77 mmoles), y se agita a la temperatura ambiente durante 20 horas. El lote de la reacción se diluye con agua y cloruro de metileno. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. El producto deseado se obtiene tras la eliminación del disolvente y la HPLC preparativa, con un rendimiento del 51% (126 mg).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,27 (d, 6H), 1,83-1,95 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 3,12-3,18 (m, 2H), 3,61 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,10-4,15 (m, 2H), 4,49 (dsept, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,31 (s, 1H).

Ejemplo 3.3

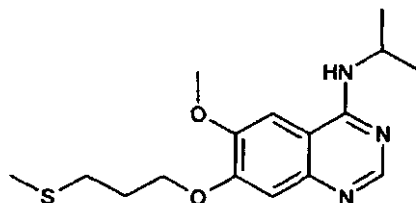
(RS)-S-(4-[[4-(isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi]propil)-S-metil-N-[(4-nitrofenil)sulfonyl]sulfoximida



3.3.a) Preparación de los intermedios

Compuesto 3.3.a.1

Isopropil-[6-metoxi-7-(4-metilsulfanilpropoxi)quinazolin-4-il]amina



5

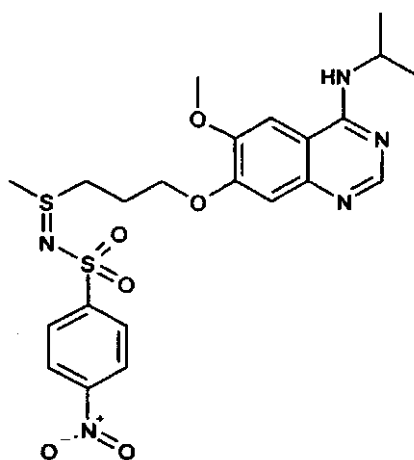
Se disuelve 4-(isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-ol (400 mg, 1,72 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) en una atmósfera de argón, se trata con trifenilfosfina (675 mg, 2,57 mmoles), ácido azodicarboxílico dipiperiduro (649 mg, 2,57 mmoles) y 3-(metiltio)propan-1-ol (219 mg, 2,06 mmoles), y se agita a la temperatura ambiente durante 20 horas. El lote se diluye con cloruro de metileno y agua, y la fase orgánica se separa y se concentra. El producto deseado se obtiene tras HPLC preparativa, con un rendimiento del 35% (190 mg).

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,27 (d, 6H), 2,04 (tt, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,17 (t, 2H), 4,49 (dsept, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).

Compuesto 3.3.a.2

(RS)-S-(4-[[4-(Isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi]propil)-S-metil-N-[(4-nitrofenil)sulfonil]sulfimida



15

Se disuelve isopropil-[6-metoxi-7-(4-metilsulfanilpropoxi)quinazolin-4-il]amina (95 mg, 0,296 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) en una atmósfera de argón, se trata con yodosilbenceno (104 mg, 0,47 mmoles), 4-nitrobenenosulfonamida (90 mg, 0,44 mmoles) y acetilacetato de hierro(III) (5,2 mg, 0,015 mmoles), y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto deseado se obtiene tras eliminar el disolvente y la purificación cromatográfica (gel de sílice, acetato de etilo después diclorometano/metanol: 10/1), con un rendimiento del 31% (48 mg).

20

LC-MS (Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Series 1100; columna: Fenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm. eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico de concentración al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico de concentración al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A 2 min. 65% de A → 4,5 min. 5% de A → 6 min. 5% de A; caudal: 2 ml/min.; horno: 40°C; detección UV: 208-400 nm); $R_t = 1,99$ min.; MS (ESI pos.): $m/z = 522$ ($M+H^+$).

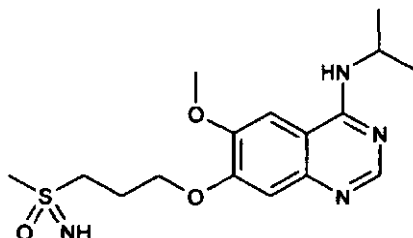
3.3.b) Preparación del producto final

Se disuelven (RS)-S-(4-[[4-(isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi]propil)-S-metil-N-[(4-nitrofenil)sulfonyl]-sulfimida (45 mg, 0,086 mmoles) y carbonato de potasio (25 mg, 0,18 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 ml), y se trata a 0°C con ácido meta-cloroperbenzoico (26 mg, 0,104 mmoles). Después de 2 horas a la temperatura ambiente, el lote se añade a agua, se extrae con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. El producto deseado se obtiene tras eliminar el disolvente y la purificación posterior (gel de sílice, diclorometano/metanol: 100/3), con un rendimiento del 47% (22 mg).

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,27 (d, 6H), 2,24-2,34 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,72-3,90 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 4,45-4,54 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,36 (d, 2H).

Ejemplo 3.4

(RS)-S-(4-[[4-(isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi]propil)-S-metilsulfoximida

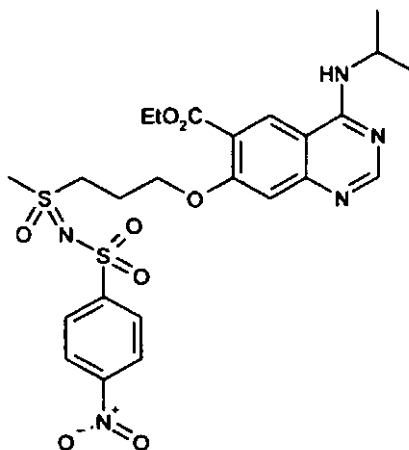


Para eliminar el grupo protector en la sulfoximida, se usa una resina 3-(4-tritilmercapto)-fenilpropionil AM, que se prepara para la reacción en la siguiente etapa (basado en 89 mg, 0,078 mmoles de resina): a) La resina se suspende 1/1 en 2 ml de cloruro de metileno/ácido trifluoroacético, se agita durante 5 minutos, y la disolución se separa. Este proceso se repite cinco veces hasta que la disolución está incolora. La resina se lava en cada caso con cloruro de metileno y tetrahidrofurano. b) La resina se recoge posteriormente en 2 ml de tetrahidrofurano/metanol 9/1 y se trata con etóxido de sodio en metanol (disolución 5,4 M, 29 μ l), y se agita durante 5 minutos. La disolución de la reacción se separa, y la resina se lava con tetrahidrofurano. Se introduce (RS)-S-(4-[[4-(isopropilamino)-6-metoxiquinazolin-7-il]oxi]propil)-S-metil-N-[(4-nitrofenil)sulfonyl]sulfoximida (21 mg, 0,039 mmoles) en etanol (1,5 ml) y se trata con la resina preparada (455 mg, 0,39 mmoles), y se agita toda la noche. La resina se separa por filtración y se lava con tetrahidrofurano. El producto deseado se obtiene tras eliminar los disolventes y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 5/1), con un rendimiento del 42% (5,8 mg).

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,27 (d, 6H), 2,18-2,27 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,21 (t, 2H), 3,79 (br s, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 4,49 (dsept, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).

Ejemplo 3.5

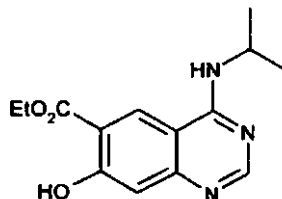
4-(Isopropilamino)-7-[(RS)-3-{S-metil-N-[(4-nitrofenil)sulfonyl]-sulfonimidoil}propoxi]quinazolin-6-carboxilato de etilo



3.5.a) Preparación de los intermedios

Compuesto 3.5.a.1

7-Hidroxi-4-(isopropilamino)quinazolin-6-carboxilato de etilo

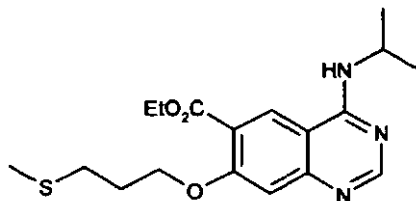


5 Según GWP 5, se hace reaccionar 5-ciano-4-((E/Z)-[(dimetilamino)metileno]amino)-2-hidroxibenzoato de etilo (1,9 g, 7,27 mmoles) con isopropilamina (516 mg, 8,73 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) y ácido acético (5 ml). Tras enfriar, el lote se diluye con agua, se hace alcalino con una disolución concentrada de hidróxido de sodio, y se extrae con acetato de etilo y metanol como solubilizador. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se tritura un número de veces con cloruro de metileno y se emplea en la siguiente reacción sin purificación adicional. El producto deseado se obtiene con un rendimiento del 66% (1,6 g).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,26 (d, 6H), 1,39 (t, 3H), 1,91 (s, 3H), 4,43 (q, 2H), 4,52 (dsept, 1H), 7,01 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,82 (br s, 1H), 11,97 (br s, 1H).

Compuesto 3.5.a.2

4-(Isopropilamino)-7-[3-(metilsulfanil)propoxi]quinazolin-6-carboxilato de etilo

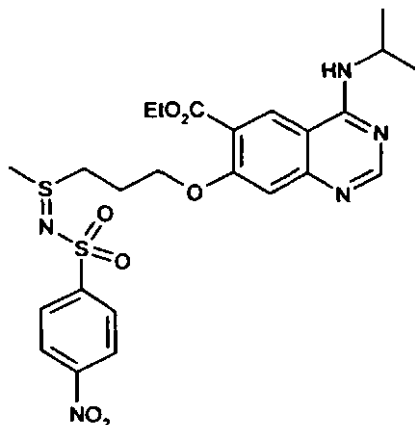


15 Se introduce hidruro de sodio (60%, 251 mg, 6,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (13 ml), se trata en porciones con 7-hidroxi-4-(isopropilamino)quinazolin-6-carboxilato de etilo (1 g, 2,98 mmoles), y se agita posteriormente a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de añadir una disolución de 3-(metiltio)-1-(tosiloxi)propano (777 mg, 2,98 mmoles) en N,N-dimetilformamida (8 ml), la mezcla se agita a 80°C durante una hora. Tras enfriar, el lote se trata con agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. El producto deseado se obtiene tras eliminar los disolventes y la HPLC preparativa, con un rendimiento del 48% (548 mg).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,25 (d, 6H), 1,34 (t, 3H), 2,02 (quint, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,33 (q, 2H), 4,50 (dsept, 1H), 7,13 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).

Compuesto 3.5.a.3

4-(Isopropilamino)-7-[(RS)-3-{S-metil-N-[(4-nitrofenil)sulfonyl]-sulfanimidoil}propoxi]quinazolin-6-carboxilato de etilo



Se disuelve 4-(isopropilamino)-7-[3-(metilsulfanil)propoxi]quinazolin-6-carboxilato de etilo (237 mg, 0,65 mmoles) en acetonitrilo (6 ml) en una atmósfera de argón, se trata con (N-(p-nitrosulfonilfenil)imino)fenilyodinano (396 mg, 0,98 mmoles) y acetilacetato de hierro(III) (12 mg, 0,033 mmoles), y se agita a la temperatura ambiente durante 20 horas. El producto deseado se obtiene tras la eliminación del disolvente y la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol: 25/1), con un rendimiento del 91% (347 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,26 (d, 6H), 1,33 (t, 3H), 1,93-2,14 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 3,15-3,28 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,32 (q, 2H), 4,50 (dsept, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,28 (d, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).

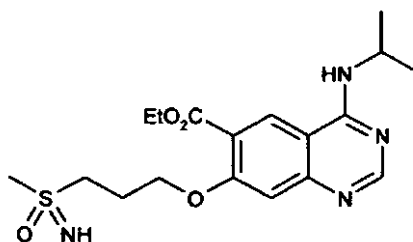
3.5.b) Preparación del producto final

Se suspende 4-(isopropilamino)-7-[(RS)-3-{S-metil-N-[(4-nitrofenil)sulfonil]-sulfonimidoil}propoxi]quinazolin-6-carboxilato de etilo (340 mg, 0,6 mmoles) en acetonitrilo (0,7 ml) y etanol (10 ml), se trata con carbonato de potasio (188 g, 1,36 mmoles) y una disolución de etanol (8 ml) y peróxido de hidrógeno (0,66 ml), y se agita a la temperatura ambiente durante 20 horas. El lote de la reacción se diluye con agua. Tras eliminar el etanol y el acetonitrilo, la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, el residuo se disuelve en un poco de cloruro de metileno, se trata con éter dietílico, se tritura y se concentra de nuevo. El producto deseado se obtiene con un rendimiento del 72% (271 mg).

LC-MS (aparato tipo MS: Waters ZQ; aparato tipo HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Fenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico de concentración al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico de concentración al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A 2 min. 65% de A 4,5 min. 5% de A → 6 min. 5% de A; caudal: 2 ml/min.; horno: 40°C; detección UV: 210 nm): R_t = 2,58 min.; MS (ESI pos.): m/z = 580 (M+H⁺).

Ejemplo 3.6

4-(Isopropilamino)-7-[(RS)-3-(S-metilsulfonimidoil)propoxi]-quinazolin-6-carboxilato de etilo

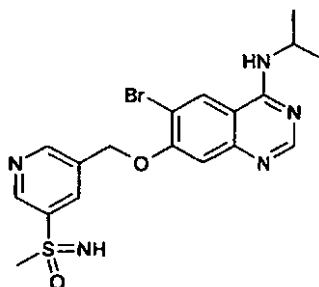


Se disuelve 4-(isopropilamino)-7-[(RS)-3-{S-metil-N-[(4-nitrofenil)sulfonil]-sulfonimidoil}propoxi]quinazolin-6-carboxilato de etilo (270 mg, 0,47 mmoles) en acetonitrilo (7 ml), se trata con carbonato de cesio (276 mg, 0,85 mmoles) y tiofenol (90 mg, 0,82 mmoles), y se agita a la temperatura ambiente durante 20 horas. El lote de la reacción se diluye con agua y cloruro de metileno. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. El producto deseado se obtiene tras eliminación del disolvente, la HPLC preparativa y la trituración repetida posterior del residuo, con un rendimiento del 45% (83 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,25 (d, 6H), 1,35 (t, 3H), 2,17-2,25 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,75 (s, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,35 (q, 2H), 4,50 (dsept, 1H), 7,14 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).

Ejemplo 3.7

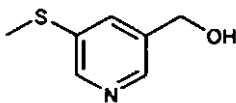
(RS)-S-[5-[[6-Bromo-4-(isopropilamino)quinazolin-7-il]oxi]metil]piridin-3-il]-S-metilsulfoximida



3.7.a) Preparación de los intermedios

Compuesto 3.7.a.1)

5-(Metilsulfanil)piridina-3-metanol



5

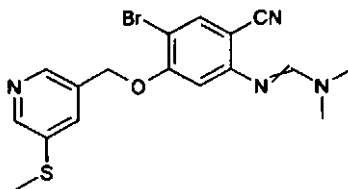
Se disuelve 5-metilsulfanilnicotinato de metilo (916 mg, 5 mmoles) en 150 ml de éter dietílico, se mezcla a 0°C con hidruro de litio y aluminio (660 mg, 18 mmoles), y se agita posteriormente a la temperatura ambiente durante 90 minutos. La reacción se interrumpe añadiendo una disolución al 10% de cloruro de amonio a 0°C. El lote se diluye con agua, y la fase acuosa se extrae con éter. El secado de la fase orgánica sobre sulfato de sodio, la concentración del disolvente y la purificación cromatográfica adicional del residuo (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo: 50 → 100% de acetato de etilo) dan el producto deseado con un rendimiento del 7% (50 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 2,53 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 5,36 (br, 1H), 7,63 (t, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,35 (d, 1H).

10

Compuesto 3.7.a.2)

N'-(4-Bromo-2-ciano-5-[[5-(metilsulfanil)piridin-3-il]metoxi]fenil)-N,N-dimetilformimidamida



15

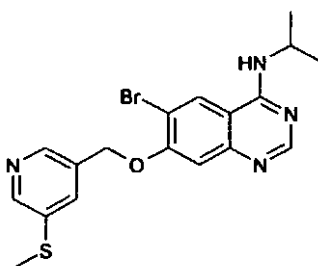
Se disuelve (E/Z)-N'-(4-bromo-2-ciano-5-hidroxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (242 mg, 0,9 mmoles) en 30 ml de tetrahidrofurano, se mezcla con 5-(metil-sulfanil)piridina-3-metanol (280 mg, 1,8 mmoles), trifetilfosfina (1,42 g, 5,41 mmoles) y DEAD (943 mg, 5,41 mmoles), y se agita a RT durante 4 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con disolución saturada de bicarbonato de sodio. El secado de la fase orgánica sobre sulfato de sodio, la concentración del disolvente y la purificación cromatográfica adicional del residuo (gel de sílice, n-hexano, seguido de acetato de etilo) dan el producto deseado con un rendimiento del 11% (78 mg).

20

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 2,51 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,44 (d, 1H).

Compuesto 3.7.a.3)

6-Bromo-N-isopropil-7-[[5-(metilsulfanil)piridin-3-il]metoxi]quinazolin-4-amina



25

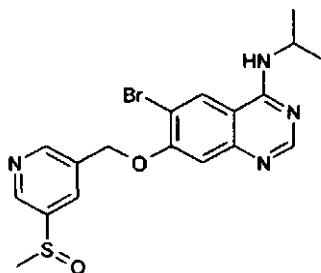
Según GWP 5, la reacción de N'-(4-bromo-2-ciano-5-[[5-(metilsulfanil)piridin-3-il]metoxi]fenil)-N,N-dimetilformimidamida (540 mg, 1,33 mmoles) con isopropilamina (0,14 ml, 1,6 mmoles) y la cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) dan el producto deseado con un rendimiento del 77% (430 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,21 (d, 6H), 2,52 (s, 3H), 4,40-4,45 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,66 (s, 1H).

Compuesto 3.7.a.4)

30

6-Bromo-N-isopropil-7-[[5-(metilsulfanil)piridin-3-il]metoxi]quinazolin-4-amina



Se presenta 6-bromo-N-isopropil-7-[[5-(metilsulfanil)piridin-3-il]metoxi]quinazolin-4-amina (430 mg, 1,03 mmoles) como una carga inicial en 20 ml de cloroformo y se mezcla a 0°C con ácido meta-cloroperbenzoico (260 mg, 1,13 mmoles). El lote se agita posteriormente a 0°C durante 45 minutos. El lote se introduce en una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio. La mezcla se extrae con diclorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se concentra. La cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol: 0 → 30% de metanol) da el producto deseado con un rendimiento del 74% (330 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,21 (d, 6H), 2,84 (s, 3H), 4,39-4,46 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,25 (t, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,85 (d, 1H).

3.7.b) Preparación del producto final

Según GWP 2, se suspende 6-bromo-N-isopropil-7-[[5-(metilsulfanil)piridin-3-il]-metoxi]quinazolin-4-amina (270 mg, 0,62 mmoles) en cloroformo (10 ml) y se mezcla con azida sódica (90 mg, 1,39 mmoles). Se añade gota a gota ácido sulfúrico (0,32 ml, 5,92 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agita posteriormente a 45°C durante 24 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el lote se neutraliza con una disolución acuosa 4N de hidróxido de sodio, se concentra a presión reducida y se separa por evaporación con tolueno en un evaporador giratorio. Tras purificar el residuo por medios de HPLC (columna: XBridge C18 5 μ 150 x 30 mm, eluyente A: H₂O/0,2% de NH₃, eluyente B: metanol, gradiente: 0,0 min. 50% de A → 11 min. 20% de A → 14,98 min. 1% de A, caudal: 50 ml/min., temperatura ambiente, detección: DAD (200-400 nm) TAC; MS-ESI+ (m/z=160-1000 m/z) TIC, R_t: 4,5-5,2 min.), el producto deseado se obtiene con un rendimiento del 21% (57 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1,25 (d, 6H), 3,19 (s, 3H), 4,47 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,96 (br, 1H), 8,44-8,49 (m, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 9,07 (d, 1H).

II. Acciones biológicas de los compuestos según la invención

Liberación de citocinas inducida por TLR en “células mononucleares de sangre periférica” (PBMC) humanas

Principio del ensayo

Las PBMCs aisladas de sangre completa humana son estimuladas usando un ligando de TLR. La determinación de las citocinas se lleva a cabo por medio de kits de ELISA; la determinación de la proliferación/metabolismo celular se lleva a cabo usando Alamar Blue.

Aislamiento de las PBMC:

Para la preparación de las células, se trataron alrededor de 200 ml de sangre con un anticoagulante (por ejemplo, citrato Monovettes). Por tubo Leucosep, se intridujeron 15 ml de Histopaque (temperatura ambiente, RT) y se presionaron hacia abajo a través de la frita empleada mediante centrifugación inicial corta (un minuto a 1000 x g, RT). Se añadieron 20 ml de sangre a los tubos preparados de esta manera, y se centrifugó a 800xg durante 15 minutos (RT). Después de la centrifugación, se produce la siguiente disposición en capas, desde la parte superior a la inferior: plasma - PBMC - Histopaque – disco de filtro - Histopaque - eritrocitos y granulocitos. El plasma sobrenadante se aspiró. Las PBMCs se transfirieron junto con el Histopaque subyacente a un nuevo tubo de 50 ml, añadiéndose siempre los contenidos de dos tubos Leucosep a un tubo de 50 ml. Los tubos de 50 ml se llenaron entonces hasta 50 ml con PBS. Esta suspensión celular se centrifugó a 300xg (RT) durante 10 minutos. El sobrenadante líquido se eliminó, y el pelete celular se resuspendió con un poco de PBS y se llenó subsiguientemente hasta 50 ml con PBS. Esta etapa de lavado se repitió dos veces. El pelete resultante se recogió en un volumen definido de medio (con aditivos). Para el ensayo de las sustancias, se incubaron PBMC durante 18 horas con concentraciones valoradas de las sustancias de ensayo, por ejemplo en presencia o ausencia de los ligandos de TLR. Al día siguiente, los sobrenadantes se investigaron para determinar el contenido de IL-12, TNF-alfa u otras quimiocinas, por medio de ELISA específica. La actividad metabólica de las células tratadas se determina con la ayuda de Alamar Blue.

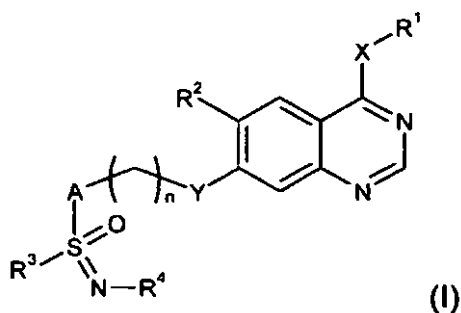
Resultados:

ES 2 385 118 T3

Ejemplo	IC ₅₀ (TNF- α)	IC ₅₀ (IL-12)
1,2	2,1 μ M	4,1 μ M
2,8	4 μ M	15 μ M
2,10	0,2 μ M	0,4 μ M
3,4	10 μ M	15 μ M
3,7	1 μ M	4 μ M

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I)



en la que

- 5 R¹ representa
- (i) un anillo arilo o heteroarilo mono- o polisustituido opcionalmente sustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, -NR⁶-C(O)-R¹¹, -NR⁶-C(O)-OR¹¹, -NR⁶-C(O)-NR⁷R⁸, -NR⁷-SO₂-R¹¹, ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ y/o heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares, o
- 10 (ii) un radical alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆ o alquino de C₂-C₆, opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, -NR⁶-C(O)-R¹¹, -NR⁶-C(O)-OR¹¹, -NR⁶-C(O)-NR⁷R⁸, -NR⁶-SO₂-R¹¹, ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ y/o heterociclilo, o
- 15 (iii) un cicloalquilo de C₃-C₈ o un anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares y opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, -NR⁶-C(O)-R¹¹, -NR⁶-C(O)-OR¹¹, -NR⁶-C(O)-NR⁷R⁸, -NR⁶-SO₂-R¹¹, ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ y/o heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares,
- R² representa
- (i) hidrógeno,
- 20 (ii) hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -CF₃, -OCF₃, -C(O)OR¹¹, -C(O)OH, -C(O)NR⁷R⁸, -C(S)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -NR⁶-C(O)-R¹¹, -NR⁶-C(O)-OR¹¹, -NR⁶-C(O)-NR⁷R⁸, -NR⁶-SO₂-R¹¹, o
- (iii) un radical alquilo de C₁-C₆ o alcoxi de C₁-C₆ opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con halógeno, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃ o -NR⁷R⁸, o
- 25 (iv) un anillo cicloalquilo de C₃-C₈ opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con halógeno, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃, -NR⁷R⁸ y/o alquilo de C₁-C₆,
- R³ representa
- un radical alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆ o alquino de C₂-C₆, un cicloalquilo de C₃-C₇ o un anillo arilo, un anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos, o un anillo heteroarilo monocíclico, en cada caso él mismo opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, ciano, halógeno, -CF₃, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃ y/o alquilo de C₁-C₆,
- 30 R⁴ representa
- hidrógeno, -SO₂R¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(S)OR¹¹, -C(S)NR⁷R⁸ o -R¹¹,
- X, Y independientemente entre sí, representan -O- o el grupo -NR⁵-,
- A representa
- 35 (i) un enlace, o
- (ii) un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, -NR⁶-C(O)-R¹¹, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁶-C(O)-OR¹¹, -NR⁶-C(O)-NR⁷R⁸, -NR⁶-SO₂-R¹¹,

ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈ y/o heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares,

n representa 1-6,

R⁵ representa

- 5 (i) hidrógeno,
- (ii) un radical alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈ o un anillo arilo, un anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos o un anillo heteroarilo, o
- (iii) -C(O)-alquilo de (C₁-C₆), -C(O)-fenilo, o -C(O)-bencilo,

10 estando (ii) y (iii) opcionalmente mono- o polisustituidos idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁹R¹⁰, ciano, halógeno, —CF₃, alcoxi de C₁-C₆ y/o -OCF₃

o, si X representa -NR⁵-, alternativamente

15 X, R¹ y R⁵ forman juntos un anillo de 3 a 8 miembros que opcionalmente, además del átomo de nitrógeno, contiene uno o más heteroátomos adicionales, está opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, -C(O)R¹¹, -SO₂R¹¹, halógeno o el grupo -NR⁸R⁹, opcionalmente contiene 1 a 3 dobles enlaces y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más grupos -C(O)-,

R⁶ representa hidrógeno o un radical alquilo de C₁-C₆,

R⁷ y R⁸ representan, independientemente entre sí,

- (i) hidrógeno y/o
- 20 (ii) un radical alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₈ y/o un anillo arilo, un anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares y/o un anillo heteroarilo,
- están opcionalmente mono- o polisustituidos idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁹R¹⁰, ciano, halógeno, -CF₃, alcoxi de C₁-C₆ y/o -OCF₃, o

25 R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5 a 7 miembros, que opcionalmente, además del átomo de nitrógeno, contiene 1 ó 2 heteroátomos más y que puede estar mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁹R¹⁰, ciano, halógeno, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆ y/o -OCF₃,

R⁹ y R¹⁰ independientemente entre sí, representan hidrógeno o un radical alquilo de C₁-C₆ que está opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo,

30 R¹¹ representa un radical alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆ o alquino de C₂-C₆, un cicloalquilo de C₃-C₈ o un anillo arilo, un anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares o un anillo heteroarilo,

en cada caso, opcionalmente él mismo mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -NR⁷R⁸, alquilo de C₁-C₆, -CF₃, alcoxi de C₁-C₆ y/o -OCF₃,

y sus sales, diastereómeros y enantiómeros.

2. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los que

35 R¹ representa

(i) un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -NR⁶-C(O)R¹¹, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, o

(ii) un radical alquilo de C₁-C₆ opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -NR⁶-C(O)R¹¹, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, o

40 (iii) un anillo cicloalquilo de C₃-C₈ o heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares y opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆,

R² representa hidrógeno, halógeno, ciano, -C(O)OR¹¹, -C(O)OH, -C(O)NR⁷R⁸ o un radical alquilo de C₁-C₆ o alcoxi de C₁-C₆ opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con halógeno, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, -CF₃, -OCF₃ o -NR⁷R⁸,

45

- R³ representa un radical alquilo de C₁-C₆ o un anillo cicloalquilo de C₃-C₇, opcionalmente él mismo mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, ciano, halógeno, -CF₃, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃ y/o alquilo de C₁-C₆,
- R⁴ representa hidrógeno, -SO₂R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR⁷R⁸,
- 5 X representa el grupo -NR⁵-,
- Y representa -O- o el grupo NR⁵,
- A representa
- (i) un enlace o
- (ii) un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, ciano, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, -OCF₃, -CF₃, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ y/o heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares,
- 10 n representa 1-5,
- R⁵ representa hidrógeno, un radical alquilo de C₁-C₆, un anillo cicloalquilo de C₃-C₈ o -C(O)-alquilo de (C₁-C₆), en cada caso están opcionalmente mono- o polisustituidos idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁹R¹⁰, ciano, halógeno, -CF₃, alcoxi de C₁-C₆ y/o -OCF₃,
- 15 R⁷ y R⁸ independientemente entre sí, representan
- (i) hidrógeno y/o
- (ii) un radical alquilo de C₁-C₆, un anillo cicloalquilo de C₃-C₈ y/o arilo, un anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares y/o un anillo heteroarilo,
- 20 están opcionalmente mono- o polisustituidos idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁹R¹⁰, ciano, halógeno, -CF₃, alcoxi de C₁-C₆ y/o -OCF₃,
- R¹¹ representa un anillo alquilo de C₁-C₃, cicloalquilo de C₃-C₈ o arilo, un anillo heterociclilo que tiene 3 a 8 átomos anulares o un anillo heteroarilo, en cada caso opcionalmente él mismo mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -NR⁷R⁸, alquilo de C₁-C₆, -CF₃, alcoxi de C₁-C₆ y/o -OCF₃,
- 25

y sus sales, diastereómeros y enantiómeros.

3. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 ó 2, en los que

- R¹ representa
- (i) un anillo fenilo o heteroarilo monocíclico opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁶-C(O)-R¹¹, ciano, alquilo de C₁-C₆, o
- (ii) un radical alquilo de C₁-C₆ opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, -NR⁷R⁸, alcoxi de C₁-C₆ y/o cicloalquilo de C₃-C₆, o
- (iii) un anillo cicloalquilo de C₃-C₈.

y sus sales, diastereómeros y enantiómeros.

35 4. Compuestos de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, en los que

R² representa hidrógeno, halógeno, ciano, -C(O)OR¹¹, -C(O)OH o un radical alcoxi de C₁-C₆,

y sus sales, diastereómeros y enantiómeros.

5. Compuestos de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4, en los que

R³ representa un radical alquilo de C₁-C₃

40 y sus sales, diastereómeros y enantiómeros.

6. Compuestos de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5, en los que

R⁴ representa hidrógeno, -SO₂R¹¹ o -C(O)OR¹¹,

y sus sales, diastereómeros y enantiómeros.

7. Compuestos de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R^4 representa hidrógeno,

y sus sales, diastereómeros y enantiómeros.

5 8. Compuestos de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, en los que A representa un enlace o un anillo fenilo o heteroarilo monocíclico,

y sus sales, diastereómeros y enantiómeros.

9. Compuestos de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 8, en los que X representa -NH-,

10 y sus sales, diastereómeros y enantiómeros.

10. Compuestos de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 9, en los que Y representa -O- o -NH-,

y sus sales, diastereómeros y enantiómeros.

11. Compuestos de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 10, en los que R^7 y R^8 independientemente entre sí, representan un radical alquilo de C_1-C_6 ,

15 y sus sales, diastereómeros y enantiómeros.

12. Compuestos de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 11, en los que n representa 1-4,

y sus sales, diastereómeros y enantiómeros.

20 13. Compuestos según la reivindicación 1 de fórmula general (I), en los que

R^1 representa

(i) un anillo fenilo o heteroarilo monocíclico opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, $-NR^6-C(O)-R^{11}$, ciano, alquilo de C_1-C_6 , o

25 (ii) un radical alquilo de C_1-C_6 opcionalmente mono- o polisustituido idéntica o diferentemente con hidroxilo, $-NR^7R^8$, alcoxi de C_1-C_6 y/o cicloalquilo de C_3-C_6 , o

(iii) un anillo cicloalquilo de C_3-C_8 .

R^2 representa hidrógeno, halógeno, ciano, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)OH$, o un radical alcoxi de C_1-C_6 ,

R^3 representa un radical alquilo de C_1-C_6 ,

R^4 representa hidrógeno, $-SO_2R^{11}$ o $-C(O)OR^{11}$,

30 X representa -NH-,

Y representa -O-, o -NH-,

A representa un enlace o un anillo fenilo o heteroarilo monocíclico,

n representa 1-4,

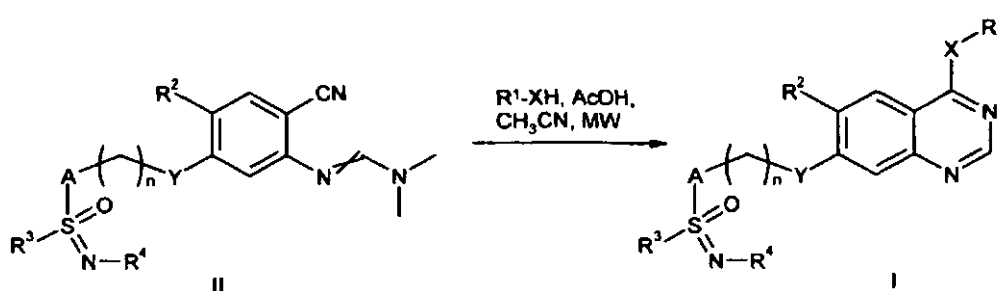
R^6 representa hidrógeno,

35 R^7 y R^8 representan un radical alquilo de C_1-C_6 ,

R^{11} representa un radical alquilo de C_1-C_6 o un anillo fenilo, en cada caso opcionalmente él mismo sustituido con nitro,

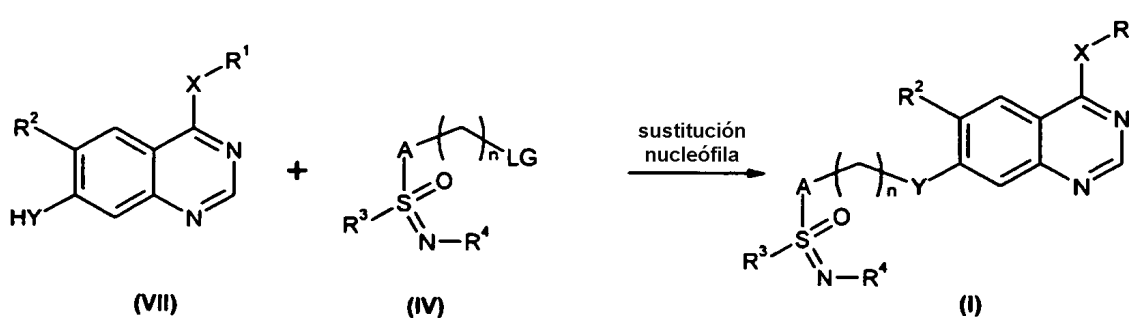
y sus sales, diastereómeros y enantiómeros.

14. Procedimiento para la preparación de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende la etapa que



5 hace reaccionar intermedios según la fórmula (II) con compuestos $\text{R}^1\text{-XH}$, en los que R^1 , R^2 , R^3 y X , Y , A y n tienen los significados indicados en la fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 13, y R^4 no es igual a hidrógeno.

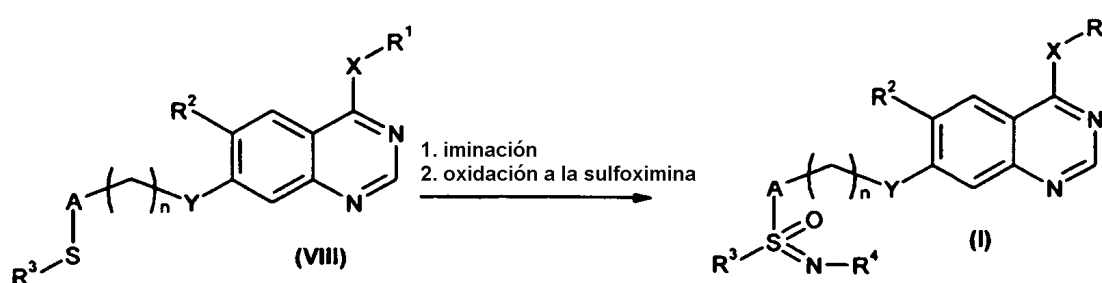
15. Procedimiento para la preparación de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende la etapa que



10 hace reaccionar quinazolinonas de la fórmula (VII) con los intermedios de la fórmula (IV), en los que R^1 , R^2 , R^3 y X , Y , A y n tienen los significados indicados en la fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 13, y R^4 no es igual a hidrógeno.

16. Procedimiento para la preparación de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende las etapas

- a) iminar intermedios de la fórmula (VIII) en el centro de azufre y subsiguientemente
- 15 b) oxidar a la sulfoximina



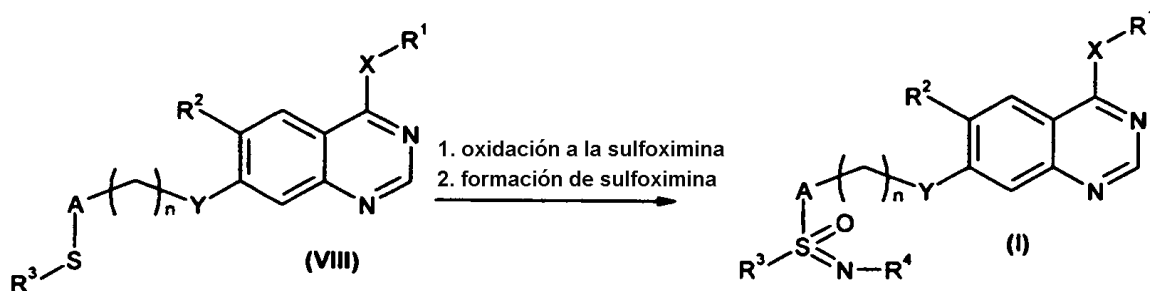
en la que R^1 , R^2 , R^3 y X , Y , A y n tienen los significados indicados en la fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 13, y R^4 no es igual a hidrógeno.

17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 14 a 16, para la preparación de compuestos con R^4 igual a hidrógeno, caracterizado por la eliminación subsiguiente de R^4 no igual a hidrógeno.

18. Procedimiento de preparación de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende las etapas

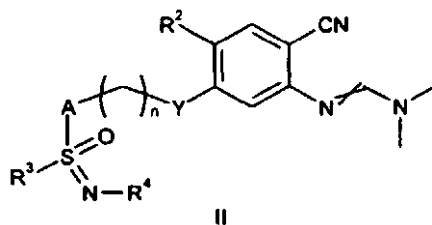
- a) oxidar intermedios de la fórmula (VIII) al sulfóxido correspondiente y subsiguientemente

b) formar la sulfoximina



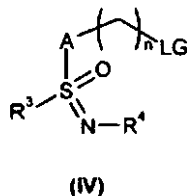
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X, Y, A y n tienen los significados indicados en la fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 13.

5 19. Intermedios de la fórmula (II):



en la que R^2 , R^3 e Y, A y n tienen los significados indicados en la fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 13, y R^4 no es igual a hidrógeno.

20. Intermedios de la fórmula (IV):



10

en la que R^4 no es igual a hidrógeno, R^3 , A y n tienen los significados indicados en la fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 13, y LG es halógeno o un grupo mesilato, tosilato o triflato.

21. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 13 para uso como medicamentos.

15

22. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 13 para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que implican procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos.

23. Formulación farmacéutica que comprende un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 13.