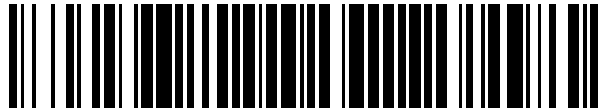


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 427**

51 Int. Cl.:

A61K 31/51 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

C07D 403/00 (2006.01)

C07D 239/82 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2004 E 04780990 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 1660090**

54 Título: **Análogos de quinazolina como inhibidores de los receptores de la tirosina-quinasa**

30 Prioridad:

14.08.2003 US 642440

10.03.2004 US 551718 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.04.2013

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)
3200 WALNUT STREET
BOULDER, CO 80301, US**

72 Inventor/es:

**WALLACE, ELI;
TOPALOV, GEORGE;
LYSSIKATOS, JOSEPH;
BUCKMELTER, ALEXANDRE y
ZHAO, QIAN**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 399 427 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

Análogos de quinazolina como inhibidores de los receptores de la tirosina-quinasa

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de los receptores de la tirosina-quinasa de tipo I y quinasas relacionadas, a composiciones farmacéuticas que contienen estos inhibidores y a métodos para su preparación. Los inhibidores son útiles para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer e inflamación, en mamíferos y especialmente en humanos.

Descripción del estado actual de la técnica

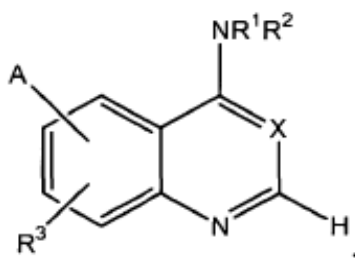
- 10 La familia de los receptores de la tirosina-quinasa de tipo I consiste en cuatro receptores estrechamente relacionados: EGFR (ErbB1 o HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER) y ErbB4 (HER4) (revisados en Riese y Stem, Bioessays (1998) 20: 41-48, Olayioye y col., EMBO Journal (2000) 19: 3159-3167 y Schlessinger, Cell (2002) 110: 669-672). Se trata de receptores de glicoproteína transmembrana de paso único que contienen una región de unión de ligando extracelular y el dominio de señales intracelular. Además, todos los receptores contienen un dominio tirosina-quinasa activo
- 15 intracelular, excepto ErbB3, cuyo dominio de quinasa no tiene actividad enzimática. Cuando se activan, estos receptores transmiten señales extracelulares a través del citosol al núcleo. El proceso de activación se inicia por la unión del ligando al dominio extracelular del receptor debido a una o más hormonas diferentes. Tras la unión al ligando, se induce una homo- o heterodimerización, que resulta en la activación de los dominios de tirosina-quinasa y la fosforilación de tirosinas en los dominios de señales intracelulares. Dado que no se ha descrito ningún ligando conocido para ErbB2 y
- 20 que el ErbB3 carece de dominio de quinasa activo, estos receptores deben ser heterodímeros para provocar una respuesta. Después, las fosfotirosinas reclutan los cofactores necesarios para iniciar diversas cascadas de señales diferentes, incluyendo las vías ras/raf/MEK/MAPK y PI3K/AKT. La señal concreta provocada dependerá de qué ligandos estén presentes, dado que los dominios de señales intracelulares se diferencian en cuanto a las vías que son activadas. Estas vías de señales conducen tanto a la proliferación como a la supervivencia celular por inhibición de la apoptosis.
- 25 Diversos investigadores han demostrado el papel del EGFR y el ErbB2 en el desarrollo del cáncer (revisado en Salomon y col., Crit. Rev. Oncol. Hematol. (1995) 19: 183-232, Klapper y col., Adv. Cancer Res. (2000) 77, 25-79 e Hynes y Stem, Biochim. Biophys. Acta (1994) 1198: 165-184). Los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello y de pulmón expresan niveles altos de EGFR. También se ha encontrado EGFR constitutivamente activo en gliomas, cáncer de mama y cáncer de pulmón. Aproximadamente en un 30% de todos los cánceres de mama se produce una
- 30 sobreexpresión de ErbB2. También está implicado en otros cánceres humanos, incluyendo cáncer de colon, de ovario, vejiga, estómago, esófago, pulmón, útero y próstata. También se ha establecido una correlación entre la sobreexpresión de ErbB2 y un mal pronóstico en el cáncer humano, incluyendo metástasis, y recaída temprana.

- 35 La familia de los receptores de la tirosina-quinasa de tipo I constituyen un área activa de la investigación contra el cáncer (revisado en Mendelsohn y Baselga, Oncogene (2000) 19: 6550-6565 y Normanno y col., Endocrine-Related Cancer (2003) 10: 1-21). Varios inhibidores de las vías de señales de EGFR y de ErbB2 han demostrado eficacia clínica en el tratamiento del cáncer. La herceptina, una versión humanizada de un anticuerpo monoclonal anti-ErbB2, fue aprobada para su uso contra el cáncer de mama en Estados Unidos en 1998. Los medicamentos Iressa y Tarceva son inhibidores de moléculas pequeñas de EGFR a la espera de autorización de comercialización. Además, otros anticuerpos y moléculas pequeñas dirigidos a la interrupción de las vías de señales de los receptores de tirosina-
- 40 quinasa de tipo I están en desarrollo clínico y preclínico. Por ejemplo, el IMC-225, un anticuerpo humanizado contra el dominio extracelular de EGFR, ha demostrado ser eficaz y probablemente será aprobado.

El documento WO 97/30034 describe derivados de quinazolina, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y el uso de sus propiedades inhibitorias de los receptores tirosina-quinasa en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer.

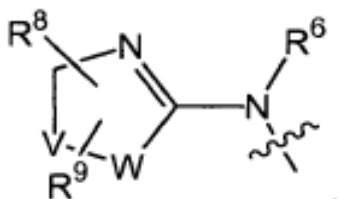
SUMARIO DE LA INVENCION

- 45 La presente invención proporciona compuestos que inhiben los receptores de la tirosina-quinasa de tipo I, métodos para producir estos compuestos y composiciones farmacéuticas que los contienen. Los compuestos de este tipo, denominados en general análogos de quinazolina, son útiles como agentes terapéuticos en enfermedades que se pueden tratar mediante la inhibición de los receptores de la tirosina-quinasa de tipo I. También pueden actuar como
- 50 inhibidores de serina, treonina e inhibidores de quinasas de especificidad doble. En general, la invención se refiere a un compuesto que incluye enantiómeros resueltos, diastereoisómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde dicho compuesto comprende la fórmula I:

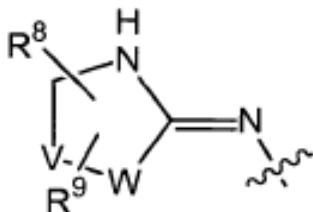


donde

- A está unido al menos a uno de los carbonos en las posiciones 5, 6, 7 u 8 del anillo bicíclico y donde el anillo bicíclico está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos R³ independientes;
- 5 X es N o C-CN;
- A es Z;
- R¹ es una fracción arilo o heteroarilo sustituida o no sustituida, monocíclica o bicíclica;
- R² es H;
- R³ es hidrógeno u -OR⁶;
- 10 Z es



en la que cuando R⁶ = H, Z incluye



además * y donde Z incluye uno o más grupos R⁸ o R⁹, pudiendo dichos grupos R⁸ y R⁹ estar unidos al mismo átomo o a átomos diferentes; siendo W = O y V = CR⁸R⁹;

- 15 R⁶, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre el grupo consistente en hidrógeno, trifluorometilo, alquilo(C₁-C₁₀), (CH₂)₀-₄-cicloalquilo(C₃-C₁₀), arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilo parcialmente insaturado y heterocicloalquilo, opcionalmente estando dicho alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo parcialmente insaturado o heterocicloalquilo sustituido con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de entre el grupo consistente en oxo, halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), alqueno(C₂-C₁₀), alquino(C₂-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₀), cicloalquilalquilo(C₃-C₁₀), ciano, nitro,
- 20 OR⁶, NR⁶R⁸, SR⁶, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilo parcialmente insaturado y heterocicloalquilo;

- o R⁶ y R⁸, junto con los átomos a los que están unidos, se pueden unir independientemente para completar un anillo cicloalquilo de 3 a 10 miembros o un anillo heterocicloalquilo que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo consistente en O, S, SO, SO₂ y NR⁶, opcionalmente estando sustituido cada carbono del anillo con uno a tres grupos seleccionados independientemente de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), alqueno(C₂-C₁₀), alquino(C₂-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₀), cicloalquilalquilo(C₃-C₁₀), ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR⁸, NR⁸R⁸, SR⁶, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilo parcialmente insaturado y heterocicloalquilo, siempre que dicho anillo no contenga dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes;
- 25
- 30

- o R⁸ y R⁹, junto con los átomos a los que están unidos, se pueden unir independientemente para completar un anillo cicloalquilo de 3 a 10 miembros o un anillo heterocicloalquilo que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo consistente en O, S, SO, SO₂ y NR⁶, opcionalmente estando sustituido cada carbono del anillo con uno a tres grupos seleccionados independientemente de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), alquenilo(C₂-C₁₀), alquinilo(C₂-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₀), cicloalquilalquilo(C₃-C₁₀), ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilo parcialmente insaturado y heterocicloalquilo, siempre que dicho anillo no contenga dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes;
- 5 y donde
- el término “alquilo”, tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono, pudiendo el grupo alquilo estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes;
- 15 el término “alquilenilo” significa un grupo hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado de uno a doce átomos de carbono;
- el término “alquenilo” se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un enlace doble, pudiendo el grupo alquenilo estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos, incluyendo grupos de orientaciones “cis” y “trans” o alternativamente orientaciones “E” y “Z”;
- 20 el término “alquenileno” se refiere a un grupo hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a doce carbonos que contiene al menos un enlace doble, pudiendo el grupo alquenileno estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;
- 25 el término “alquinilo” se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un enlace triple, pudiendo el grupo alquinilo estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;
- el término “alquinileno” se refiere a un grupo hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a doce carbonos que contiene al menos un enlace triple, pudiendo el grupo alquinileno estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;
- 30 el término “alilo” se refiere a un grupo de fórmula RC=CHCHR donde R es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o cualquier sustituyente tal como los definidos aquí, pudiendo el alilo estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;
- 35 el término “cicloalquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado de tres a doce átomos de carbono, pudiendo el cicloalquilo estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos, y que adicionalmente incluye estructuras cicloalquilo bicíclicas o tricíclicas, donde las estructuras bicíclicas y tricíclicas pueden incluir un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado fusionado con un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo arilo o heteroarilo;
- 40 el término “heteroalquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono donde al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, pudiendo el grupo consistir en un grupo de carbonos o con heteroátomos, y opcionalmente está sustituido de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos, el término “heteroalquilo” incluye grupos alcoxi y heteroalcoxi;
- 45 el término “heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos de anillo donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el resto de los átomos del anillo iguales a C y pudiendo uno o más átomos del anillo estar sustituidos opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos más abajo, y donde el grupo puede ser un grupo de carbono o con heteroátomos, incluyendo aquellos donde los grupos heterocíclicos están fusionados con anillos aromáticos o heteroaromáticos;
- 50 el término “heteroalquenilo” se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de tres a doce átomos de carbono que contiene al menos un enlace doble y donde al menos uno de los átomos de carbono de ha sustituido por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, pudiendo el grupo ser un grupo de carbono o de heteroátomos y que opcionalmente está sustituido de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos, incluyendo grupos con orientaciones “cis” y “trans” o alternativamente “E” y “Z”;
- el término “heteroalquinilo” se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de tres a doce átomos de carbono que contiene al menos un enlace triple y donde al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido por un

heteroátomo seleccionado entre N, O o S, pudiendo el grupo ser un grupo de carbono o de heteroátomos, que opcionalmente está sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;

5 el término "heteroalilo" se refiere a grupos de fórmula $RC=CHCHR$ donde R es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o cualquier sustituyente tal como se define aquí, donde al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, y pudiendo consistir el grupo en un grupo de carbono o heteroátomos, pudiendo estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos;

10 el término "arilo" significa un grupo monocíclico de hidrocarburo aromático monovalente de 6 a 10 átomos de anillo o un hidrocarburo aromático policíclico, opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;

el término "heteroarilo" significa un grupo aromático monocíclico monovalente de 5 a 10 átomos de anillo o un radical aromático policíclico que contiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O o S, siendo los demás átomos del anillo C, opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;

15 el término "halo" representa flúor, cloro, bromo o yodo, y el término "halógeno" se refiere a un sustituyente de flúor, cloro, bromo o yodo;

20 y cuando un grupo está sustituido con un sustituyente, el sustituyente se selecciona de entre halo, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, G_n -cicloalquilo, G_n -heterocicloalquilo, G_n-OR^1 , G_n-NO_2 , G_n-CN , $G_n-CO_2R^1$, $G_n-(C=O)R^1$, $G_n-O(C=O)R^1$, G_n-O -alquilo, G_n-OAr , G_n-SH , G_n-SR^1 , G_n-SOR^1 , $G_n-SO_2R^1$, G_n-S-Ar , G_n-SOAr , G_n-SO_2Ar , arilo, heteroarilo, G_n-Ar , $G_n-(C=O)NR^2R^3$, $G_n-NR^2R^3$, $G_n-NR^1(C=O)R^1$, $G_n-SO_2NR^2R^3$, PO_3H_2 , y SO_3H_2 , siendo G igual a alquilenilo de 1 a 4 carbonos o alquenilenilo o alquinilenilo en cada caso de 2 a 4 carbonos, pudiendo dicho alquilenilo, alquenilenilo o alquinilenilo estar sustituido o no sustituido; n es cero o 1; R^1 , R^2 y R^3 son, independientemente, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, G_n -cicloalquilo o G_n -heterocicloalquilo; y Ar es arilo o heteroarilo, pudiendo dichos alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, G_n -cicloalquilo, G_n -heterocicloalquilo, Ar, R^1 , R^2 y R^3 estar además sustituidos o no sustituidos.

La invención también se refiere a profármacos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos y sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula general I. También se describen métodos para preparar los compuestos de fórmula I.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos que inhiben la actividad de los receptores de la tirosina-quinasa de tipo I tales como EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, VEGFR2, Flt3 y FGFR, incluyendo los compuestos de fórmula I.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar enfermedades o afecciones médicas donde intervienen receptores de la tirosina-quinasa de tipo I, método que consiste en administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco disociable *in vivo* del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para inhibir la producción de los receptores quinasa de tipo I que consiste en administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco disociable *in vivo* del mismo.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para proporcionar un efecto inhibidor de los receptores quinasa de tipo I que consiste en administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco disociable *in vivo* del mismo.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar o prevenir una afección donde interviene un receptor quinasa de tipo I, método que consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto para tratar o prevenir dicha afección en la que interviene un receptor quinasa de tipo I o una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto, a un ser humano o animal que lo necesite, consistiendo dicho compuesto en un compuesto de fórmula I o en una sal farmacéuticamente aceptable o en un profármaco disociable *in vivo* del mismo. Las afecciones en las que intervienen los receptores quinasa de tipo I incluyen trastornos hiperproliferativos tales como cáncer de cabeza y cuello, pulmón, mama, colon, ovario, vejiga, estómago, riñón, piel, páncreas, leucemias, linfomas, esófago, útero o próstata, entre otros tipos de trastornos hiperproliferativos.

Los compuestos de fórmula I se pueden utilizar ventajosamente en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos.

55 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un agente seleccionado de entre los compuestos de fórmula I o un profármaco farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otras ventajas adicionales y características nuevas de esta invención se exponen en parte en la siguiente descripción y en parte serán evidentes para los expertos en la técnica después de examinar la siguiente especificación, o pueden ser aprendidas mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención se pueden llevar a cabo y alcanzar con los instrumentos, combinaciones, composiciones y métodos particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las figuras adjuntas, que están incorporados aquí y forman parte de la especificación, ilustran realizaciones no limitativas de la invención y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la misma. En las figuras:

Figura 1: esquema de reacción para la preparación de imino-amidinas.

Figura 2: otro esquema de reacción para la preparación de imino-amidinas.

10 Figura 3: otro esquema de reacción para la preparación de imino-amidinas.

Figura 4: otro esquema de reacción para la preparación de imino-amidinas.

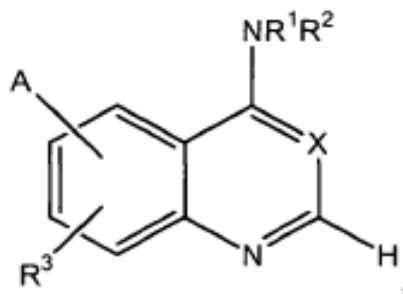
Figura 5: esquema de reacción para la preparación de oxazolininas.

Figura 6: otro esquema de reacción para la preparación de oxazolininas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

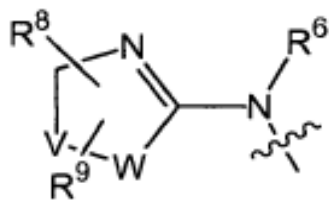
15 Los compuestos de fórmula I de la invención son útiles para inhibir los receptores de la tirosina-quinasa de tipo I, como EGFR (HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3), ErbB4 (HER4), VEGFR2, Flt3 y FGFR. Los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles como inhibidores de la serina, treonina y quinasas de especificidad doble tales como Raf, MEK y p38. Estos compuestos tienen utilidad como agentes terapéuticos en enfermedades que se pueden tratar mediante la inhibición de la vía de señales de los receptores de la tirosina-quinasa de tipo I y las vías de la serina, treonina y quinasas de especificidad doble. En general, la invención se refiere a un compuesto que incluye enantiómeros resueltos, diastereoisómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde dicho compuesto comprende la fórmula I:

20

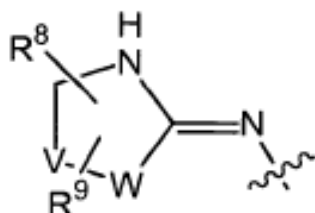


donde

- 25 A está unido al menos a uno de los carbonos en las posiciones 5, 6, 7 u 8 del anillo bicíclico y donde el anillo bicíclico está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos R³ independientes;
- X es N o C-CN;
- A es Z;
- R¹ es una fracción arilo o heteroarilo sustituida o no sustituida, monocíclica o bicíclica;
- 30 R² es H;
- R³ es hidrógeno u -OR⁶;
- Z es



en la que cuando $R^6 = H$, Z incluye



además ^{*} y donde Z incluye uno o más grupos R^8 o R^9 , pudiendo dichos grupos R^8 y R^9 estar unidos al mismo átomo o a átomos diferentes; siendo $W = O$ y $V = CR^8R^9$;

5 R^6 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de entre el grupo consistente en hidrógeno, trifluorometilo, alquilo(C_1-C_{10}), $(CH_2)_{0-4}$ -cicloalquilo(C_3-C_{10}), arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilo parcialmente insaturado y heterocicloalquilo, opcionalmente estando dicho alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo parcialmente insaturado o heterocicloalquilo sustituido con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de entre el grupo consistente en oxo, halógeno, alquilo(C_1-C_{10}), alqueno(C_2-C_{10}), alquino(C_2-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquilalquilo(C_3-C_{10}), ciano, nitro, OR^6 , NR^6R^8 , SR^6 , trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilo parcialmente insaturado y heterocicloalquilo;

10 o R^6 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, se pueden unir independientemente para completar un anillo cicloalquilo de 3 a 10 miembros o un anillo heterocicloalquilo que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo consistente en O, S, SO, SO_2 y NR^6 , opcionalmente estando sustituido cada carbono del anillo con uno a tres grupos seleccionados independientemente de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo(C_1-C_{10}), alqueno(C_2-C_{10}), alquino(C_2-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquilalquilo(C_3-C_{10}), ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR^8 , NR^6R^8 , SR^6 , heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilo parcialmente insaturado y heterocicloalquilo, siempre que dicho anillo no contenga dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes;

15 o R^8 y R^9 , junto con los átomos a los que están unidos, se pueden unir independientemente para completar un anillo cicloalquilo de 3 a 10 miembros o un anillo heterocicloalquilo que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo consistente en O, S, SO, SO_2 y NR^6 , opcionalmente estando sustituido cada carbono del anillo con uno a tres grupos seleccionados independientemente de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo(C_1-C_{10}), alqueno(C_2-C_{10}), alquino(C_2-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquilalquilo(C_3-C_{10}), ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR^8 , NR^6R^8 , SR^6 , heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilo parcialmente insaturado y heterocicloalquilo, siempre que dicho anillo no contenga dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes;

20 y donde

el término "alquilo", tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono, pudiendo el grupo alquilo estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes;

25 el término "alqueno" significa un grupo hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado de uno a doce átomos de carbono;

el término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un enlace doble, pudiendo el grupo alqueno estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos, incluyendo grupos de orientaciones "cis" y "trans" o alternativamente orientaciones "E" y "Z";

40 el término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a doce carbonos que contiene al menos un enlace doble, pudiendo el grupo alqueno estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;

- el término “alquinilo” se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un enlace triple, pudiendo el grupo alquinilo estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;
- 5 el término “alquinileno” se refiere a un grupo hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a doce carbonos que contiene al menos un enlace triple, pudiendo el grupo alquinileno estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;
- el término “alilo” se refiere a un grupo de fórmula $RC=CHCHR$ donde R es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o cualquier sustituyente tal como los definidos aquí, pudiendo el alilo estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;
- 10 el término “cicloalquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado de tres a doce átomos de carbono, pudiendo el cicloalquilo estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos, y que adicionalmente incluye estructuras cicloalquilo bicíclicas o tricíclicas, donde las estructuras bicíclicas y tricíclicas pueden incluir un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado fusionado con un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo arilo o heteroarilo;
- 15 el término “heteroalquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono donde al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, pudiendo el grupo consistir en un grupo de carbonos o con heteroátomos, y opcionalmente está sustituido de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos, el término “heteroalquilo” incluye grupos alcoxi y heteroalcoxi;
- 20 el término “heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos de anillo donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el resto de los átomos del anillo iguales a C y pudiendo uno o más átomos del anillo estar sustituidos opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos más abajo, y donde el grupo puede ser un grupo de carbono o con heteroátomos, incluyendo aquellos donde los grupos heterocíclicos están fusionados con anillos aromáticos o heteroaromáticos;
- 25 el término “heteroalquenilo” se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de tres a doce átomos de carbono que contiene al menos un enlace doble y donde al menos uno de los átomos de carbono de ha sustituido por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, pudiendo el grupo ser un grupo de carbono o de heteroátomos y que opcionalmente está sustituido de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos, incluyendo grupos con orientaciones “cis” y “trans” o alternativamente “E” y “Z”;
- 30 el término “heteroalquinilo” se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de tres a doce átomos de carbono que contiene al menos un enlace triple y donde al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, pudiendo el grupo ser un grupo de carbono o de heteroátomos, que opcionalmente está sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;
- 35 el término “heteroalilo” se refiere a grupos de fórmula $RC=CHCHR$ donde R es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o cualquier sustituyente tal como se define aquí, donde al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, y pudiendo consistir el grupo en un grupo de carbono o heteroátomos, pudiendo estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos;
- 40 el término “arilo” significa un grupo monocíclico de hidrocarburo aromático monovalente de 6 a 10 átomos de anillo o un hidrocarburo aromático policíclico, opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;
- 45 el término “heteroarilo” significa un grupo aromático monocíclico monovalente de 5 a 10 átomos de anillo o un radical aromático policíclico que contiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O o S, siendo los demás átomos del anillo C, opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;
- el término “halo” representa flúor, cloro, bromo o yodo, y el término “halógeno” se refiere a un sustituyente de flúor, cloro, bromo o yodo;
- 50 y cuando un grupo está sustituido con un sustituyente, el sustituyente se selecciona de entre halo, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, G_n -cicloalquilo, G_n -heterocicloalquilo, G_n-OR^1 , G_n-NO_2 , G_n-CN , $G_n-CO_2R^1$, $G_n-(C=O)R^1$, $G_n-O(C=O)R^1$, G_n-O -alquilo, G_n-OAr , G_n-SH , G_n-SR^1 , G_n-SOR^1 , $G_n-SO_2R^1$, G_n-S-Ar , G_n-SOAr , G_n-SO_2Ar , arilo, heteroarilo, G_n-Ar , $G_n-(C=O)NR^2R^3$, $G_n-NR^2R^3$, $G_n-NR^1(C=O)R^1$, $G_n-SO_2NR^2R^3$, PO_3H_2 , y SO_3H_2 , siendo G igual a alquileno de 1 a 4 carbonos o alquenileno o alquinileno en cada caso de 2 a 4 carbonos, pudiendo dicho alquileno, alquenileno o alquinileno estar sustituido o no sustituido; n es cero o 1; R^1 , R^2 y R^3 son, independientemente, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, G_n -cicloalquilo o G_n -heterocicloalquilo; y Ar es arilo o heteroarilo,
- 55

pudiendo dichos alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxi, heteroalcoxi, G_n-cicloalquilo, G_n-heterocicloalquilo, Ar, R¹, R² y R³ estar además sustituidos o no sustituidos.

5 El término “alquilo”, tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono, que puede estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes abajo descritos. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen, de forma no limitativa, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y similares.

El término “alquileo” significa un grupo hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno y similares.

10 El término “alqueno” se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un enlace doble, por ejemplo etenilo, propenilo y similares, pudiendo el alqueno estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos e incluyendo grupos con orientaciones “cis” y “trans” o alternativamente “E” y “Z”.

15 El término “alqueno” se refiere a un grupo hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a doce carbonos que contiene al menos un enlace doble, pudiendo el grupo alqueno estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos. Algunos ejemplos incluyen, de forma no limitativa, etenileno, propenileno y similares.

20 El término “alquino” se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un enlace triple. Algunos ejemplos incluyen, de forma no limitativa, etinilo, propinilo y similares, pudiendo el grupo alquino estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos.

El término “alquino” se refiere a un grupo hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a doce carbonos que contiene al menos un enlace triple, pudiendo el grupo alquino estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos.

25 El término “alilo” se refiere a un grupo de fórmula RC=CHCHR en la que R es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o cualquier sustituyente tal como se define aquí, pudiendo el alilo estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos.

30 El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado de tres a doce átomos de carbono, pudiendo el cicloalquilo estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes aquí descritos. El término “cicloalquilo” incluye además estructuras cicloalquilo bicíclicas o tricíclicas, pudiendo incluir las estructuras bicíclicas y tricíclicas un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado fusionado con un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo arilo o heteroarilo. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, de forma no limitativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, norbornanos y similares.

35 El término “heteroalquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado, de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono, donde al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, pudiendo consistir el grupo en un grupo de carbono o de heteroátomos (es decir, el heteroátomo puede aparecer en el medio o en el extremo del grupo). Opcionalmente, el grupo heteroalquilo puede estar sustituido de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos. El término “heteroalquilo” incluye grupos alcoxi y heteroalcoxi.

40 El término “heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos de anillo en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el resto de los átomos del anillo iguales a C y pudiendo uno o más átomos del anillo estar sustituidos opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes descritos más abajo. El grupo puede ser un grupo de carbono o de heteroátomo. El término “heterocicloalquilo” también incluye grupos en los que radicales heterocíclicos están fusionados con anillos aromáticos o heteroaromáticos. Algunos ejemplos de anillos heterocicloalquilo incluyen, de forma no limitativa, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropirano, morfina, tiomorfolina, homopiperazina, ftalimida y derivados de las mismas.

45 El término “heteroalqueno” se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de tres a doce átomos de carbono que contiene al menos un enlace doble, por ejemplo etenilo, propenilo y similares, donde al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S y pudiendo el grupo ser un grupo de carbono o de heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en el medio o en el extremo del grupo). El grupo heteroalqueno puede estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos, incluyendo grupos con orientaciones “cis” y “trans”, o alternativamente orientaciones “E” y “Z”.

El término "heteroalquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de tres a doce átomos de carbono que contiene al menos un enlace triple. Algunos ejemplos incluyen, de forma no limitativa, etinilo, propinilo y similares, donde al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S y pudiendo el grupo ser un grupo de carbono o de heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en el medio o en el extremo del grupo). El grupo heteroalquinilo puede estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos.

El término "heteroalilo" se refiere a grupos de fórmula $RC=CHCHR$ en la que R es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o cualquier sustituyente tal como se define aquí, donde al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, y pudiendo consistir el grupo en un grupo de carbono o de heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en el medio o en el extremo del grupo). El heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos.

El término "arilo" significa un grupo monocíclico de hidrocarburo aromático monovalente de 6 a 10 átomos de anillo o un hidrocarburo aromático policíclico, sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos. Más específicamente, el término arilo incluye, de forma no limitativa, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y derivados de los mismos.

El término "heteroarilo" significa un grupo aromático monocíclico monovalente de 5 a 10 átomos de anillo o un grupo aromático policíclico que contiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O o S y los demás átomos del anillo son C. El grupo aromático está sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos. Algunos ejemplos incluyen, de forma no limitativa, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen-2-ilo, quinolilo, benzopiranilo, tiazolilo y derivados de los mismos.

El término "halo" representa flúor, cloro, bromo o yodo. Del mismo modo, el término "halógeno" se refiere a un sustituyente de flúor, cloro, bromo o yodo.

En general, las diversas fracciones o grupos funcionales de los compuestos de fórmula I pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes. Algunos ejemplos de sustituyentes adecuados para los fines de esta invención incluyen, de forma no limitativa, halo, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, G_n -cicloalquilo, G_n -heterocicloalquilo, G_n -OR, G_n -NO₂, G_n -CN, G_n -CO₂R, G_n -(C=O)R, G_n -O(C=O)R, G_n -O-alquilo, G_n -OAr, G_n -SH, G_n -SR, G_n -SOR, G_n -SO₂R, G_n -S-Ar, G_n -SOAr, G_n -SO₂Ar, arilo, heteroarilo, G_n -Ar, G_n -(C=O)NR²R³, G_n -NR²R³, G_n -NR(C=O)R, G_n -SO₂NR²R³, PO₃H₂, y SO₃H₂, siendo G igual a alquilenilo de 1 a 4 carbonos, o alquenilenilo o alquinilenilo en cada caso de 2 a 4 carbonos, pudiendo dicho alquilenilo, alquenilenilo o alquinilenilo estar sustituido o no sustituido; n es cero o 1; R¹, R² y R³ son independientemente alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, G_n -cicloalquilo o G_n -heterocicloalquilo; y Ar es arilo o heteroarilo, pudiendo dichos alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, G_n -cicloalquilo, G_n -heterocicloalquilo, Ar, R¹, R² y R³ estar además sustituidos o no sustituidos.

Los compuestos de esta invención pueden tener uno o más centros asimétricos, y dichos compuestos se pueden obtener como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A no ser que se indique de otro modo, la descripción o denominación de un compuesto particular en la especificación y las reivindicaciones incluye los dos enantiómeros individuales y mezclas, racémicas o de otro tipo, de los mismos. Por consiguiente, esta invención también incluye racematos y enantiómeros resueltos, y compuestos diastereoisoméricos de fórmula I. Los métodos para determinar la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase el análisis en el Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª edición, J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

Además de los compuestos de fórmula I, la invención también incluye solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

El término "solvato" se refiere a un agregado de una molécula con una o más moléculas de disolvente.

Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un compuesto que se puede convertir bajo condiciones fisiológicas o mediante solvolisis en el compuesto especificado o en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un "metabolito farmacéuticamente activo" es un producto farmacológicamente activo producido por el metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o de una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto se pueden identificar utilizando técnicas rutinarias conocidas en este campo y sus actividades se pueden determinar mediante el empleo de ensayos tales como los aquí descritos.

Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto se pueden identificar utilizando técnicas rutinarias conocidas en este campo. En la técnica se conocen diversas formas de profármacos. En relación con los ejemplos de estos derivados de profármaco, véase, por ejemplo, a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, pp. 309-396, editado por K. Widder y col. (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosggaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", por

H. Bundgaard pp. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard y col., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); y e) N. Kakeya y col., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).

Una "sal farmacéuticamente aceptable" es aquella que mantiene la eficacia de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no es poco aconsejable biológicamente o en otros aspectos. Un compuesto de la invención puede tener un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos grupos funcionales y, por consiguiente, puede reaccionar con cualquiera de una serie de bases inorgánicas u orgánicas y de ácidos inorgánicos u orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido inorgánico u orgánico o una base inorgánica, incluyendo dichas sales sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenfosfatos, dihidrogenfosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, tosilatos, besilatos, acetatos y mandelatos.

Cuando el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico tal como ácido glucorínico o ácido glutarónico, un alfa-hidroxiácido tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico tal como ácido p-toluensulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Cuando el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado, por ejemplo por tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, o similares. Algunos ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, de forma no limitativa, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

Los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando las vías de reacción y esquemas de síntesis abajo descritos, empleando las técnicas disponibles en este campo y usando materiales de partida fácilmente disponibles.

Aspectos terapéuticos de la invención

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar enfermedades en las que interviene la modulación o regulación de los receptores de la tirosina-quinasa de tipo I y/o de serina, treonina y/o quinasas de especificidad doble. El concepto "cantidad eficaz" significa la cantidad de compuesto que, al ser administrada a un mamífero que requiere dicho tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento de una enfermedad en la que interviene la actividad de uno o más receptores de la tirosina-quinasa de tipo I y/o serina, treonina y/o quinasas de especificidad doble. En consecuencia, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de entre la fórmula I o una sal, metabolito activo o profármaco del mismo, es una cantidad suficiente para modular, regular o inhibir la actividad de uno o más de los receptores de tirosina-quinasa de tipo I y/o serina, treonina y/o quinasas de especificidad doble de modo que se reduzca o alivie una enfermedad en la que interviene dicha actividad.

La cantidad de un agente dado correspondiente a dicha cantidad variará en función de factores tales como el compuesto particular, la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo el peso) del mamífero que necesita el tratamiento. No obstante, puede ser determinada de forma rutinaria por un experto en la técnica. El concepto "tratar" quiere decir al menos mitigar una enfermedad en un mamífero, como un humano, afectado, al menos en parte, por la actividad de uno o más receptores de tirosina-quinasa de tipo I y/o serina, treonina y/o quinasas de especificidad doble, e incluye, de forma no limitativa, la prevención de la aparición de la enfermedad de un mamífero, en particular cuando se comprueba que el mamífero tiene predisposición a padecer dicha enfermedad pero ésta todavía no ha sido diagnosticada; modular y/o inhibir la enfermedad; y/o aliviar la enfermedad.

Para utilizar un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco disociable *in vivo* del mismo, para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de mamíferos, incluyendo humanos, éste se formula normalmente como una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco disociable *in vivo* del mismo, tal como se define más arriba, asociado con un diluyente o a un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Las composiciones de la invención se pueden presentar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleaginosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, pomadas, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleaginosas), para su administración por inhalación (por ejemplo en forma de un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), por insuflación (por ejemplo en forma de un polvo finamente dividido) o para la administración parenteral (por ejemplo en forma de solución acuosa u oleaginosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea o intramuscular o en forma de un supositorio para dosificación rectal). Por ejemplo, las composiciones previstas para uso oral pueden contener uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

10 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de tabletas incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes, como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio; agentes de granulación y desintegración, como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes, como almidón; agentes lubricantes, como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes, como p-hidroxibenzoato de etilo o de propilo; y antioxidantes, como ácido ascórbico. Las formulaciones de tabletas pueden estar o no revestidas, bien para modificar su desintegración y la absorción posterior del principio activo dentro del tracto gastrointestinal, bien para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cualquier caso utilizando agentes de revestimiento y procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.

15 Las composiciones de uso oral se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo está mezclado con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

25 En general las suspensiones acuosas contienen el principio activo en forma de un polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como polioxietileno sorbitol monooleato, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo polietileno sorbitán monooleato. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo), antioxidantes (como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes aromatizantes, y/o agentes edulcorantes (como sacarosa, sacarina o aspartamo).

30 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal (como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante, como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. También se pueden añadir agentes edulcorantes, como los arriba indicados y agentes aromatizantes para proporcionar un preparado oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar por la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

35 En general, los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante adición de agua contienen el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados son, por ejemplo, los arriba mencionados. También se pueden añadir excipientes adicionales, como agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden presentar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede consistir en un aceite vegetal, como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o en un aceite mineral, como parafina líquida, o en una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden consistir, por ejemplo, en gomas naturales, como goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos naturales, como soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo sorbitán monooleato) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, como polioxietileno sorbitán monooleato. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

50 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un agente emoliente, conservante, aromatizante y/o colorante.

55 Las composiciones farmacéuticas también se pueden presentar en forma de suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril, que se puede formular de acuerdo con procedimientos conocidos utilizando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados arriba mencionados. Un preparado inyectable estéril puede consistir también en una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable y no tóxico, por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol.

Las formulaciones en supositorio se pueden preparar mezclando el principio activo con un excipiente no irritante adecuado sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y, por consiguiente, se funde en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

5 En general, las formulaciones tópicas, como cremas, pomadas, geles y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, se pueden obtener formulando el principio activo con un vehículo o diluyente convencional, tópicamente aceptable, utilizando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.

10 Las composiciones para la administración por insuflación se pueden presentar en forma de un polvo finamente dividido que contiene partículas con un diámetro medio de, por ejemplo, 30 μm o inferior, comprendiendo el propio polvo el principio activo, solo o diluido con uno o más vehículos fisiológicamente aceptables, como lactosa. El polvo para insuflación se conserva después convenientemente en una cápsula que contiene, por ejemplo, de 1 a 50 mg de principio activo para su uso con un dispositivo turboinhalador, tal como el utilizado por la insuflación del agente conocido cromoglicato de sodio.

15 Las composiciones para la administración por inhalación se pueden presentar en forma de aerosol convencional a presión preparada para administrar el principio activo en forma de aerosol que contiene sólidos finamente divididos o pequeñas gotas líquidas. Se pueden utilizar propelentes de aerosol convencionales, tales como hidrocarburos fluorados volátiles o hidrocarburos, y el dispositivo de aerosol está preparado convenientemente para administrar una cantidad dosificada de principio activo.

Para más información sobre las formulaciones, véase el Capítulo 25.2 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Presidente del Comité Editorial), Pergamon Press, 1990.

20 La cantidad de compuesto de esta invención que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación simple variará forzosamente en función del huésped tratado y de la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación prevista para ser administrada vía oral a humanos puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 2 g de principio activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes, que puede variar entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 98 por ciento en peso de la composición total. En general, las formas de dosificación unitaria contendrán entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de principio activo. Para más información sobre las vías de administración y los regímenes de dosificación, véase el Capítulo 25.3 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Presidente del Comité Editorial), Pergamon Press, 1990.

30 Como es natural, la magnitud de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la fórmula I variará en función de la naturaleza y la gravedad del estado, la edad y el sexo del animal o paciente y de la vía de administración, de acuerdo con principios de la medicina bien conocidos.

35 Aunque los compuestos de fórmula I son útiles principalmente como agentes terapéuticos para animales de sangre caliente (incluyendo el ser humano), también resultan útiles siempre que sea necesario controlar receptores tirosina quinasa de tipo I y/o serina, treonina y/o quinasas de especificidad doble. Por consiguiente, son útiles como patrones farmacológicos a utilizar en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

40 La actividad de los compuestos de esta invención se pueden ensayar en cuanto a la inhibición de receptores tirosina quinasa de tipo I y/o serina, treonina y/o quinasas de especificidad doble *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad quinasa. Los ensayos *in vitro* alternos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a quinasas y se puede medir radiomarcando el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo de inhibidor/quinasa y determinando la cantidad de radiomarcado unido, o llevando a cabo un experimento de competición en el que se incuban nuevos inhibidores con radioligandos conocidos. Los expertos en la técnica conocen bien estos y otros ensayos de cultivo celular *in vitro* útiles.

45 Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con un cierto grado de particularidad, se entiende que la presente descripción se ha realizado únicamente a modo de ejemplo y que los expertos en la técnica pueden recurrir a numerosos cambios en la combinación y disposición de las partes sin salirse del espíritu y el alcance de la invención, tal como se reivindica más abajo.

Ejemplos biológicos

Ensayos enzimáticos de EGFR / ErbB2

50 Se revisten placas de 96 pocillos Thermo LabSystems Immulon 4HBX mediante incubación a lo largo de la noche a temperatura ambiente con 100 μl por pocillo de 0,25 mg/ml de Poly (Glu, Tyr) 4:1 (PGT) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) en PBS (solución tampón fosfato). El exceso de PGT se retira por aspiración y la placa se lava tres veces con un tampón de lavado (0,1% Tween 20 en PBS). La reacción de quinasa se lleva a cabo en 100 μl de HEPES 50 mM (pH 7,3) que contiene cloruro de sodio 125 mM, cloruro de magnesio 24 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM, ATP 15 μM (adenosin trifosfato) y 0,3 unidades/ml de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) (BIOMOL Research Laboratories, Inc., Plymouth Meeting, PA). El compuesto en DMSO (dimetilsulfóxido) se añade para obtener una concentración final de DMSO de aproximadamente el 1%. Después se inicia una fosforilación mediante la adición de

ATP y la mezcla se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción de quinasa finaliza mediante aspiración de la mezcla de reacción y lavado posterior con tampón de lavado (véase más arriba). El PGT fosforilado se detecta mediante 30 incubación con 100 μ l por pocillo de anticuerpo antifosfotirosina PY20 conjugado con HRP (Zymed Laboratories, Inc., South San Francisco, CA) diluido a 0,2 μ g/ml en 3% BSA y 0,05% Tween 20 en PBS. El anticuerpo se retira por aspiración y la placa se lava con tampón de lavado. La señal colorimétrica se desarrolla mediante la adición de 100 μ l por pocillo de TMB Microwell Peroxidase Substrate (Kirkegaard and Perry, Gaithersburg, MD), y se detiene mediante la adición de 100 μ l por pocillo de ácido fosfórico 1M. Se mide la fosfotirosina por absorbancia a 450 nm.

En el caso de la ErbB2 quinasa se procede como se indica más arriba utilizando 250 ng/ml de dominio intracelular de ErbB2 en lugar de EGFR. El dominio intracelular de la ErbB2 tirosina-quinasa (aminoácidos 691 - 1255) se expresa como una proteína con etiqueta his en Baculovirus y se purifica mediante quelación con níquel, intercambio iónico y cromatografía de exclusión por tamaños.

Los compuestos de la presente invención tienen valores de IC₅₀ inferiores a 1 nM a 50 mM.

Ejemplos preparativos

Las Figuras 1-6 muestran una ilustración de la preparación de compuestos de la presente invención.

La Figura 1 ilustra la síntesis de los compuestos iminoamidina de la presente invención. Las hidrazonas (3) se pueden preparar mediante métodos estándar de condensación del aldehído (1) con una hidrazina (2). Esto se puede llevar a cabo en diversos disolventes orgánicos. Preferentemente, la condensación se lleva a cabo en un sistema disolvente mixto de DCM e IPA. Es posible lograr acoplamiento para formar iminoamidinas (5) calentando la hidrazona (3) en una mezcla de disolventes de THF e IPA a aproximadamente 50°C en presencia de un imidato (4).

La Figura 2 ilustra una síntesis alternativa de los compuestos iminoamidina de la presente invención. En esta vía, una amida (6) se trata con POCl₃ en un disolvente orgánico adecuado, como benceno o DCM, para formar un producto intermedio de cloruro de imidoilo. Después se añade hidrazona (3) a esta mezcla para generar la iminoamidina deseada (5). Este acoplamiento puede requerir temperaturas ligeramente elevadas (45 a 90°C).

Las Figuras 3 y 4 resumen síntesis de compuestos iminoamidina de la presente invención donde se prepara una iminoamidina (7) que después se condensa con aldehído (1). En la Figura 3, la iminoamidina (7) se puede preparar acoplando hidrazina (2) con imidato (4) en un disolvente orgánico adecuado. La iminoamidina resultante (7) se puede condensar después con aldehído (1) en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF e IPA o EtOH, a temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada (45 a 90°C), para obtener la iminoamidina deseada (5). En la Figura 4, la iminoamidina (7) se puede preparar acoplando hidrazina (2) con tioimidato (8) en un disolvente orgánico adecuado. Como en el caso de la Figura 3, la iminoamidina resultante (7) se puede condensar después con aldehído (1) en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF e IPA o EtOH, a temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada (45 a 90°C), para obtener la iminoamidina deseada (5).

Los compuestos oxazolina de fórmula I se pueden preparar tal como se resume en la Figura 5. Es posible condensar una anilina (9) con tio-CDI en un disolvente orgánico, tal como una mezcla de THF y DCE. El producto intermedio resultante no se aísla, sino que se trata *in situ* con un aminoalcohol (10). La reacción de adición se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a temperaturas ligeramente elevadas (45 a 90°C). En general, la tiourea resultante (11) se puede aislar y utilizar posteriormente sin purificación. La oxazolina deseada (12) se puede preparar a partir de la tiourea (11) mediante una de varias vías resumidas en la Figura 5. La tiourea (11) se puede tratar con cloruro de tosilo y NaOH en una mezcla de THF y agua, a temperatura ambiente. Alternativamente, la tiourea (11) se puede tratar con una variedad de carbodiimidatos tales como EDCI, DCC, DCI, en disolventes orgánicos adecuados tales como THF, DMF, DCM o DCE, a temperatura ambiente o a temperaturas ligeramente elevadas (45 a 90°C).

La Figura 6 ilustra un planteamiento alternativo para obtener los compuestos de oxazolina de la presente invención. Es posible acoplar la anilina (9) con N-cianocarbonimidato de difenilo (13), con o sin una base como NaH o Et₃N, en disolventes orgánicos tales como DMF, MeCN, dioxano, piridina, IPA y DCM, a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas (45 a 120°C), para obtener cianoisourea (14). Preferentemente, la cianoisourea (14) se forma acoplando anilina (9) y N-cianocarbonimidato de difenilo (13) en una mezcla de THF/DCE/tBuOH a 80-90°C. La oxazolina (12) se puede preparar acoplando un aminoalcohol (10) y la cianoisourea (14) en una variedad de disolventes orgánicos, incluyendo THF e IPA. Preferentemente, el acoplamiento de (10) y (14) se lleva a cabo en una mezcla de THF e IPA a temperaturas elevadas (45 a 120°C).

Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar la invención. No obstante, se ha de entender que estos ejemplos no limitan la invención y sólo tienen como fin sugerir un modo de poner en práctica la misma. El experto en la técnica reconocerá que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar una serie de otros análogos de quinazolina de la invención, y los métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención se consideran dentro del alcance de la misma. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo protegiendo apropiadamente los grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica diferentes a los descritos, y/o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción.

Alternativamente, otras reacciones dadas a conocer aquí o conocidas en la técnica se considerarán como aplicables para preparar otros compuestos de la invención.

Ejemplos

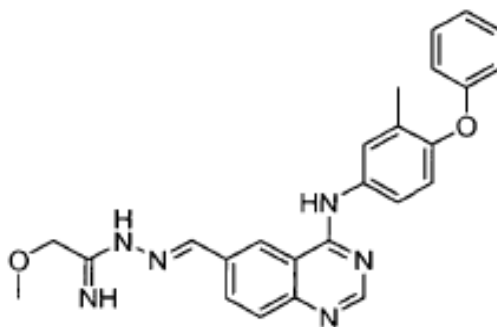
5 En los ejemplos abajo descritos, a no ser que se indique otra cosa, todas las temperaturas se indican en grados Celsius. Los reactivos se han comprado a proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se han utilizado sin ninguna purificación adicional a no ser que se indique otra cosa.

10 En general, las reacciones abajo mostradas se llevan a cabo bajo presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a no ser que se indique otra cosa) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción estaban equipados normalmente con septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringuilla. El material de vidrio se secó en horno y/o se secó con calor.

La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) con una columna de gel de sílice o un cartucho SepPak de sílice (Waters).

15 Los espectros ¹H-NMR se registraron con un instrumento Varian que funcionaba a 400 MHz. Los espectros ¹H-NMR se obtuvieron en soluciones CDCl₃ (indicadas en ppm), utilizando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm). También se utilizaron otros disolventes NMR en la medida necesaria. Cuando se indican multiplicidades de pico, se utilizan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ensanchado), dd (doblete o dobletes), dt (doblete o tripletes).

Ejemplo 1 (ejemplo comparativo)



20 *Preparación de (E)-2-metoxi-N-((4-(3-metil-4-fenoxifenilamino)quinazolin-6-il)metilenamino)acetamidina*

Paso A: Se prepara (6-hidrazonometilquinazolin-4-il)-(3-metil-4-fenoxifenil)-amina añadiendo hidrazina (50 mg, 1,00 mmol) a una solución de 4-(3-metil-4-fenoxifenilamino)quinazolin-6-carbaldehído (250 mg, 0,70 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM:IPA (6 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, el exceso de hidrazina y disolvente se retira bajo presión reducida para obtener la hidrazona deseada en forma de un sólido marrón, que se utiliza posteriormente sin purificación.

25

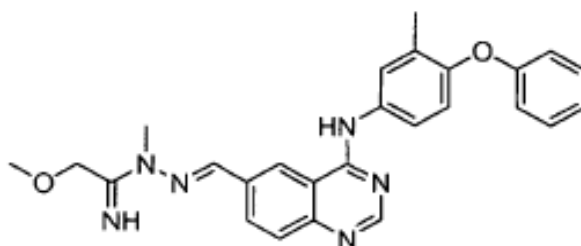
Paso B: Se prepara (E)-2-metoxi-N-((4-(3-metil-4-fenoxifenilamino)quinazolin-6-il)metilenamino)acetamidina añadiendo (6-hidrazonometilquinazolin-4-il)-(3-metil-4-fenoxifenil)amina (30 mg, 0,081 mmol) a una mezcla agitada de Et₃N (20 mg, 0,19 mmol) y metil éster de ácido 2-metoxiacetámico (20 mg, 0,20 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM:IPA (4 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 50°C durante 1 hora, ésta se enfría a temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. La concentración y purificación mediante cromatografía en columna (10:8:1 EtOAc:hexanos:MeOH) proporciona el producto deseado (16 mg, 45%). MS-ESI (+) m/z 441 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,93 (m, 3H), 4,13 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,41 (s, 1H), 2,24 (s, 3H).

30

Los siguientes compuestos (Ejemplos 2-5) se preparan tal como se describe en el Ejemplo 1 utilizando el quinazolin-6-aldehído apropiado, hidrazina e imidato.

35

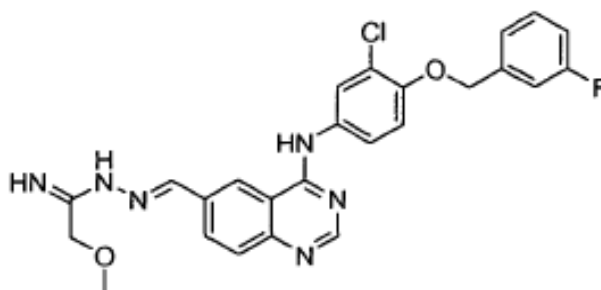
Ejemplo 2 (ejemplo comparativo)



(E)-2-metoxi-N-metil-N-((4-(3-metil-4-fenoxifenilamino)quinazolin-6-il)metilen-amino)acetamidina

5 MS-APCI (+) m/z 455 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 mHz, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,94 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

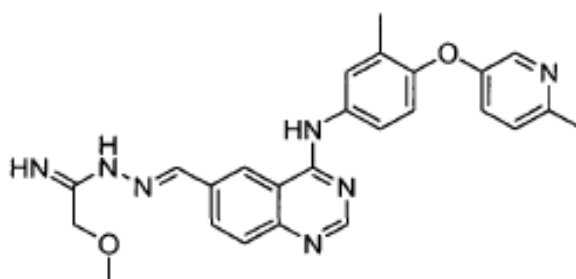
Ejemplo 3 (ejemplo comparativo)



(E)-N-((4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)quinazolin-6-il)metilenamino)-2-metoxiacetamidina

10 MS-APCI (+) m/z 493, 495 (M+1, patrón Cl) detectado; ¹H-NMR (400 mHz, DMSO-D₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,34 (m, 4H).

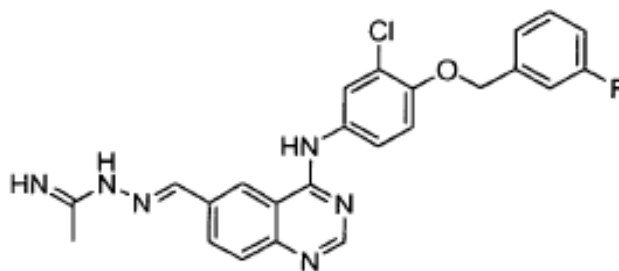
Ejemplo 4 (ejemplo comparativo)



(E)-N-(4-(3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino)quinazolin-6-il)metilenamino-2-metoxiacetamidina

15 MS-ESI (+) m/z 456 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,41 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

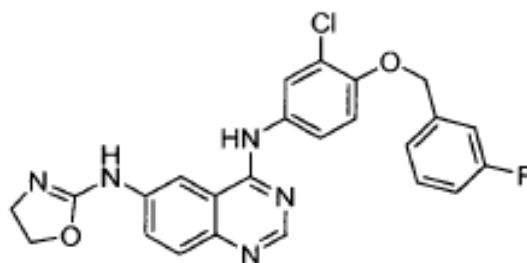
Ejemplo 5 (ejemplo comparativo)



(E)-N-((4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)quinazolin-6-il)metilnamino)-acetamidina

MS-ESI (+) m/z 463, 465 (M+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,06 (s, 3H).

Ejemplo 6

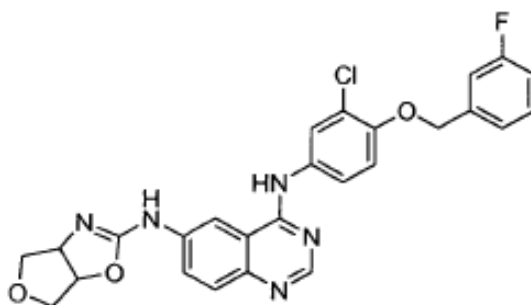


Preparación de N4-[3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil]-N6-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-quinazolin-4,6-diamina

10 Paso A: Se prepara N-4-[3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)-fenil]-N6-(2-fenil-N-cianoisourea)quinazolin-4,6-diamina agitando N-4-[3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)-fenil]quinazolin-4,6-diamina (0,63 g, 1,60 mmol) y N-cianocarbonimidato de difenilo (1,0 g, 4,20 mmol) en THF (20 ml), DCE (10 ml) y t-BuOH (10 ml), a temperatura ambiente durante 2 horas y después a 80-90°C durante 3 horas. Luego se añaden 0,40 g adicionales de N-cianocarbonimidato de difenilo. Después de agitar a 80-90°C durante 3 horas, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se añade DCM (100 ml) y el sólido se aísla por filtración con un embudo de vidrio sinterizado y se seca, obteniéndose 0,67 g (77,6%) de un material de color canela-amarillo.

15 Paso B: Se prepara N4-[3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)-fenil]-N6-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina añadiendo 2-aminoetanol (10 mg, 0,164 mmol) a una mezcla de N-4-[3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil]-N6-(2-fenil-N-cianoisourea)quinazolin-4,6-diamina (30 mg, 0,056 mmol) en una mezcla 1:1 THF:alcohol isopropílico (2 ml) y calentando la mezcla a 100°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna (5% MeOH en acetato de etilo) para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanco (19 mg, 74%). MS-ESI (+) m/z 464, 466 (M+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,52 (s, 1H), 8,43 (bs, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 3,93 (t, 2H).

Ejemplo 7



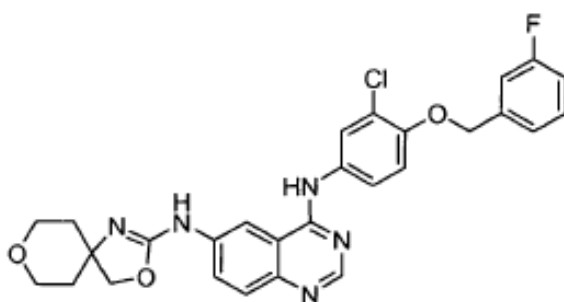
25

Preparación de N4-[3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil]-N6-(3a,4,6,6a-tetrahidrofuro-[3,4-d]oxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

Se prepara N4-[3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil]-N6-(3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d]oxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina añadiendo tio-CDI (27 mg, 0,152 mmol) a una solución agitada de N4-[3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil]quinazolin-4,6-diamina (60 mg, 0,152 mmol) en THF:DCM 1:1 (8 ml). Tres horas después se añade 2-aminociclopentanol (30 mg, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 4 horas. El disolvente se retira bajo presión reducida y la tiourea resultante se tritura en dietil éter. La tiourea cruda se suspende en THF (10 ml) y se añade NaOH 1M en agua (0,38 ml) y a continuación se añade una solución TsCl 1M en THF (0,17 ml). Una hora después, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y agua, y las fases se separan. La fase acuosa se extrae con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y concentran. La purificación por cromatografía en columna (10:5:1 EtOAc:hexanos:MeOH) proporciona el producto deseado (50 mg, 65%). MS-APCI (+) m/z 506, 508 (M+1, patrón Cl) detectado; ¹H-NMR (400 mHz, CD₃CN) δ 8,49 (s, 1H), 8,23 (bs, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,19-7,10 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,56 (dd, 2H).

Los siguientes compuestos (Ejemplos 8-56) se preparan tal como se describe en el Ejemplo 7 utilizando la quinazolin-6-anilina y el aminoalcohol apropiados.

Ejemplo 8

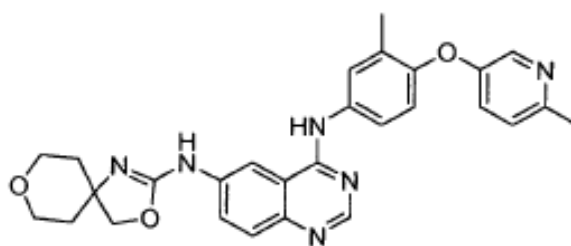


15

N4-[3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil]-N6-(3,8-dioxa-1-azaespiro[4.5]dec-1-eno-2-il)-quinazolin-4,6-diamina

MS-APCI (+) m/z 534, 536 (M+1, patrón Cl) detectado; ¹H-NMR (400 mHz, CD₃CN) δ 8,50 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 1,78 (m, 5H).

20 Ejemplo 9

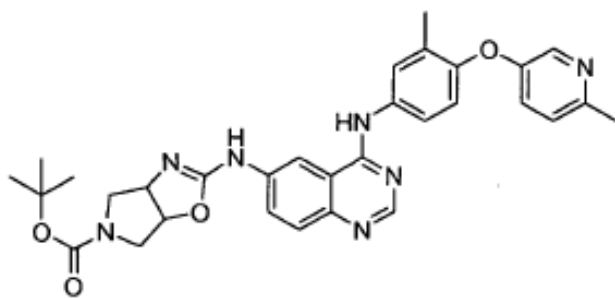


N6-(3,8-dioxa-1-azaespiro[4.5]dec-1-en-2-il)-N4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenil]quinazolin-4,6-diamina

MS-APCI (+) m/z 497 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 mHz, CD₃OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,19 (bs, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,63 (dd, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).

25

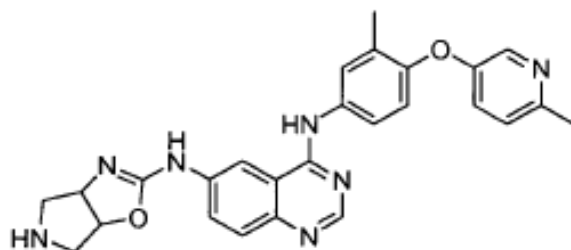
Ejemplo 10



2-(4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-ilamino)-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-d]oxazol-5-carboxilato de tert-butilo

MS APCI (+) m/z 568 (M+1) detectado.

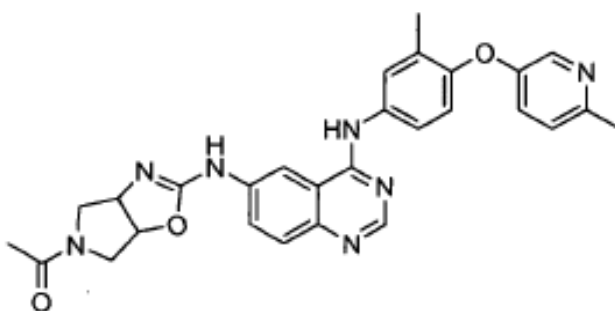
5 Ejemplo 11



N4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil]-N6-(4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrol[3,4-d]oxazol-2-il)-quinazolin-4,6-diamina

10 Se prepara N4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil]-N6-(4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrol[3,4-d]oxazol-2-il)-quinazolin-4,6-diamina a partir de 2-(4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-ilamino)-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-d]oxazol-5-carboxilato de tert-butilo mediante métodos de desprotección BOC estándar utilizando TFA en cloruro de metileno. MS-APCI (+) m/z 468 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,21 (bs, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 12

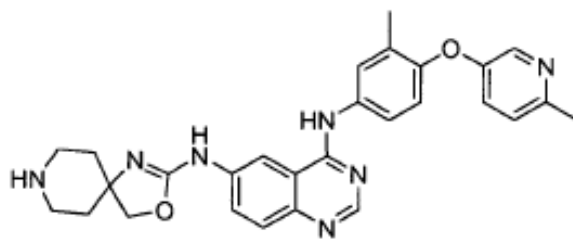


15

1-(2-(4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-ilamino)-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-d]oxazol-5-il)etanona

20 Se prepara la 1-(2-(4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-ilamino)-3a,4,6,6a-tetrahidropirrol[3,4-d]oxazol-5-il)etanona a partir de N4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil]-N6-(4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrol[3,4-d]oxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina por métodos de acetilación estándar utilizando anhídrido acético en una mezcla de piridina y cloruro de metileno. MS-APCI (+) m/z 510 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,15 (d, 0,5H), 4,03 (m, 1H), 3,84 (d, 0,5H), 3,75 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,09 (d, 3H).

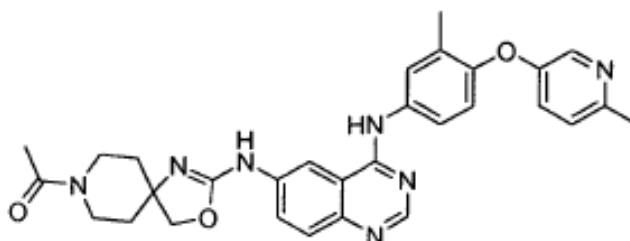
Ejemplo 13



N4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil]-N6-(3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]dec-1-eno-2-il)quinazolin-4,6-diamina

5 Se prepara la N4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil]-N6-(3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]dec-1-eno-2-il)quinazolin-4,6-diamina a partir de 2-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-ilamino}-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]dec-1-eno-8-carboxilato de tert-butilo por métodos de desprotección BOC estándar utilizando TFA en cloruro de metileno. MS-ESI (+) m/z 496 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,61 (dd, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,25 (m, 2H) 2,50 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,01 (m, 2H).

Ejemplo 14

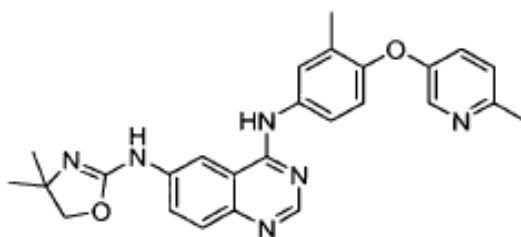


10

1-(2-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-ilamino}-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]dec-1-en-8-il)etanona

15 Se prepara la 1-(2-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-ilamino}-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]dec-1-en-8-il)etanona a partir de N4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil]-N6-(3-oxa-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)quinazolin-4,6-diamina por métodos de acetilación estándar utilizando anhídrido acético en una mezcla de piridina y cloruro de metileno.

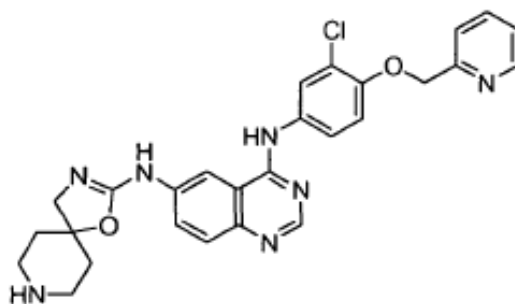
Ejemplo 15



N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil]-quinazolin-4,6-diamina

20 MS-APCI (+) m/z 455 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,60 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,40 (s, 6H).

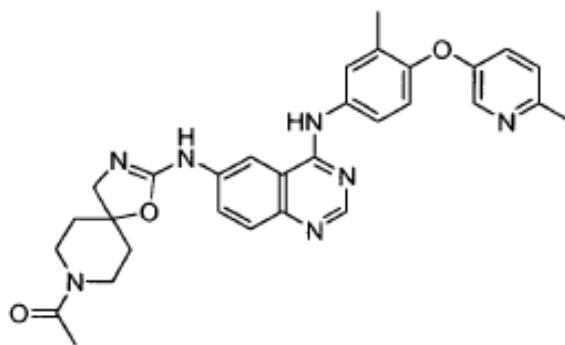
Ejemplo 16



N4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-2-il)-quinazolin-4,6-diamina

5 Se prepara la N4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi) fenil]-N6-(1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-2-il)quinazolin-4,6-diamina a partir de 2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino]quinazolin-6-ilamino}-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de tert-butilo por métodos de desprotección BOC estándar utilizando TFA en cloruro de metileno. MS-ESI (+) m/z 516, 518 (M+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,22 (bs, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

Ejemplo 17

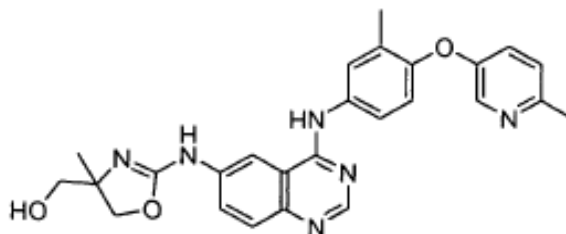


10

1-(2-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-ilamino}-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-8-il)etanona

15 Se prepara la 1-(2-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-ilamino}-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-8-il)etanona a partir de 2-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-ilamino}-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-8-carboxilato de tert-butilo por métodos de desprotección BOC estándar utilizando TFA en cloruro de metileno seguidos de métodos de acetilación estándar utilizando anhídrido acético en una mezcla de piridina y cloruro de metileno. MS-ESI (+) m/z 538 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,12 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 3,69 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).

Ejemplo 18

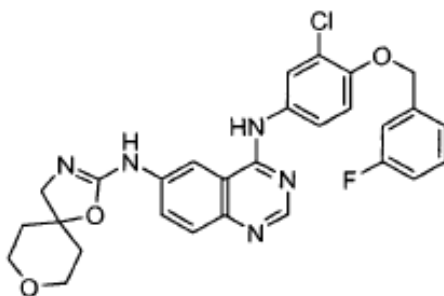


20

(4-metil-2-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-ilamino}-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol

MS-ESI (+) m/z 471 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,16 (bs, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

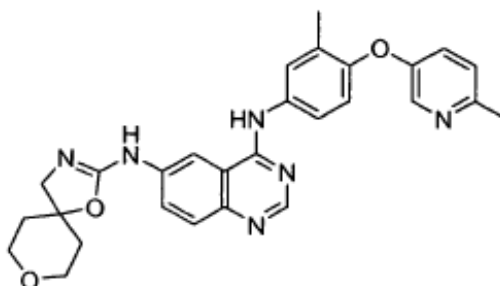
25 Ejemplo 19



N4-[3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil]-N6-(1,8-dioxa-3-azaespiro[4.5]dec-2-eno-2-il)quinazolin-4,6-diamina

5 MS-ESI (+) m/z 534 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (s, 1H), 8,25 (bs, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,60 (bs, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,69 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).

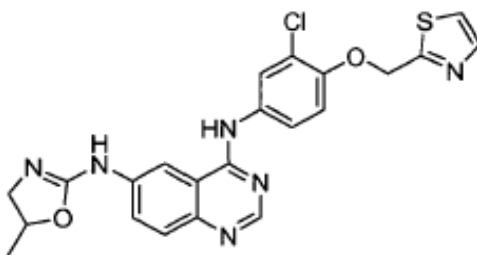
Ejemplo 20



N6-(1,8-dioxa-3-azaespiro[4.5]dec-2-en-2-il)-N4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxil-fenil)quinazolin-4,6-diamina

10 MS-ESI (+) m/z 497 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,12 (m, 4H), 6,92 (d, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,67 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

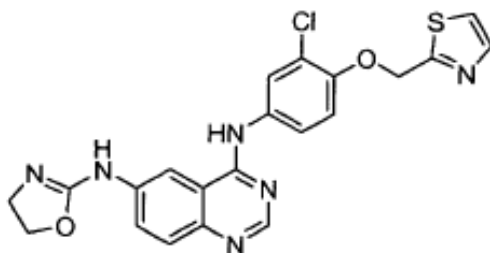
Ejemplo 21



N4-[3-cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

15 MS-ESI (+) m/z 467,469 (M+1, patrón Cl) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,20 (bs, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,56 (s, 3H).

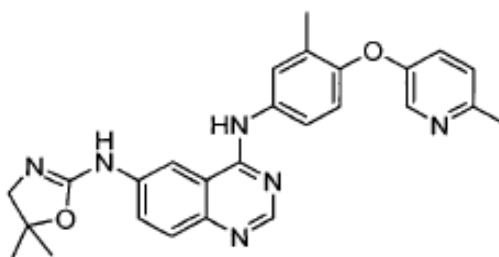
Ejemplo 22



N4-[3-cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxilfenil)]-N6-(4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

5 MS-ESI (+) m/z 453, 455 (M+1, Cl patrón) detectado; ¹H-NMR (400 mHz, DMSO-D₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07 (bs, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,18 (m, 1H).

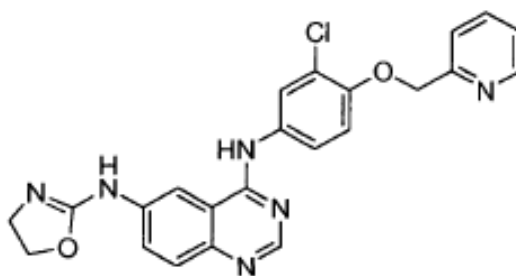
Ejemplo 23



N6-(5,5-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil]-quinazolin-4,6-diamina

10 MS-APCI (+) m/z 455 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 mHz, CD₃OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,17 (bs, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).

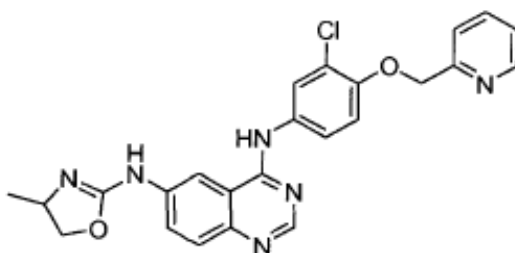
Ejemplo 24



15 *N4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina*

MS-ESI (+) m/z 447, 449 (M+1, patrón Cl) detectado; ¹H-NMR (400 mHz, DMSO-D₆) δ 9,53 (bs, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,62 (m, 2H).

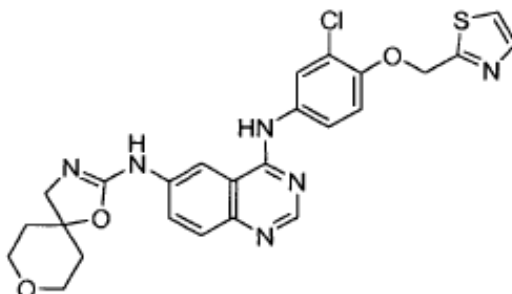
Ejemplo 25



N4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

MS-ESI (+) m/z 461, 463 (M+1, patrón Cl) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9,51 (bs, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,04 (bs, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,32 (s, 3H).

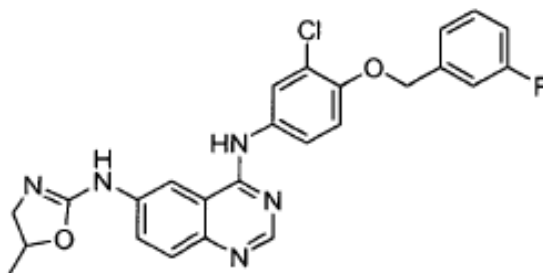
Ejemplo 26



N4-[3-cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(1,8-dioxa-3-azaespiro[4.5]dec-2-eno-2-il)quinazolin-4,6-diamina

MS-ESI (+) m/z 523, 525 (M+1, patrón Cl) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,60 (bs, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,69 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).

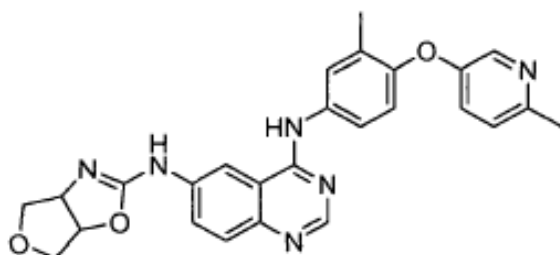
Ejemplo 27



N4-[3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil]-N6-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,12 (bs, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 1,40 (d, 3H).

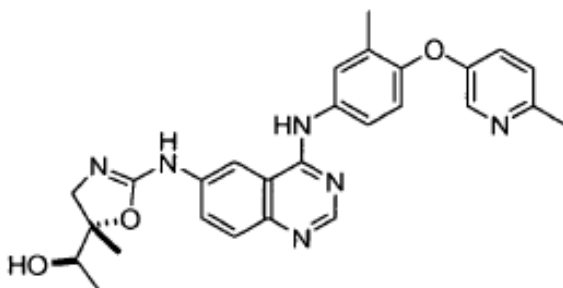
Ejemplo 28



N4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil]-N6-(3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d]oxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

5 MS-APCI (+) m/z 469 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,26 (bs, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

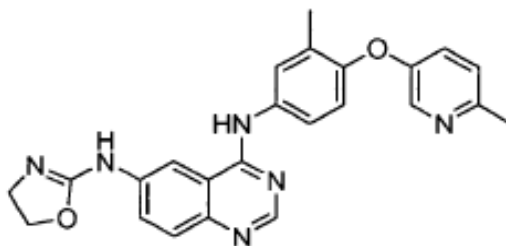
Ejemplo 29



(1RS, 5SR)-1-(5-metil-2-(4-(3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino)quinazolin-6-ilamino)-4,5-dihidrooxazol-5-il)etanol

10 MS-ESI (+) m/z 485 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,17 (bs, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,55 (d, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,22 (m, 4H).

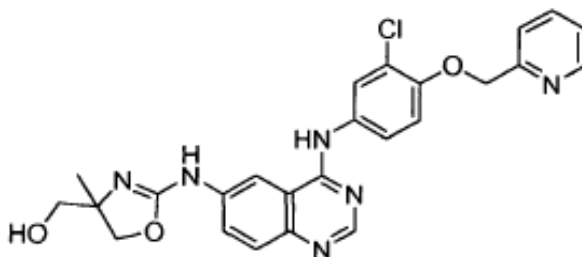
Ejemplo 30



15 *N6-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil]quinazolin-4,6-diamina*

MS-ESI (+) m/z 427 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,96 (d, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

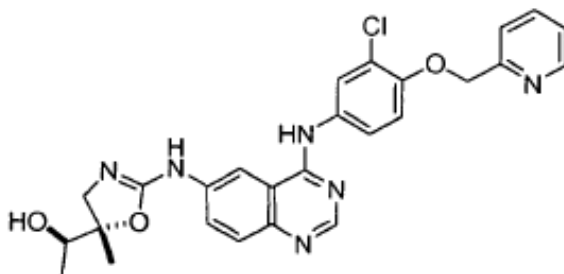
Ejemplo 31



(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino]quinazolin-6-ilamino}-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol

MS-ESI (+) m/z 491, 493 (M+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,13 (bs, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,64 (d, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,43 (s, 2H), 1,26 (s, 3H).

5 **Ejemplo 32**

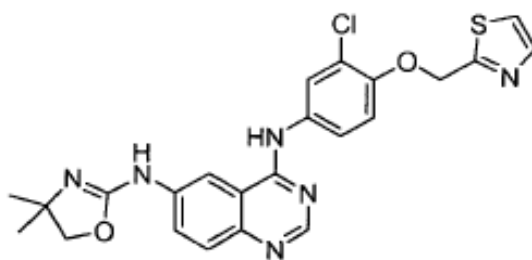


(1RS, 5SR)-1-(2-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)quinazolin-6-ilamino)-5-metil-4,5-dihidrooxazol-5-il)etanol

MS-ESI (+) m/z 505, 507 (M+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,12 (bs, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,07 (d, 1H), 3,98 (q, 1H), 3,56 (d, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,22 (d, 3H).

10

Ejemplo 33

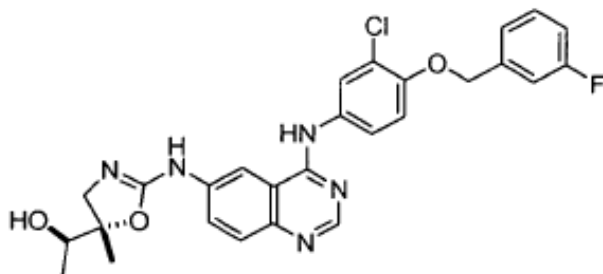


N4-[3-cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

MS-APCI (+) m/z 481, 483 (M+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,52 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (bs, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,17 (d, 2H), 1,28 (s, 6H).

15

Ejemplo 34

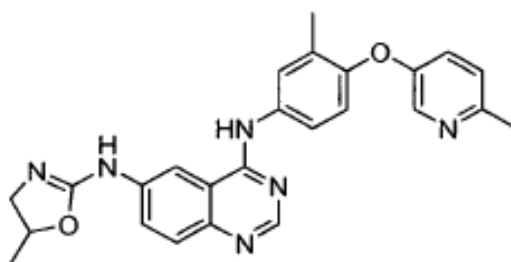


(1-RS, 5SR)-1-(2-(4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)quinazolin-6-ilamino)-5-metil-4,5-dihidrooxazol-5-il)etanol

MS-ESI (+) m/z 522, 524 (M+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (s, 1H), 8,10 (bs, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,95 (q, 1H), 3,55 (d, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,21 (d, 3H).

20

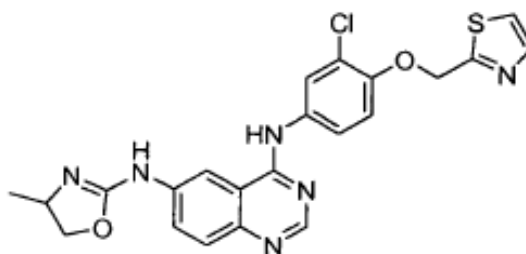
Ejemplo 35



N6-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil]-quinazolin-4,6-diamina

5 MS-APCI (+) *m/z* 441 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,36 (d, 3H).

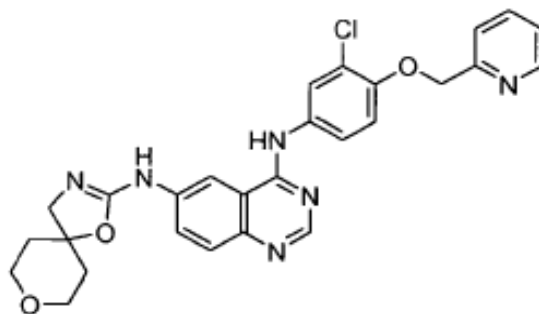
Ejemplo 36



N4-[3-cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil]-N6-4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-quinazolin-4,6-diamina

10 MS-APCI (+) *m/z* 467, 469 (M+1, patrón Cl) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 1,18 (d, 3H).

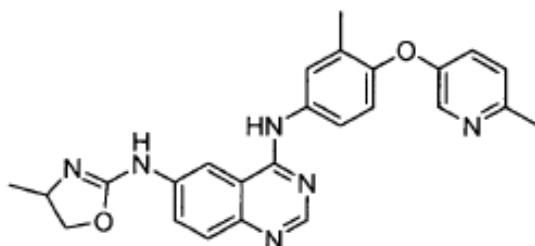
Ejemplo 37



15 *N4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(1,8-dioxa-3-azaespiro[4.5]dec-2-eno-2-il)-quinazolin-4,6-diamina*

MS-APCI (+) *m/z* 517, 519 (M+1, patrón Cl) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,75 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).

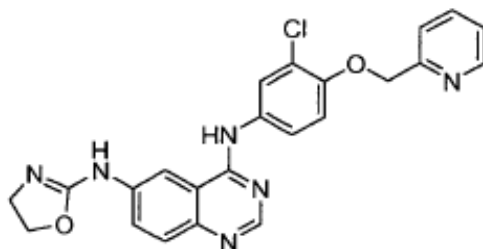
Ejemplo 38



N6-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil]-quinazolin-4,6-diamina

MS-APCI (+) m/z 441 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 mHz, DMSO- D_6) δ 9,51 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,17 (d, 3H).

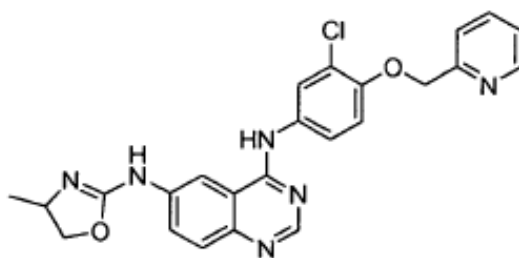
Ejemplo 39



N4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

MS-ESI (+) m/z 447, 449 (M+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 mHz, DMSO- D_6) δ 9,53 (bs, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,62 (m, 2H).

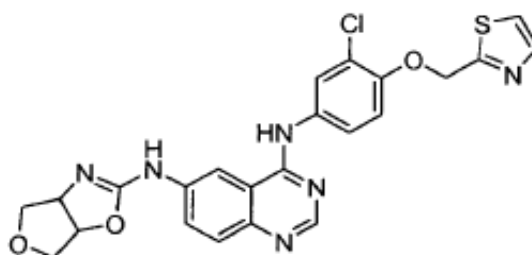
Ejemplo 40



N4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

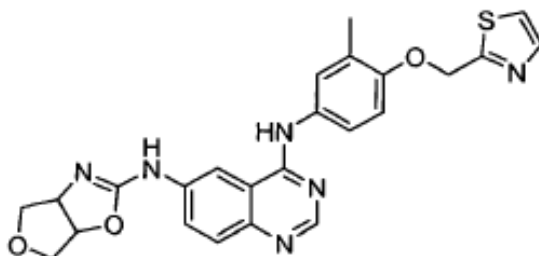
MS-ESI (+) m/z 461, 463 (M+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 mHz, DMSO- D_6) δ 9,51 (bs, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,04 (bs, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,32 (s, 3H).

Ejemplo 41



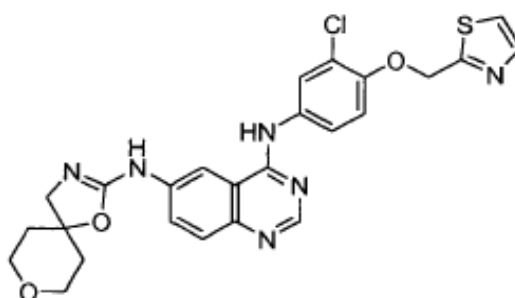
N4-[3-cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d]oxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

MS-APCI (+) *m/z* 495, 497 (M+1, patrón Cl) detectado; ¹H-NMR (400 mHz, CD₃OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,23 (br, s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,19 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,19 (m, 2H).

5 **Ejemplo 42***N4-[3-metil-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d]oxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina*

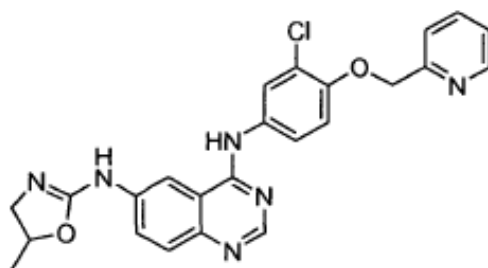
MS-ESI (+) *m/z* 475 (M+1) detectado; ¹H-NMR (400 mHz, CD₃OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,25 (br s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,17 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,34 (m, 5H).

10

Ejemplo 43*N4-[3-cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(1,8-dioxa-3-azaespiro[4.5]dec-2-eno-2-il)quinazolin-4,6-diamina*

MS-ESI (+) *m/z* 523, 525 (M+1, patrón Cl) detectado; ¹H-NMR (400 mHz, CDCl₃) δ 8,64 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,60 (bs, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,69 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).

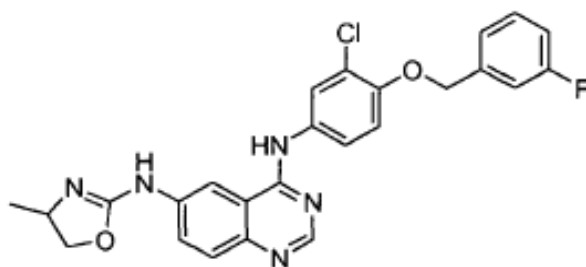
15

Ejemplo 44*N4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina*

MS-ESI (+) *m/z* 461, 463 (M+1, patrón Cl) detectado; ¹H-NMR (400 mHz, DMSO-D₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,34 (d, 3H).

20

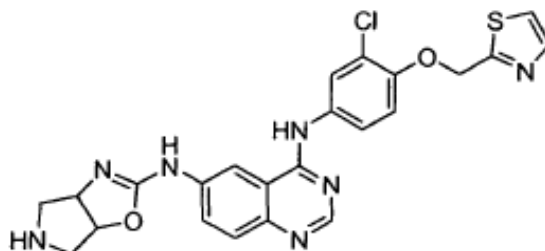
Ejemplo 45



N4-[3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil]-N6-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

5 MS-ESI (+) m/z 478 (M+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 9,51 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 1,19 (d, 3H).

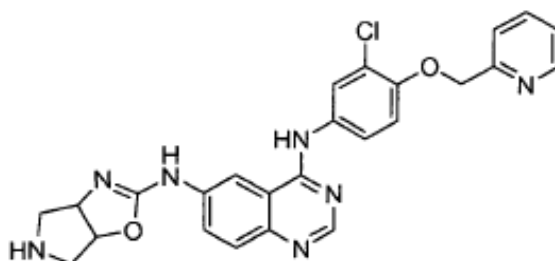
Ejemplo 46



N4-[3-cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

10 Se prepara la N4-[3-cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina a partir de 2-[4-[3-cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenilamino]quinazolin-6-ilamino]-3a,4,6,6a-tetrahidropirrolo[3,4-d]oxazol-5-carboxilato de tert-butilo por métodos de desprotección BOC estándar utilizando TFA en cloruro de metileno. MS-APCI (+) m/z 494, 496 (M+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,19 (br, s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,58 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,17 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 2,85 (m, 2H).

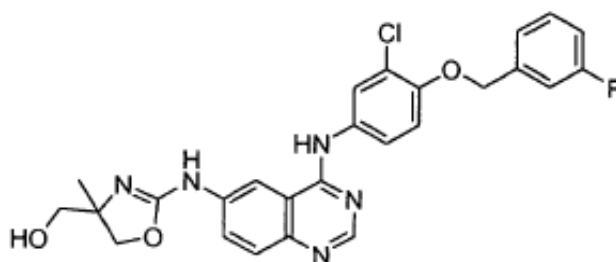
15 Ejemplo 47



N4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

20 Se prepara la N4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina a partir de 2-[4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino]quinazolin-6-ilamino]-3a,4,6,6a-tetrahidropirrolo[3,4-d]oxazol-5-carboxilato de tert-butilo por métodos de desprotección BOC estándar utilizando TFA en cloruro de metileno. MS-APCI (+) m/z 488, 490 (M+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,21 (br, s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,17 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 2,84 (m, 2H).

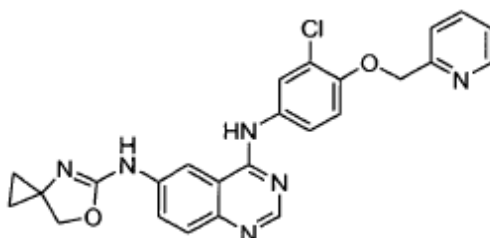
Ejemplo 48



(2-{4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino]quinazolin-6-ilamino}-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol

5 MS-ESI (+) m/z 508, 510 (M+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 1,38 (s, 3H).

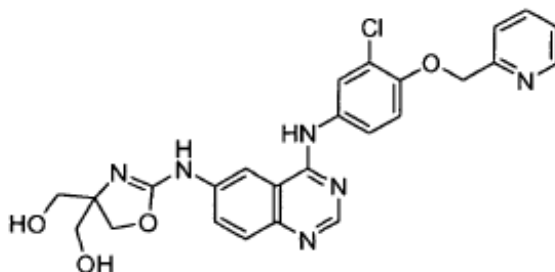
Ejemplo 49



N4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-*N6*-(6-oxa-4-azaespiro[2.4]hept-4-eno-5-il)-quinazolin-4,6-diamina

10 MS-APCI (+) m/z 473, 475 (M+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 1,12 (m, 2H), 0,81 (m, 2H).

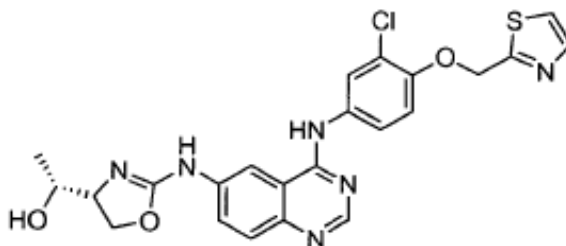
Ejemplo 50



(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino]quinazolin-6-ilamino}-4-hidroximetil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol

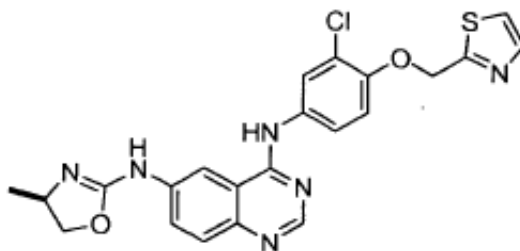
15 MS-ESI (+) m/z 507, 509 (M+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}D_6$) δ 9,47 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,29 (s, 4H).

Ejemplo 51



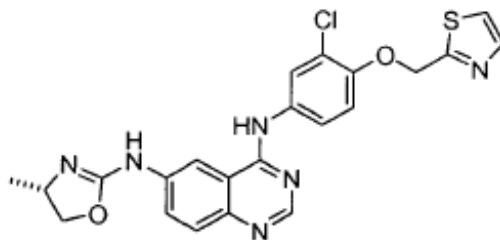
20 (R)-1-((S)-2-(4-(3-cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenilamino)quinazolin-6-ilamino)-4,5-dihidrooxazol-4-il)etanol

- 5 Se prepara el (R)-1-((S)-2-(4-(3-cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenilamino)quinazolin-6-ilamino)-4,5-dihidrooxazol-4-il)etanol a partir de (1R,4S)-N6-[4-(1-tert-butoxietil)-4,5-dihidrooxazol-2-il]-N4-[3-cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil]quinazolin-4,6-diamina mediante métodos de desprotección estándar utilizando TFA en cloruro de metileno. MS-ESI (+) m/z 497, 499 (M+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 1,06 (d, 3H).

Ejemplo 52

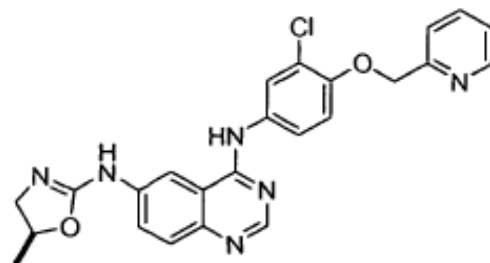
(R)-N4-[3-cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

- 10 Preparada utilizando (R)-2-aminopropan-1-ol. M-APCI (+) m/z 467, 469 (M+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 1,18 (d, 3H).

Ejemplo 53

- 15 *(S)-N4-[3-cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina*

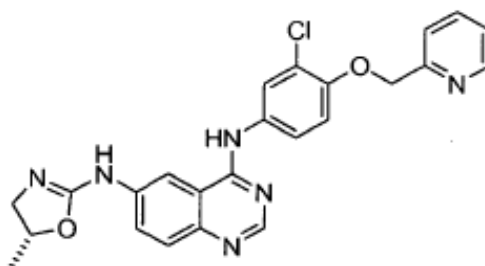
Preparada utilizando (S)-2-aminopropan-1-ol. MS-APCI (+) m/z 467, 469 (M+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 1,18 (d, 3H).

Ejemplo 54

- 20 *(S)-N4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina*

Preparada utilizando (S)-1-aminopropan-2-ol. MS-ESI (+) m/z 461, 463 (M+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,51 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,34 (d, 3H).

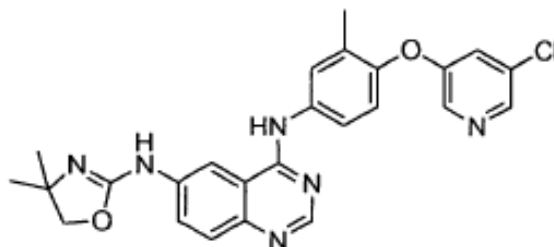
- 25 **Ejemplo 55**



(R)-N4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N6-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-quinazolin-4,6-diamina

Preparada utilizando (R)-1-aminopropan-2-ol. MS-ESI (+) m/z 461, 463 (M+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,51 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,34 (d, 3H).

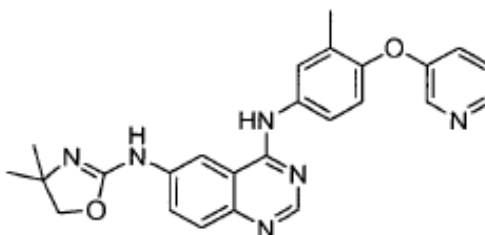
Ejemplo 56



N4-[4-(5-cloropiridin-3-iloxi)-3-metilfenil]-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-quinazolin-4,6-diamina

MS-ESI (+) m/z 475 477 (m+1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6) 9,62 (bs, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).

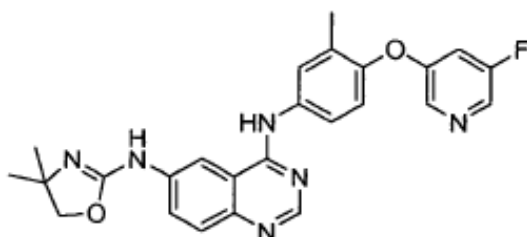
Ejemplo 57



15 N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil]quinazolin-4,6-diamina

MS-ESI (+) m/z 441 (m+1) detectado; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6) 9,54 (bs, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 58



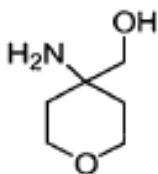
20

N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-[4-(5-fluoropiridin-3-iloxi)-3-metilfenil]quinazolin-4,6-diamina

MS-ESI (+) m/z 459 (m+1) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO d₆) 9,70 (bs, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,11 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (m 2H), 7,29 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

5 Los aminoalcoholes utilizados en los ejemplos mostrados más arriba son compuestos conocidos o se preparan tal como se describe más abajo.

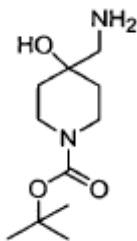
Ejemplo 59



Preparación de (4-aminotetrahidropiran-4-il)metanol

10 El (4-aminotetrahidropiran-4-il)metanol se prepara añadiendo LAH (99%, 1,2 g) poco a poco a una mezcla agitada de clorhidrato de ácido 4-aminotetrahidropirano-4-carboxílico (2,0 g, 11,0 mmol) en THF (30 ml) a 0°C. Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y la reacción se extingue con cuidado mediante la adición de Na₂SO₄·10H₂O (4 g) poco a poco. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se calienta a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite para obtener el producto deseado.

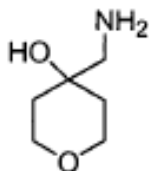
15 Ejemplo 60



Preparación de 4-aminometil-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo

20 El 4-aminometil-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo se prepara a partir de 1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo (Bourrain y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 9(23): 3369-3374 (1999)). Se añade NH₄OH acuoso concentrado (6 ml) a una solución de 1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo (0,50 g, 2,3 mmol) en MeOH (4 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se retira de la refrigeración y se deja calentar a temperatura ambiente. Después de 7 horas, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 61

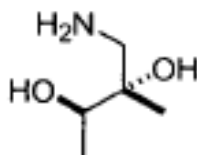


25

Preparación de 4-aminometiltetrahidropiran-4-ol

30 El 4-aminometiltetrahidropiran-4-ol se prepara a partir de 1,6-dioxa-espiro[2.5]octano. Una solución de 1,6-dioxaespiro[2.5]octano (0,19 g, 1,7 mmol) en MeOH (3,5 ml) se añade a NH₄OH acuoso concentrado (4,3 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna (10% MeOH, 2% Et₃N en DCM) para obtener 90 mg (41%) del producto deseado en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 62



Preparación de (2RS,3SR)-1-amino-2-metil-2,3-butanodiol

El (2RS,3SR)-1-amino-2-metil-2,3-butanodiol se prepara a partir de acetato de 1,2-dimetilalilo. A una solución agitada de acetato de 1,2-dimetilalilo (6,80 g, 53,1 mmol) en cloruro de metileno (500 ml) se añade lentamente mCPBA (17 g, 69 mmol). Cuatro horas después, la mezcla de reacción se lava con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra bajo presión reducida. Una purificación mediante cromatografía en columna (20% dietil éter en pentano; repetido) proporciona un 1-(2-metiloxiranil)etil éster del ácido (1RS, 2SR)acético (3,45 g, 45%). Una pequeña cantidad de 1-(2-metiloxiranil)etil éster de ácido (1RS, 2SR)acético se convirtió en (2RS,3SR)-3,4-epoxi-3-metil-2-butanol (JACS (1990) 112(13):5285) mediante tratamiento con K₂CO₃ en MeOH para confirmar la estereoquímica relativa de este material racémico. Luego se añade K₂CO₃ (1,54 g, 11,1 mmol) a una solución agitada del acetato de (R*)-1-((S*)-2-metiloxiranil)etilo (1,70 g, 11,8 mmol) en MeOH (12 ml). Una hora después, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite. El filtrado se añade lentamente a través de un embudo de adición a 20 ml de NH₄OH acuoso concentrado. Después de 16 horas de agitación, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna (20% MeOH, 2% Et₃N en DCM) para obtener 0,97 g (69%) del producto deseado en forma de un sólido amarillo claro.

Ejemplo 63

Preparación de N⁴-[3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil]-N⁶-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-N⁶-metilquinazolin-4,6-diamina

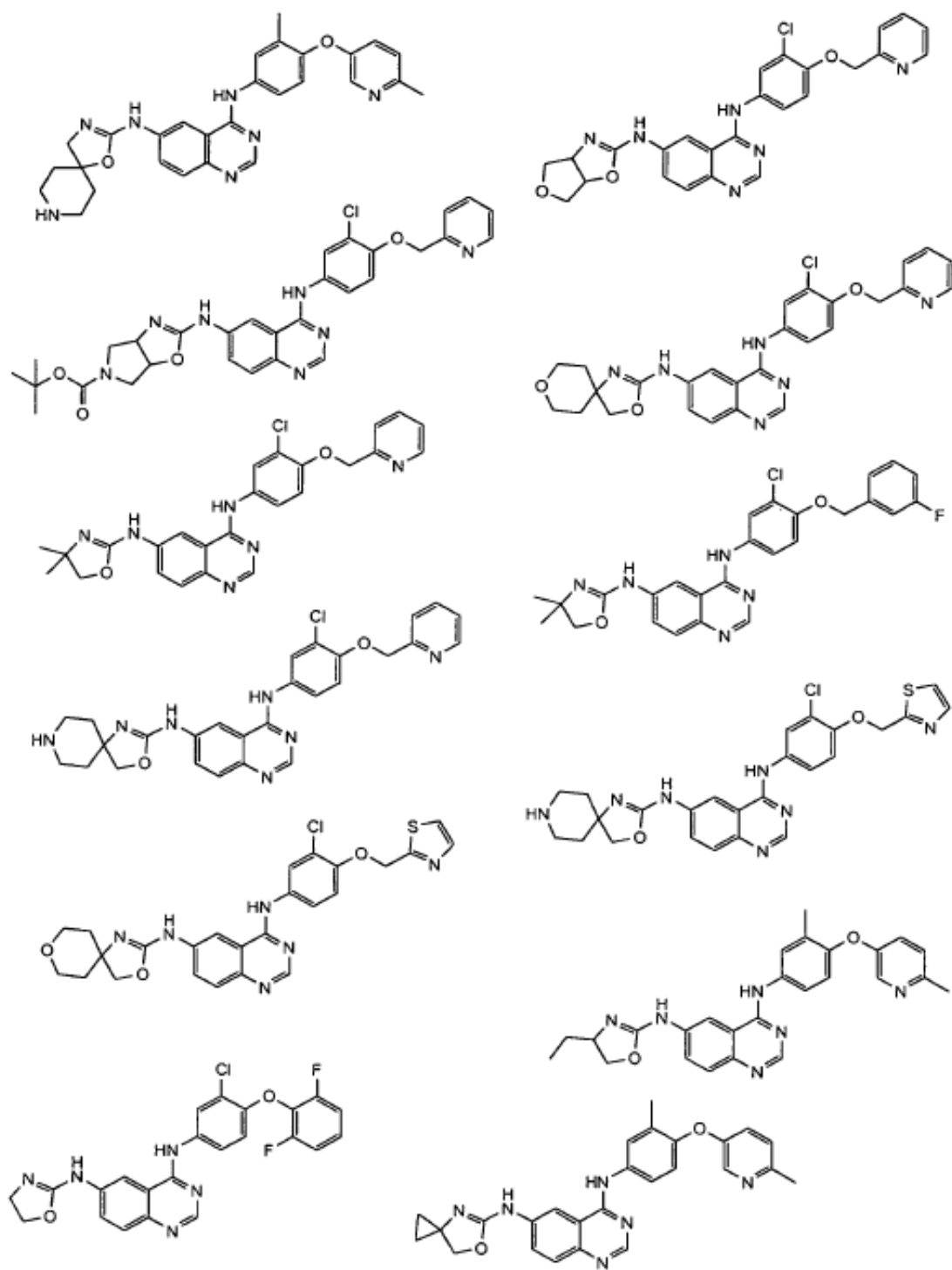
Paso A: Una solución de N⁴-[3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil]quinazolin-4,6-diamina (1,09 g, 2,76 mmol) y dicarbonato de di-*t*-butilo (2,0 g, 3,3 equivalentes) se calentó en *t*-BuOH:DCE (1:1) en un tubo cerrado, a 90-95°C, durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se retiraron bajo presión reducida y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (60% EtOAc/hexanos), con lo que se obtuvo un sólido amarillo (670 mg, 49%).

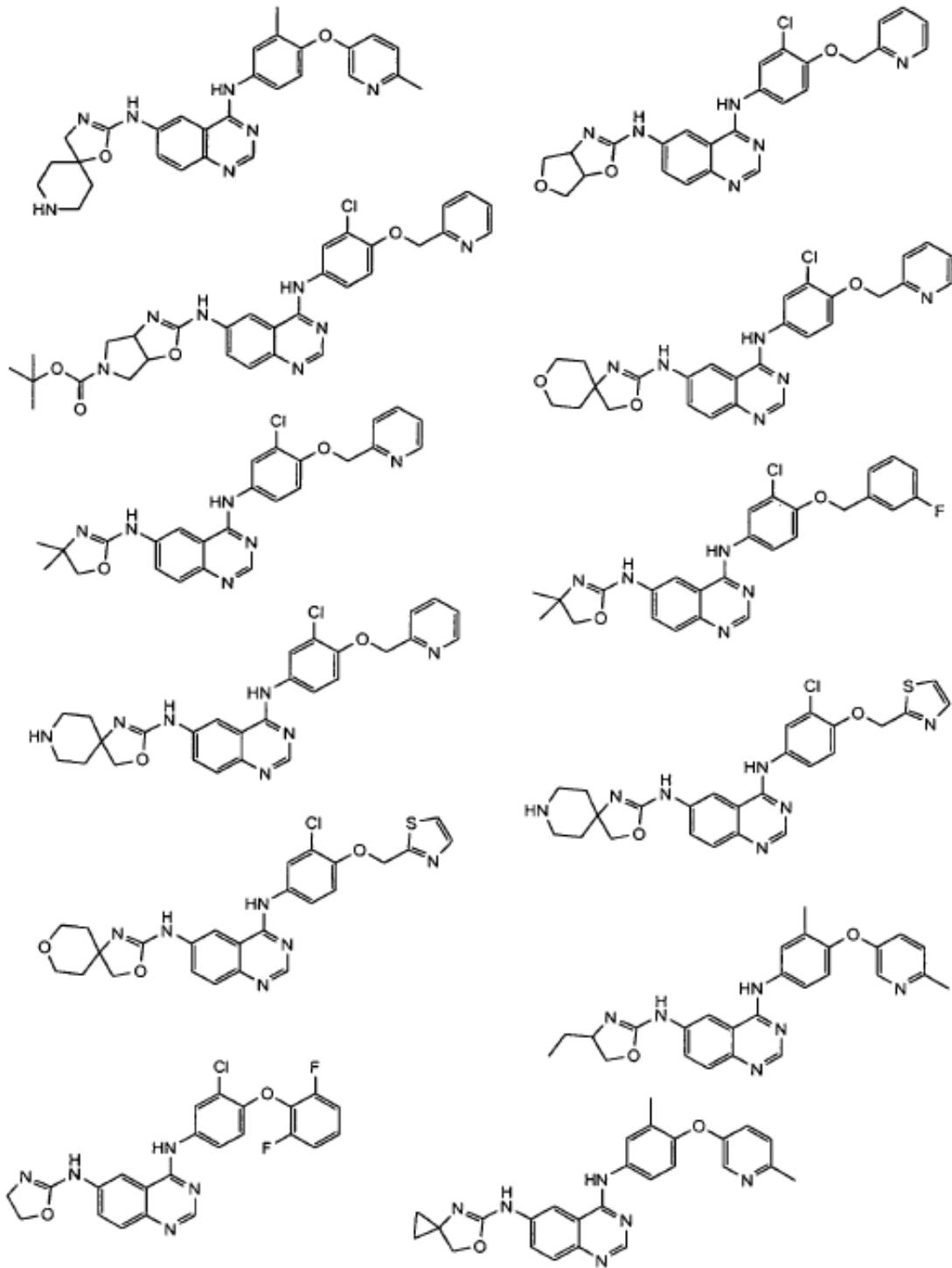
Paso B: El material purificado del Paso A se recogió en THF (5-10 ml) a 0°C y se añadió LAH (solución 1,0 M en THF, 1 equivalente). La solución se sometió a reflujo durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF y la reacción se extinguió mediante la adición de decahidrato de sulfato de sodio en exceso poco a poco. La reacción se filtró y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100% EtOAc), con lo que se obtuvo un sólido amarillo.

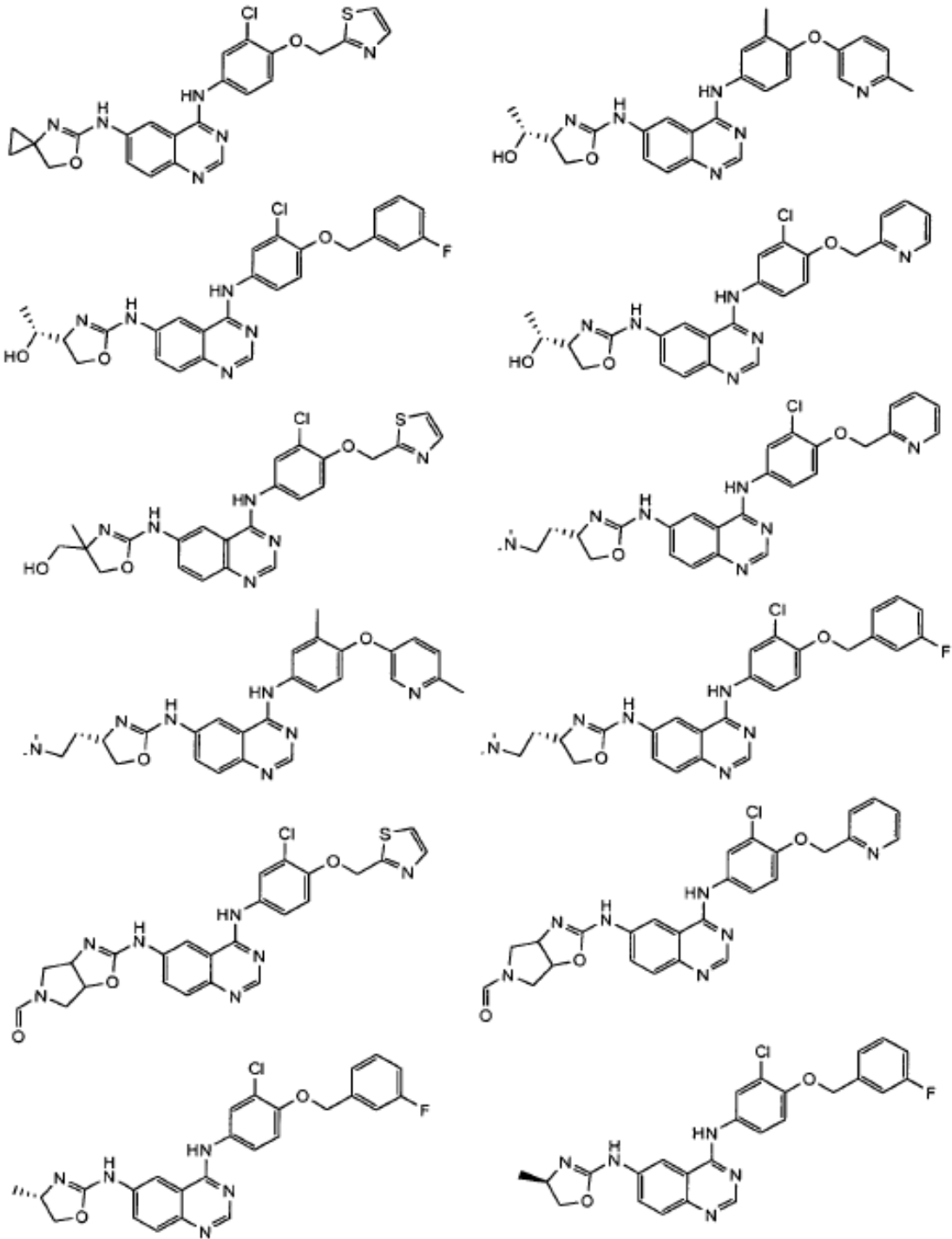
Paso C: El material purificado del Paso B (63 mg, 0,15 mmol) se recogió en THF (3 ml) y se añadió isocianato de 2-cloroetilo (32 µl, 2,4 equivalentes). La reacción se calentó a 50°C hasta que se formó un precipitado pesado. El producto se obtuvo en forma de un sólido amarillo intenso mediante filtración en vacío (26 mg, 33%).

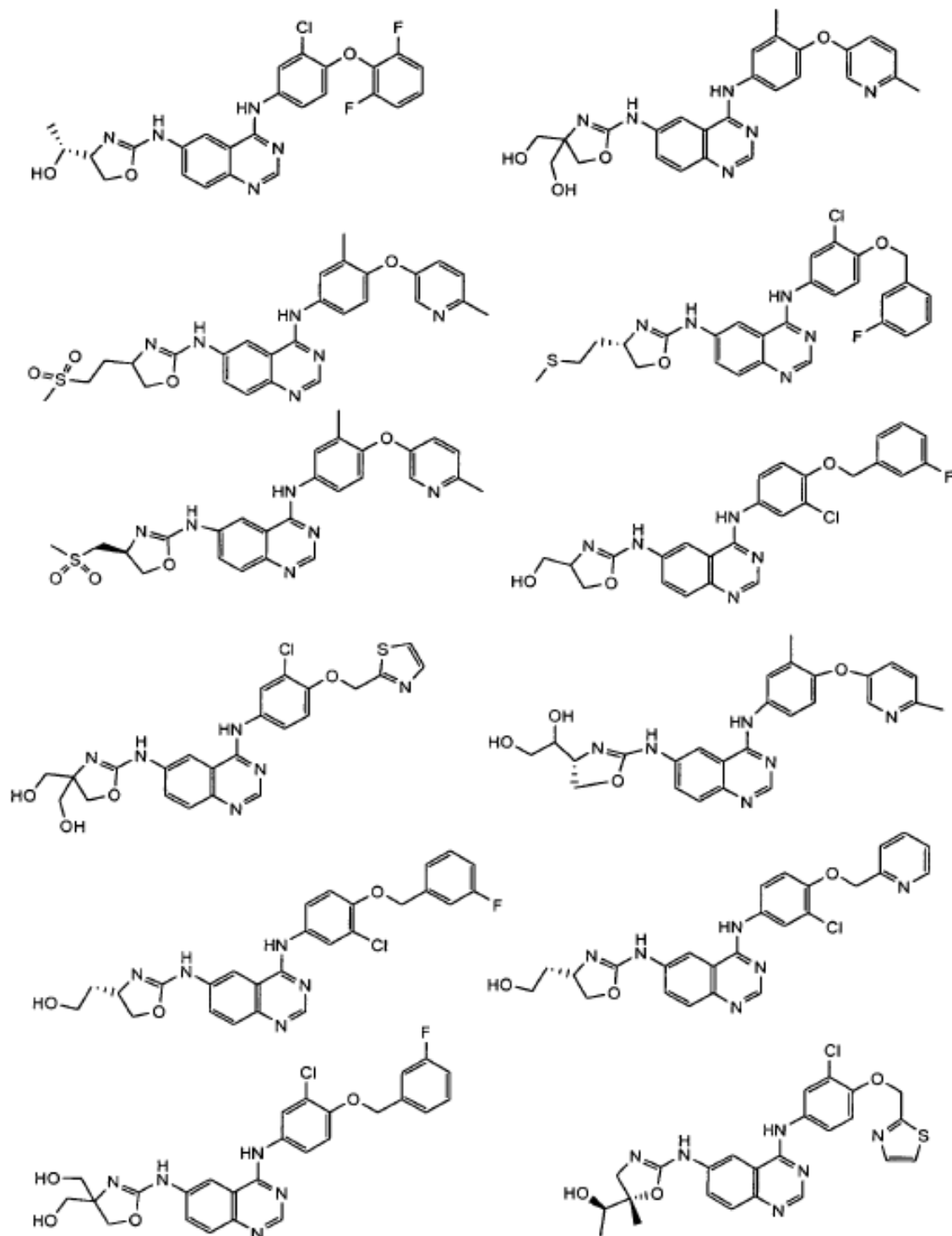
Paso D: El material del Paso C se recogió en MeCN y se filtró a través de Celite. Una cromatografía en gel de sílice dio como resultado N⁴-[3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil]-N⁶-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-N⁶-metilquinazolin-4,6-diamina (6 mg, 25%).

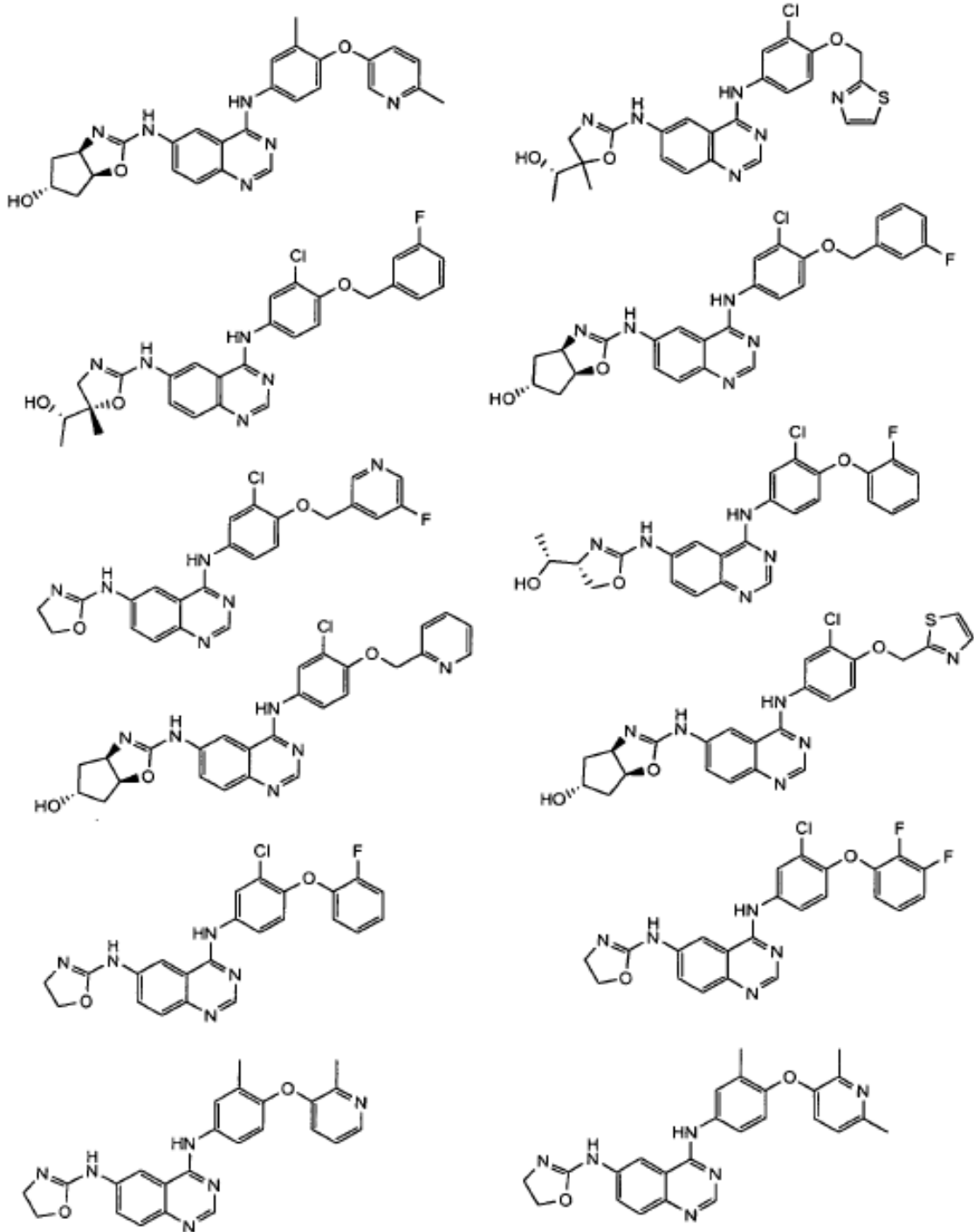
Otros compuestos de la presente invención incluyen:

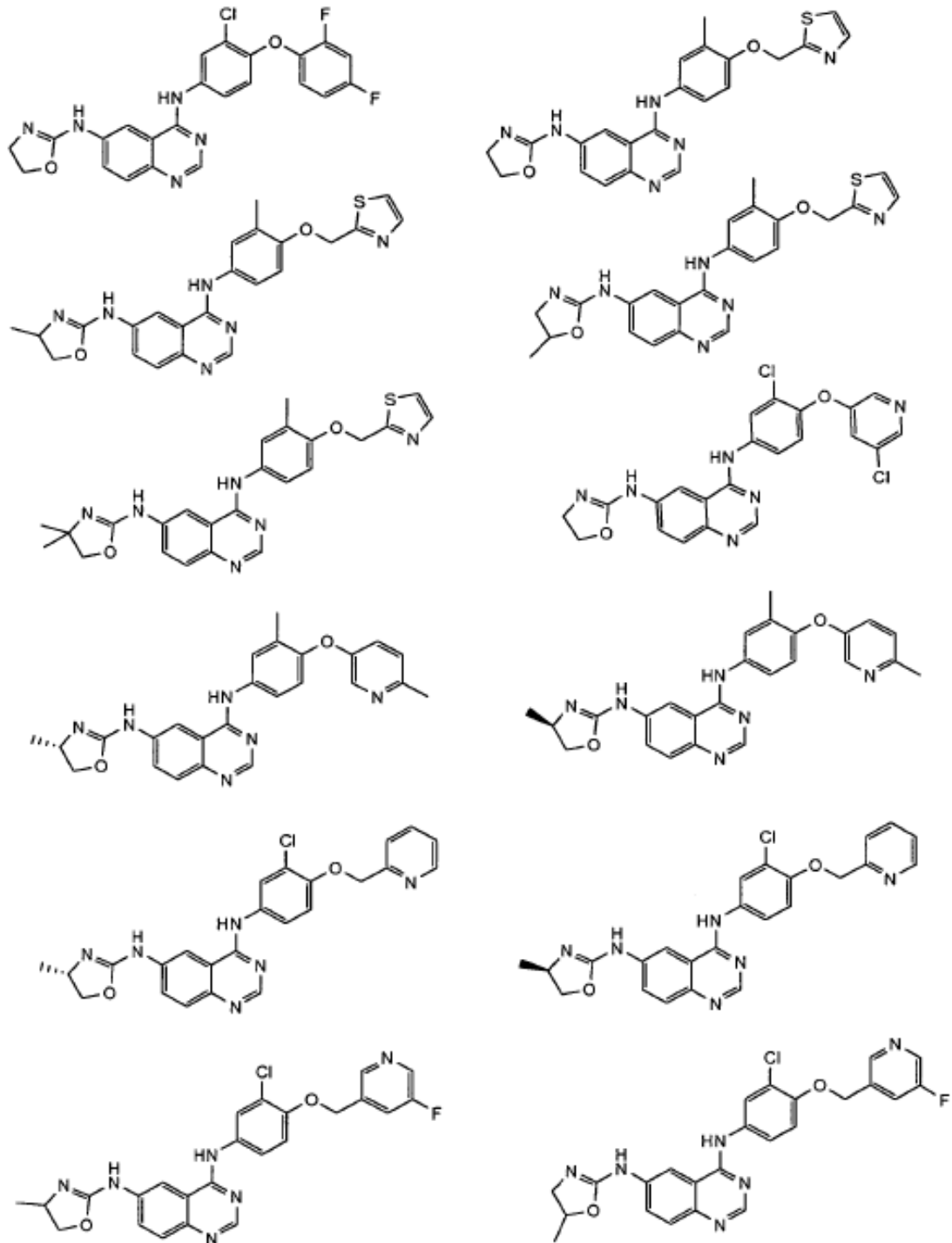


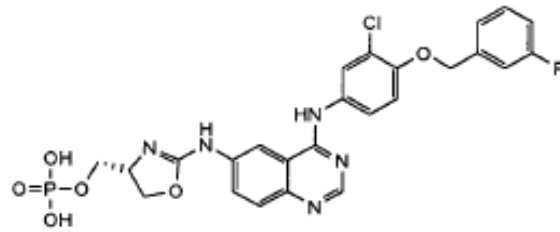
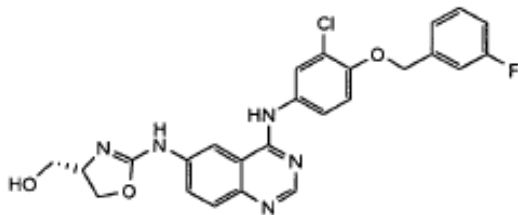
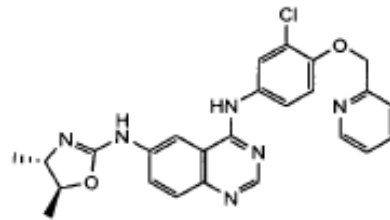
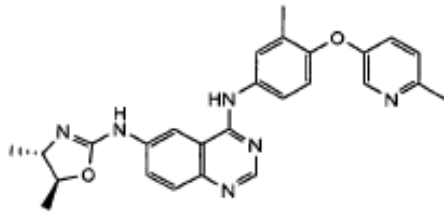
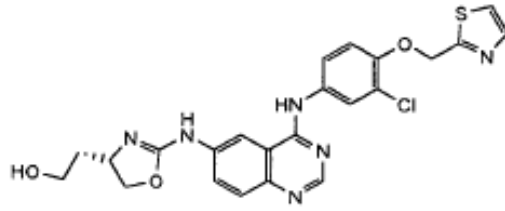
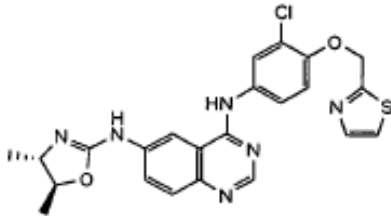
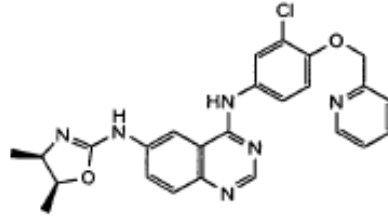
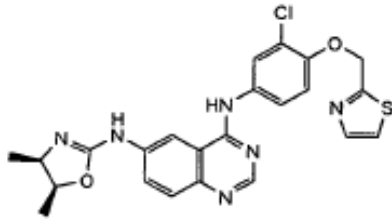
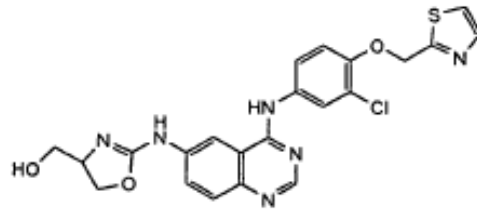
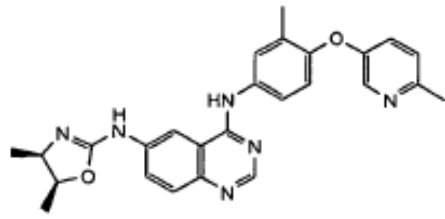


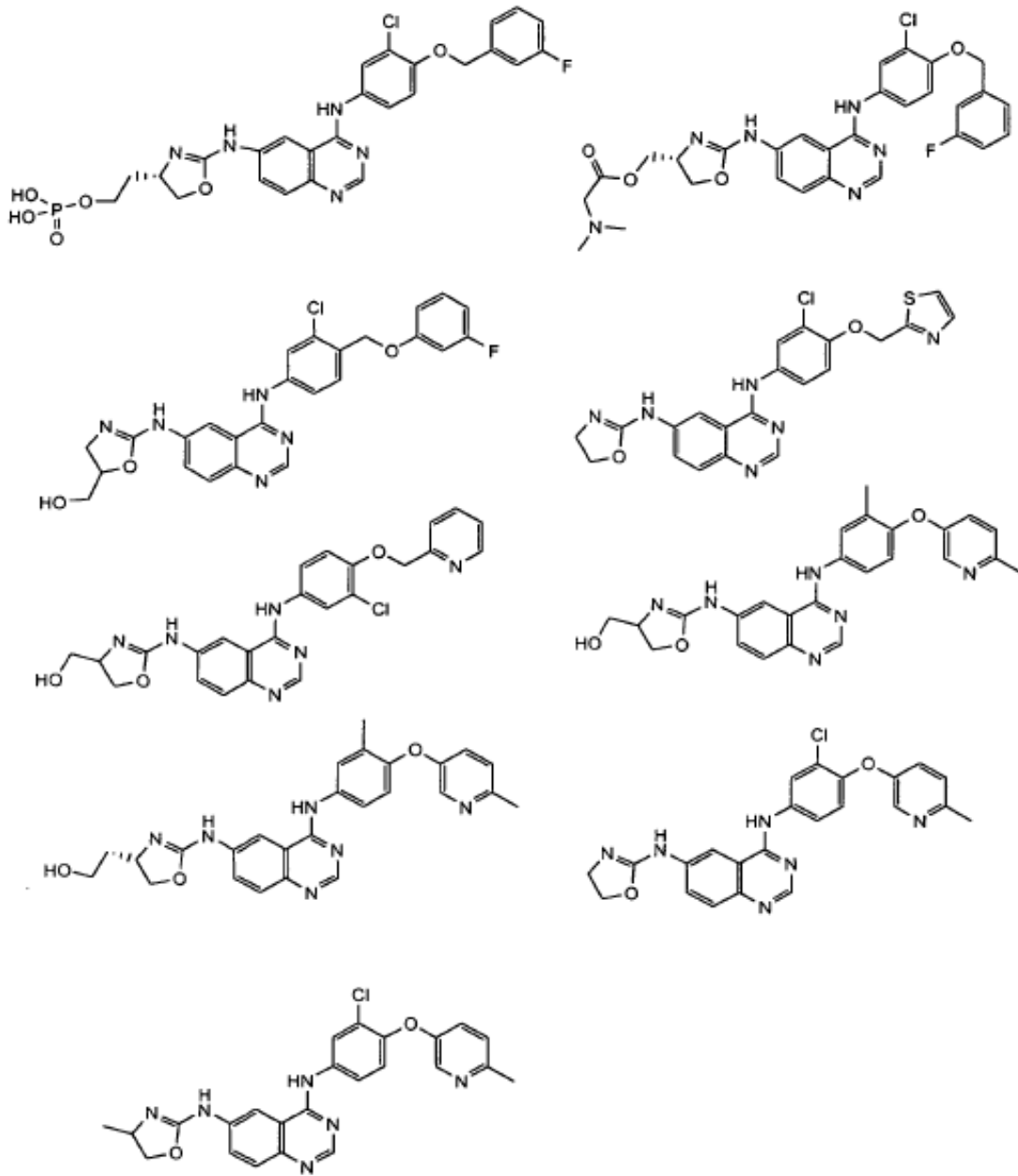








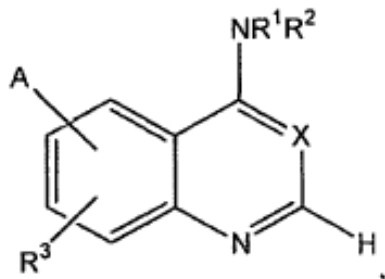




5 Las expresiones "comprende", "que comprende", "incluyen", "que incluye" e "incluye", cuando se utilizan en esta especificación y en las siguientes reivindicaciones, están destinadas a especificar la presencia de las características, totalidades, componentes o pasos indicados, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características, totalidades, componentes, pasos o grupos adicionales.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que incluye enantiómeros resueltos, diastereoisómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, comprendiendo dicho compuesto la fórmula I:



5 donde

A está unido al menos a uno de los carbonos en las posiciones 5, 6, 7 u 8 del anillo bicíclico y donde el anillo bicíclico no está sustituido o está sustituido con uno o dos grupos R^3 independientes;

X es N o C-CN;

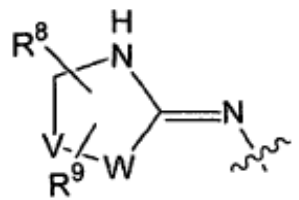
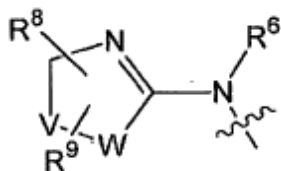
A es Z;

10 R^1 es una fracción arilo o heteroarilo sustituida o no sustituida, monocíclica o bicíclica;

R^2 es H;

R^3 es hidrógeno u $-OR^6$;

Z es



donde, cuando $R^6 = H$, Z incluye además

15 y donde Z incluye uno o más grupos R^8 o R^9 , pudiendo dichos grupos R^8 y R^9 estar unidos al mismo átomo o a átomos diferentes; W es O y V es CR^8R^9 ;

20 R^6 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de entre el grupo consistente en hidrógeno, trifluorometilo, alquilo(C_1-C_{10}), $(CH_2)_{0-4}$ -cicloalquilo(C_3-C_{10}), arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilo parcialmente insaturado y heterocicloalquilo, opcionalmente estando dicho alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo parcialmente insaturado o heterocicloalquilo sustituido con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de entre el grupo consistente en oxo, halógeno, alquilo(C_1-C_{10}), alqueno(C_2-C_{10}), alquino(C_2-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquilalquilo(C_3-C_{10}), ciano, nitro, OR^6 , NR^6R^8 , SR^6 , trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilo parcialmente insaturado y heterocicloalquilo;

25 o R^6 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, se pueden unir independientemente para completar un anillo cicloalquilo de 3 a 10 miembros o un anillo heterocicloalquilo que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo consistente en O, S, SO, SO_2 y NR^6 , opcionalmente estando sustituido cada carbono del anillo con uno a tres grupos seleccionados independientemente de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo(C_1-C_{10}), alqueno(C_2-C_{10}), alquino(C_2-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquilalquilo(C_3-C_{10}), ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR^8 , NR^6R^8 , SR^6 , heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilo parcialmente insaturado y heterocicloalquilo, siempre que dicho anillo no contenga dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes;

35 o R^6 y R^9 , junto con los átomos a los que están unidos, se pueden unir independientemente para completar un anillo cicloalquilo de 3 a 10 miembros o un anillo heterocicloalquilo que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo consistente en O, S, SO, SO_2 y NR^6 , opcionalmente estando sustituido cada carbono del anillo con uno a tres grupos seleccionados independientemente de entre el

grupo consistente en halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), alqueno(C₂-C₁₀), alquino(C₂-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₀), cicloalquilalquilo(C₃-C₁₀), ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, OR⁸, NR⁶R⁶, SR⁶, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilo parcialmente insaturado y heterocicloalquilo, siempre que dicho anillo no contenga dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes;

y donde

el término "alquilo", tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono, pudiendo el grupo alquilo estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes;

el término "alquilenos" significa un grupo hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado de uno a doce átomos de carbono;

el término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un enlace doble, pudiendo el grupo alqueno estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos, incluyendo grupos de orientaciones "cis" y "trans" o alternativamente orientaciones "E" y "Z";

el término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a doce carbonos que contiene al menos un enlace doble, pudiendo el grupo alqueno estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;

el término "alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un enlace triple, pudiendo el grupo alquino estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;

el término "alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a doce carbonos que contiene al menos un enlace triple, pudiendo el grupo alquino estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;

el término "alilo" se refiere a un grupo de fórmula RC=CHCHR donde R es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o cualquier sustituyente tal como los definidos aquí, pudiendo el alilo estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;

el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado de tres a doce átomos de carbono, pudiendo el cicloalquilo estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos, y que adicionalmente incluye estructuras cicloalquilo bicíclicas o tricíclicas, donde las estructuras bicíclicas y tricíclicas pueden incluir un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado fusionado con un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo arilo o heteroarilo;

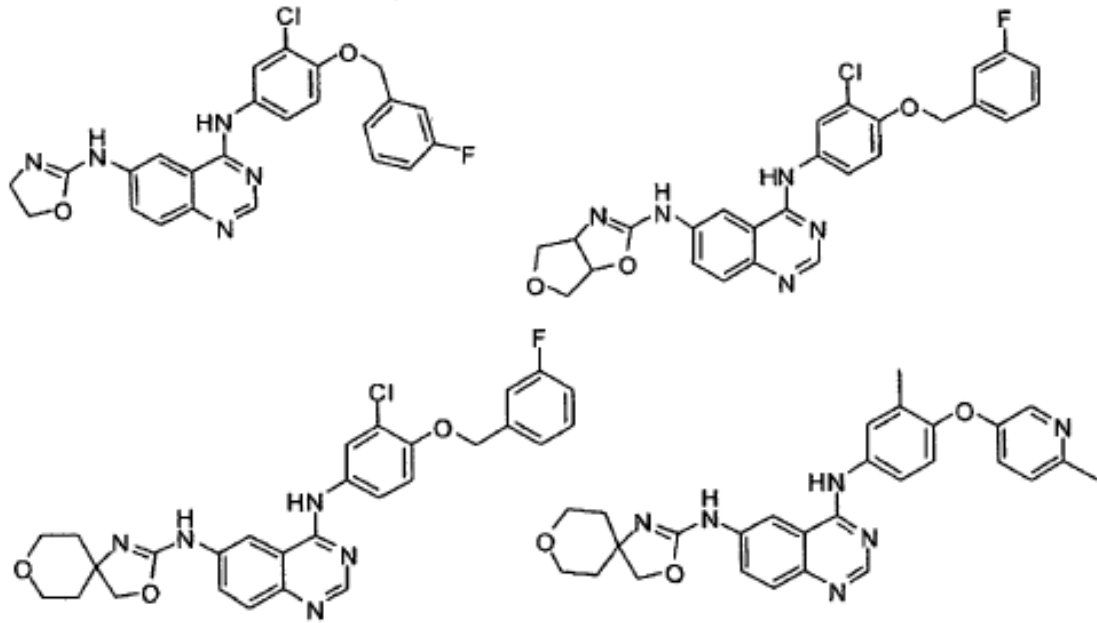
el término "heteroalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono donde al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, pudiendo el grupo consistir en un grupo de carbonos o con heteroátomos, y opcionalmente está sustituido de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos, el término "heteroalquilo" incluye grupos alcoxi y heteroalcoxi;

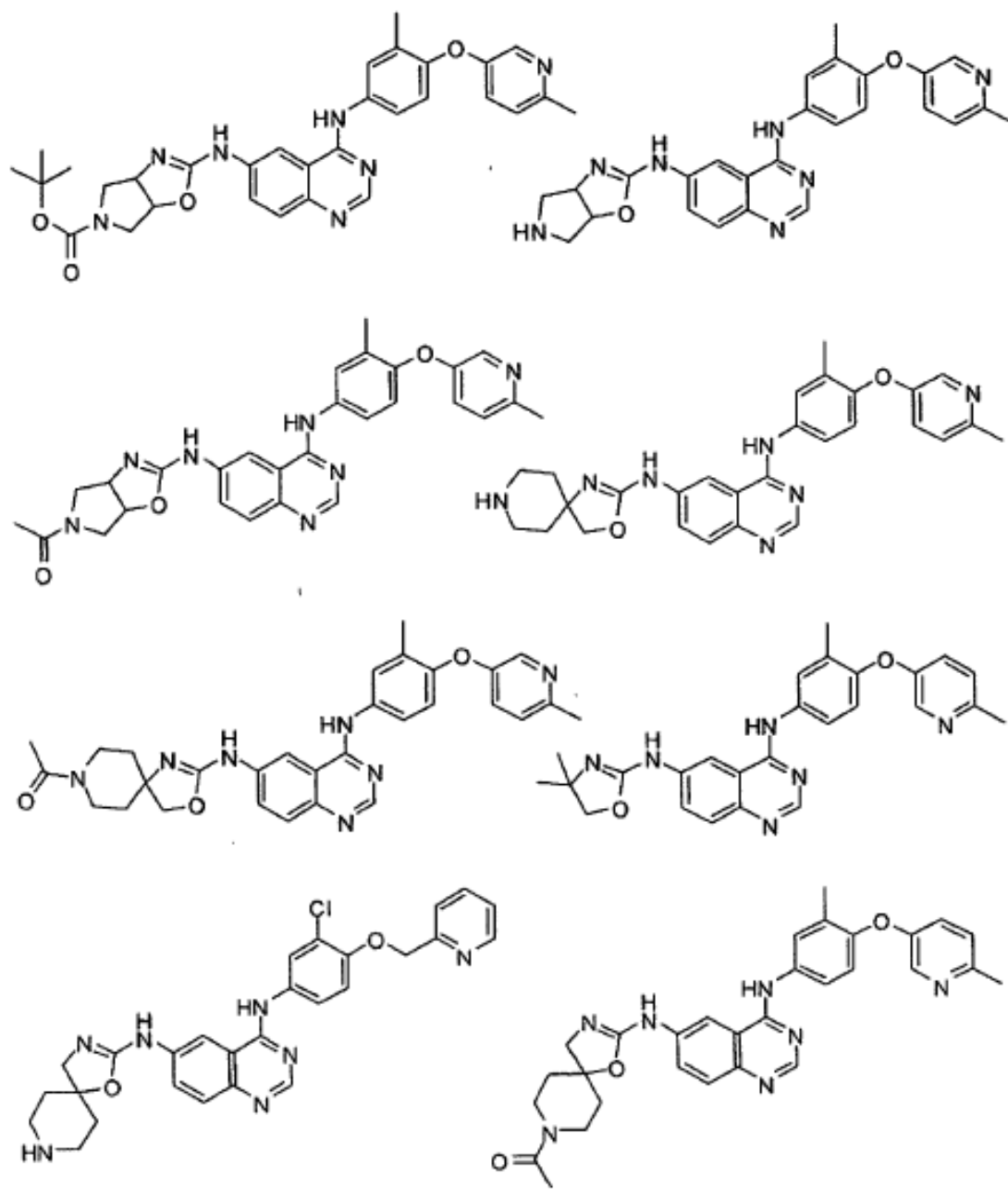
el término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos de anillo donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el resto de los átomos del anillo iguales a C y pudiendo uno o más átomos del anillo estar sustituidos opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos más abajo, y donde el grupo puede ser un grupo de carbono o con heteroátomos, incluyendo aquellos donde los grupos heterocíclicos están fusionados con anillos aromáticos o heteroaromáticos;

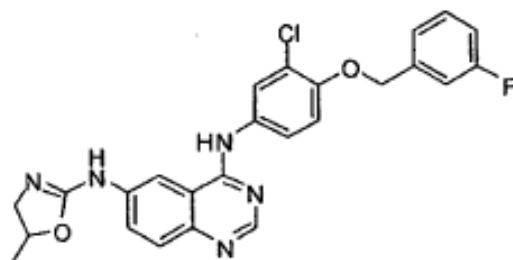
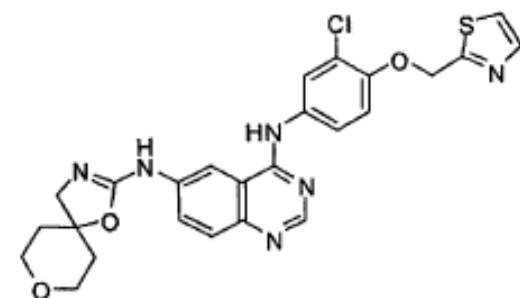
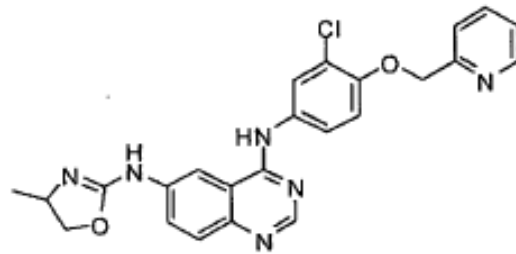
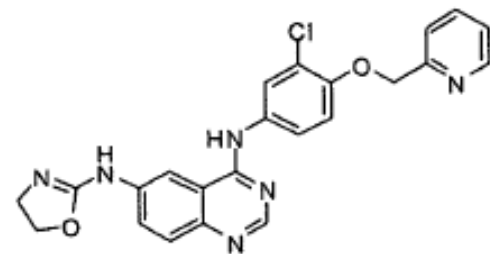
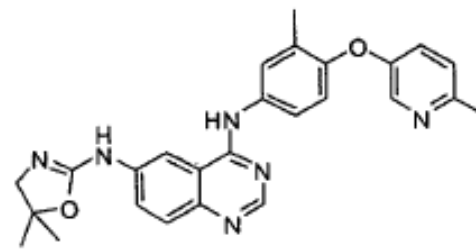
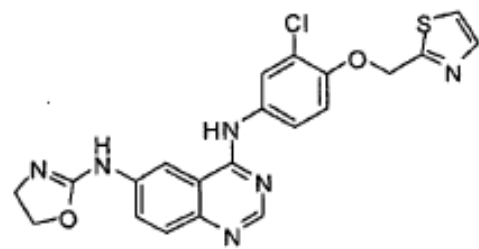
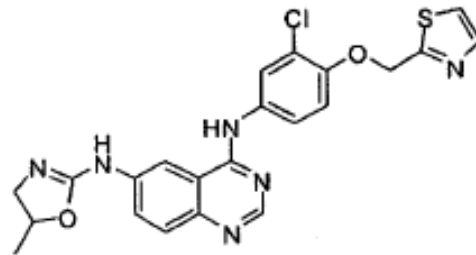
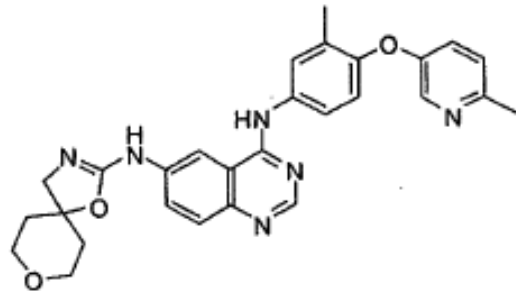
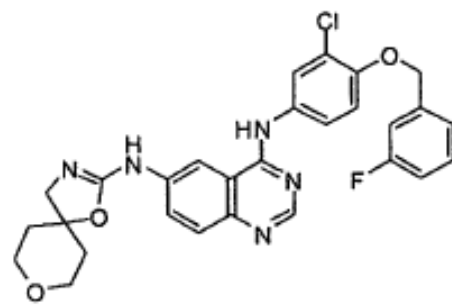
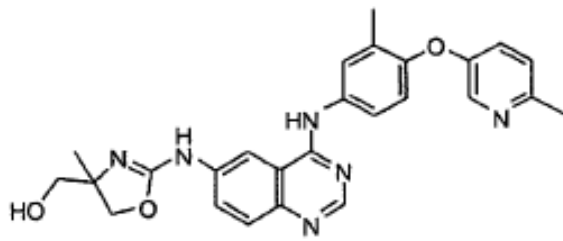
el término "heteroalqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de tres a doce átomos de carbono que contiene al menos un enlace doble y donde al menos uno de los átomos de carbono de ha sustituido por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, pudiendo el grupo ser un grupo de carbono o de heteroátomos y que opcionalmente está sustituido de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos, incluyendo grupos con orientaciones "cis" y "trans" o alternativamente "E" y "Z";

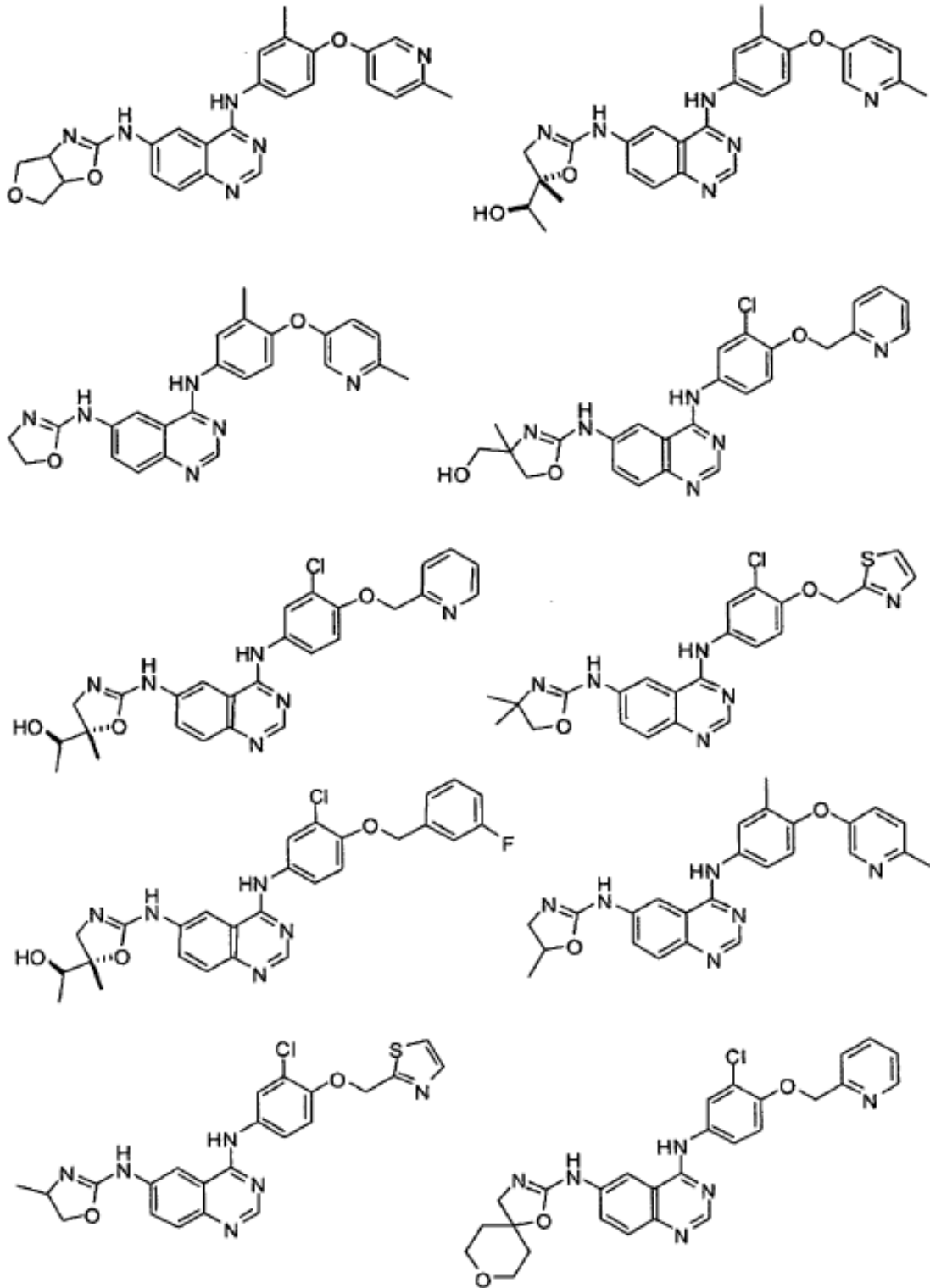
el término "heteroalquino" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de tres a doce átomos de carbono que contiene al menos un enlace triple y donde al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, pudiendo el grupo ser un grupo de carbono o de heteroátomos, que opcionalmente está sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;

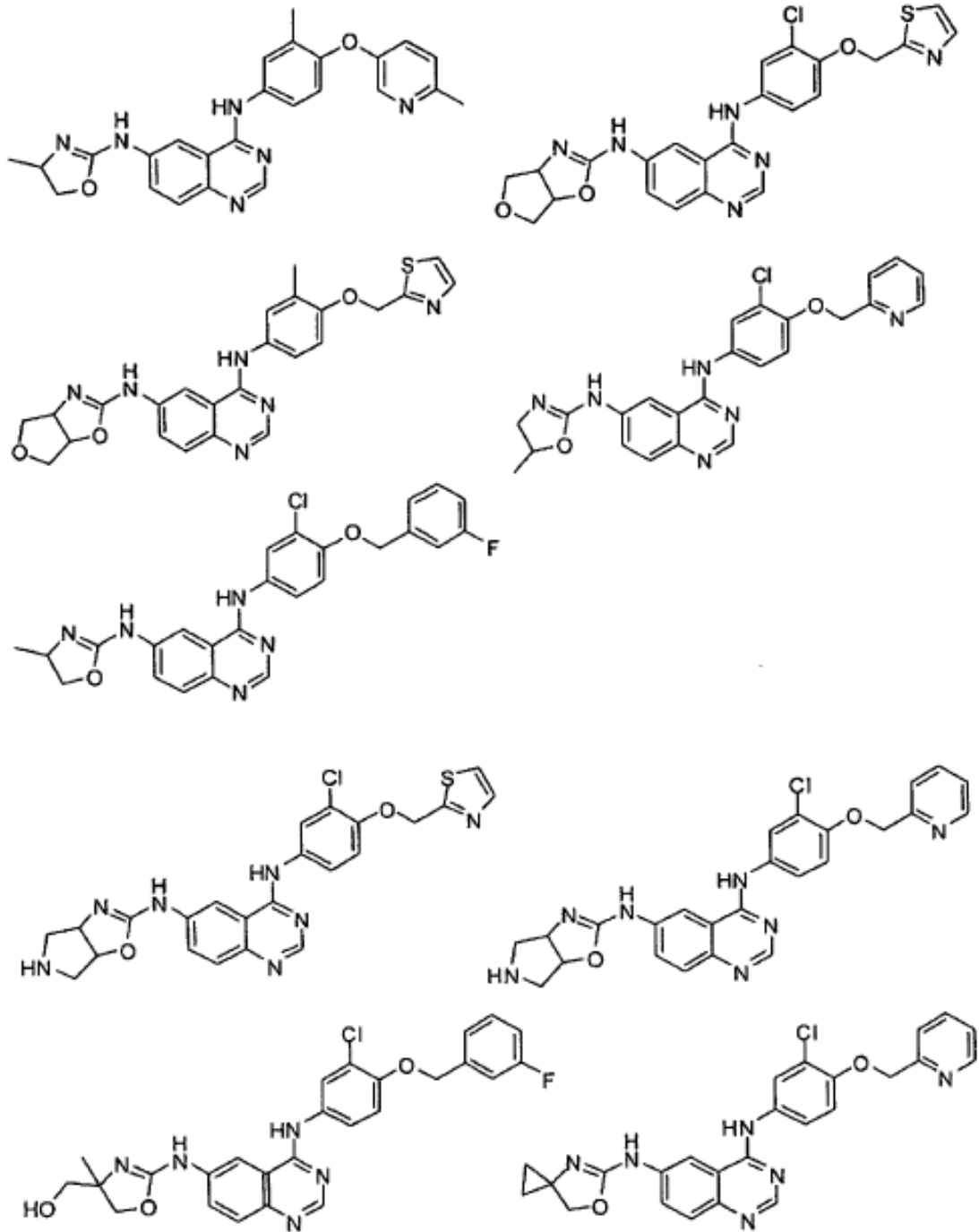
- 5 el término "heteroalilo" se refiere a grupos de fórmula $RC=CHCHR$ donde R es alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o cualquier sustituyente tal como se define aquí, donde al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido por un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, y pudiendo consistir el grupo en un grupo de carbono o heteroátomos, pudiendo estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes aquí descritos;
- el término "arilo" significa un grupo monocíclico de hidrocarburo aromático monovalente de 6 a 10 átomos de anillo o un hidrocarburo aromático policíclico, opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;
- 10 el término "heteroarilo" significa un grupo aromático monocíclico monovalente de 5 a 10 átomos de anillo o un radical aromático policíclico que contiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O o S, siendo los demás átomos del anillo C, opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes de los aquí descritos;
- el término "halo" representa flúor, cloro, bromo o yodo,
- y el término "halógeno" se refiere a un sustituyente de flúor, cloro, bromo o yodo;
- 15 y cuando un grupo está sustituido con un sustituyente, el sustituyente se selecciona de entre halo, alquilo, alilo, alqueniilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueniilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, G_n -cicloalquilo, G_n -heterocicloalquilo, G_n-OR^1 , G_n-NO_2 , G_n-CN , $G_n-CO_2R^1$, $G_n-(C=O)R^1$, $G_n-O(C=O)R^1$, G_n-O -alquilo, G_n-OAr , G_n-SH , G_n-SR^1 , G_n-SOR^1 , $G_n-SO_2R^1$, G_n-S-Ar , G_n-SOAr , G_n-SO_2Ar , arilo, heteroarilo, G_n-Ar , $G_n-(C=O)NR^2R^3$, $G_n-NR^2R^3$, $G_n-NR^1(C=O)R^1$, $G_n-SO_2NR^2R^3$, PO_3H_2 , y SO_3H_2 , siendo G igual a alquilenilo de 1 a 4 carbonos o alqueniileno o alquinileno en cada caso de 2 a 4 carbonos, pudiendo dicho alquilenilo, alqueniileno o alquinileno estar sustituido o no sustituido; n es cero o 1; R^1 , R^2 y R^3 son, independientemente, alquilo, alilo, alqueniilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueniilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, G_n -cicloalquilo o G_n -heterocicloalquilo; y Ar es arilo o heteroarilo, pudiendo dichos alquilo, alilo, alqueniilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueniilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, G_n -cicloalquilo, G_n -heterocicloalquilo, Ar, R^1 , R^2 y R^3 estar además sustituidos o no sustituidos.
- 20
- 25
2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque A está unido al menos a uno de los carbonos en la posición 6 o 7 del anillo bicíclico.
 3. Compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque R^3 es hidrógeno.
 - 30 4. Compuesto según la reivindicación 3, caracterizado porque X es N y R^3 es hidrógeno.
 5. Compuesto según las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque R^6 es hidrógeno.
 6. Compuesto según las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque Z está unido al menos a uno de los carbonos en la posición 6 o 7 del anillo bicíclico.
 - 35 7. Compuesto según la reivindicación 6, caracterizado porque Z está unido al carbono de la posición 6 del anillo bicíclico.
 8. Compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque V es CH_2 .
 9. Compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque R^9 es hidrógeno.
 10. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona entre:

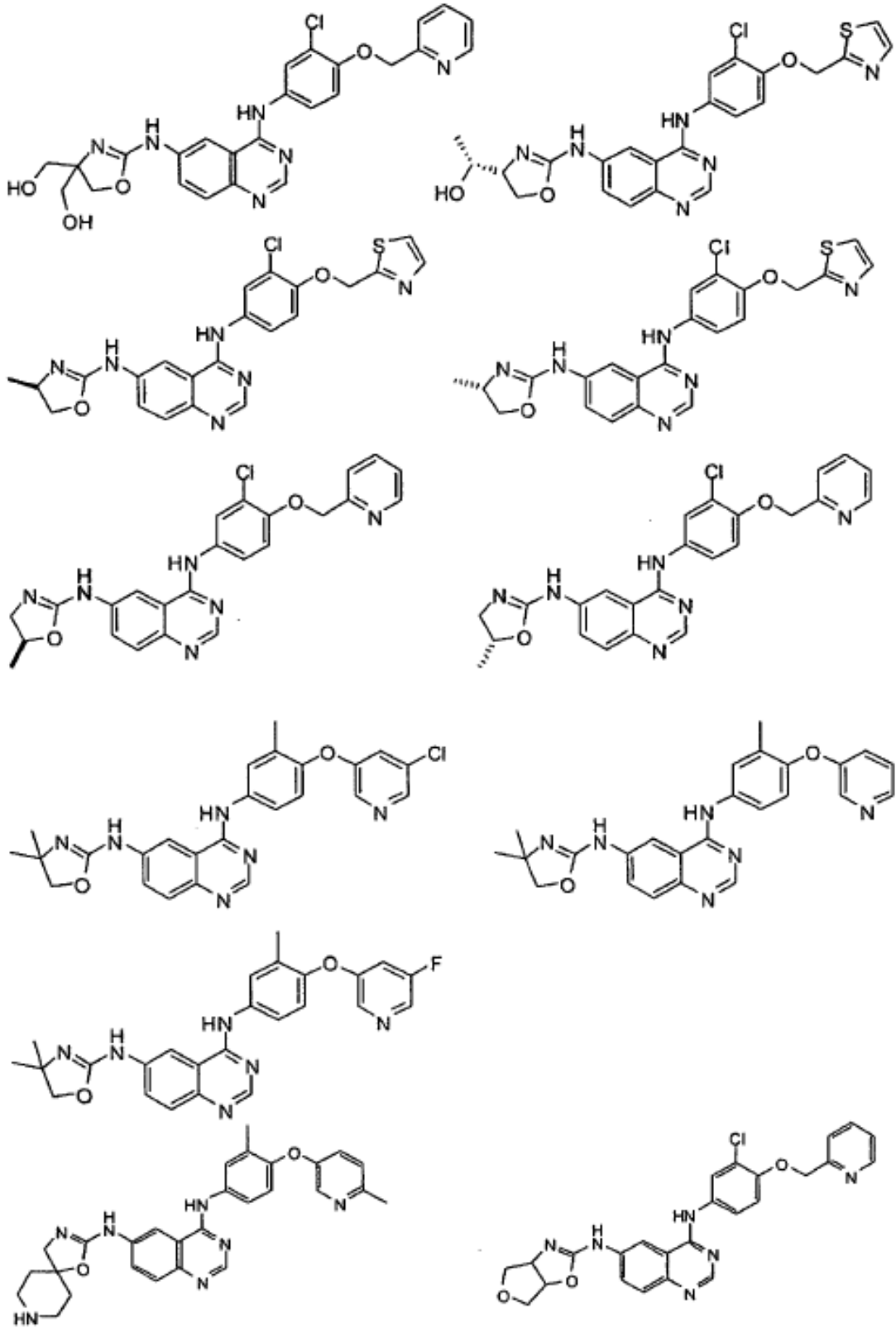


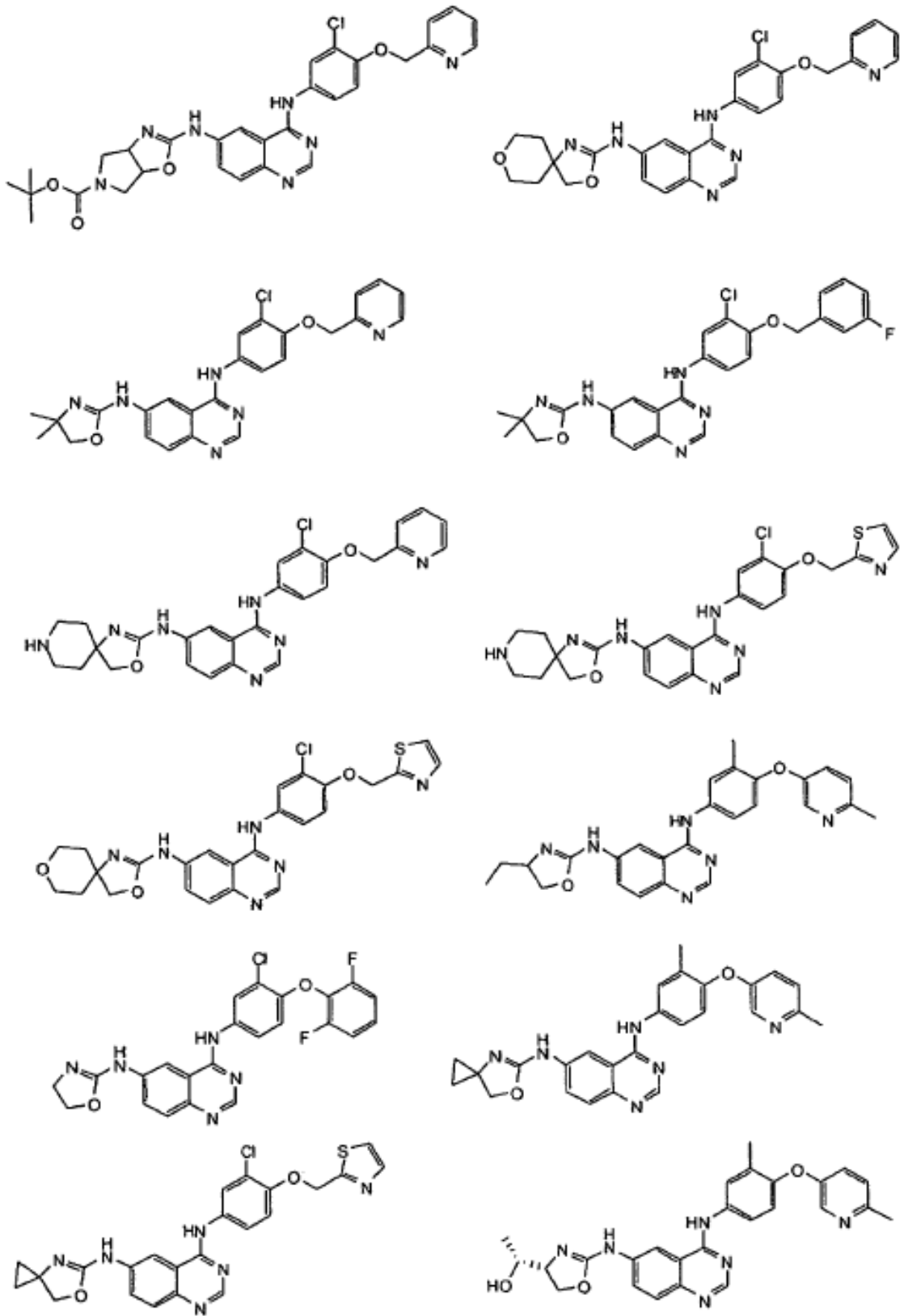


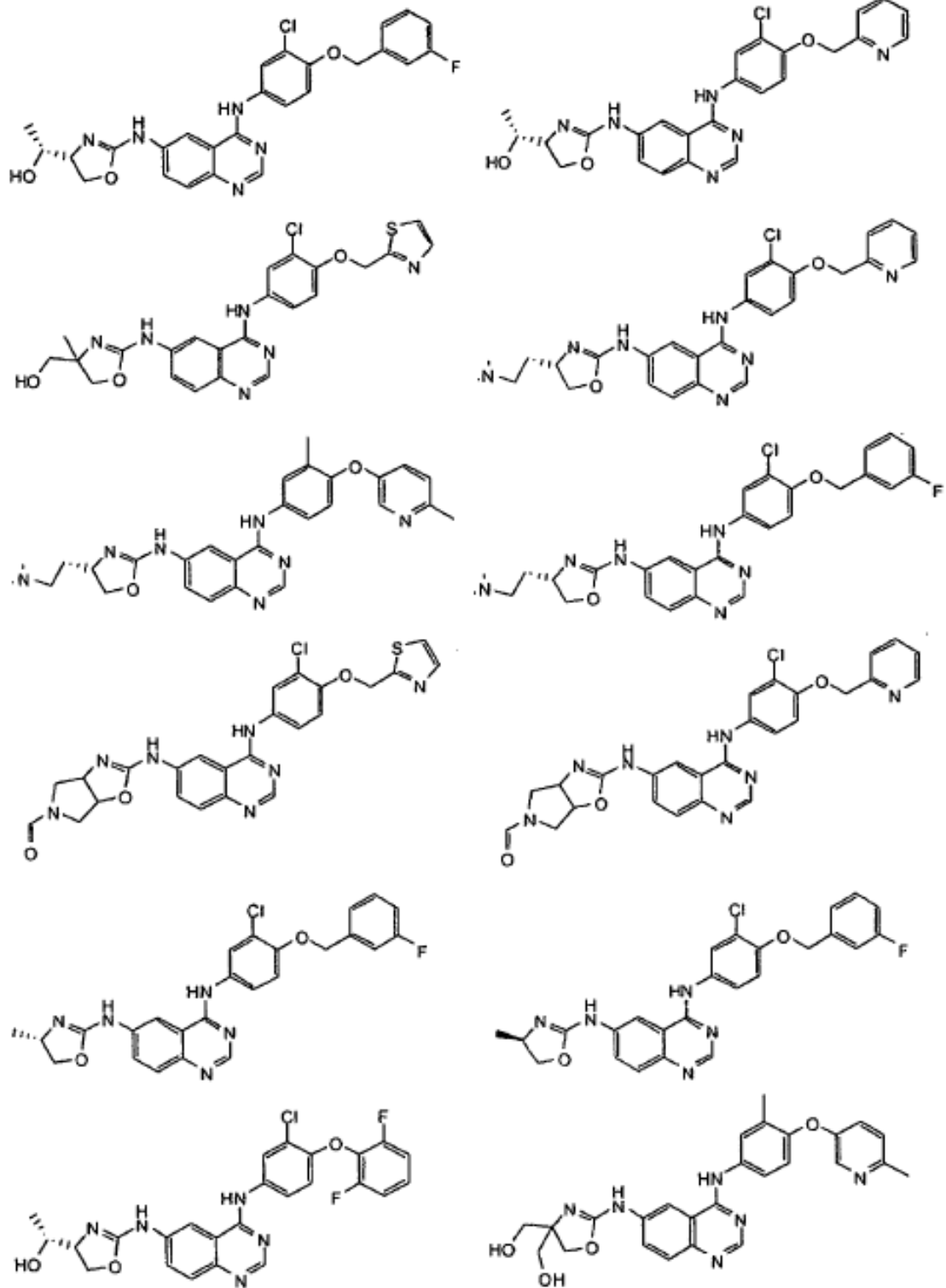


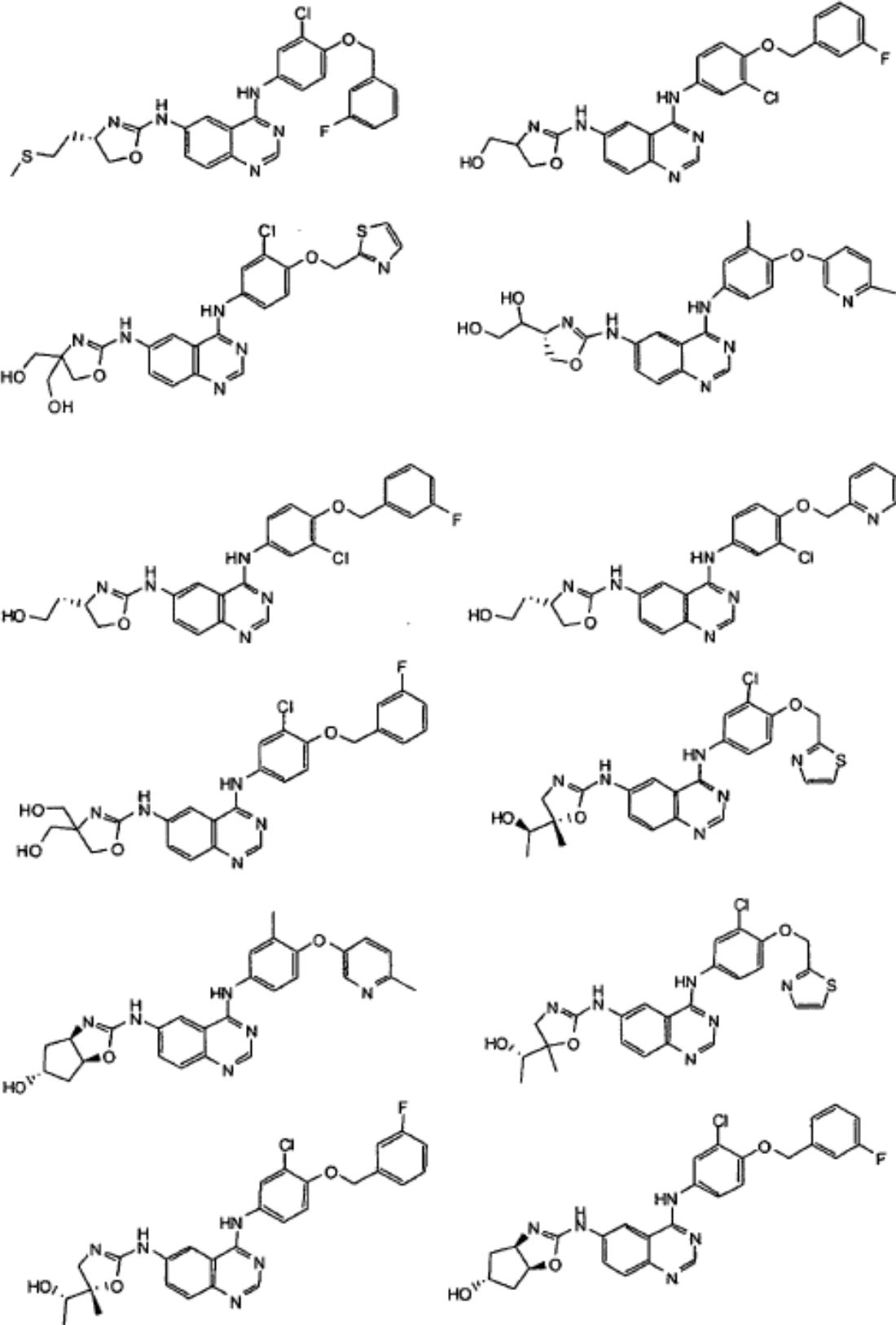


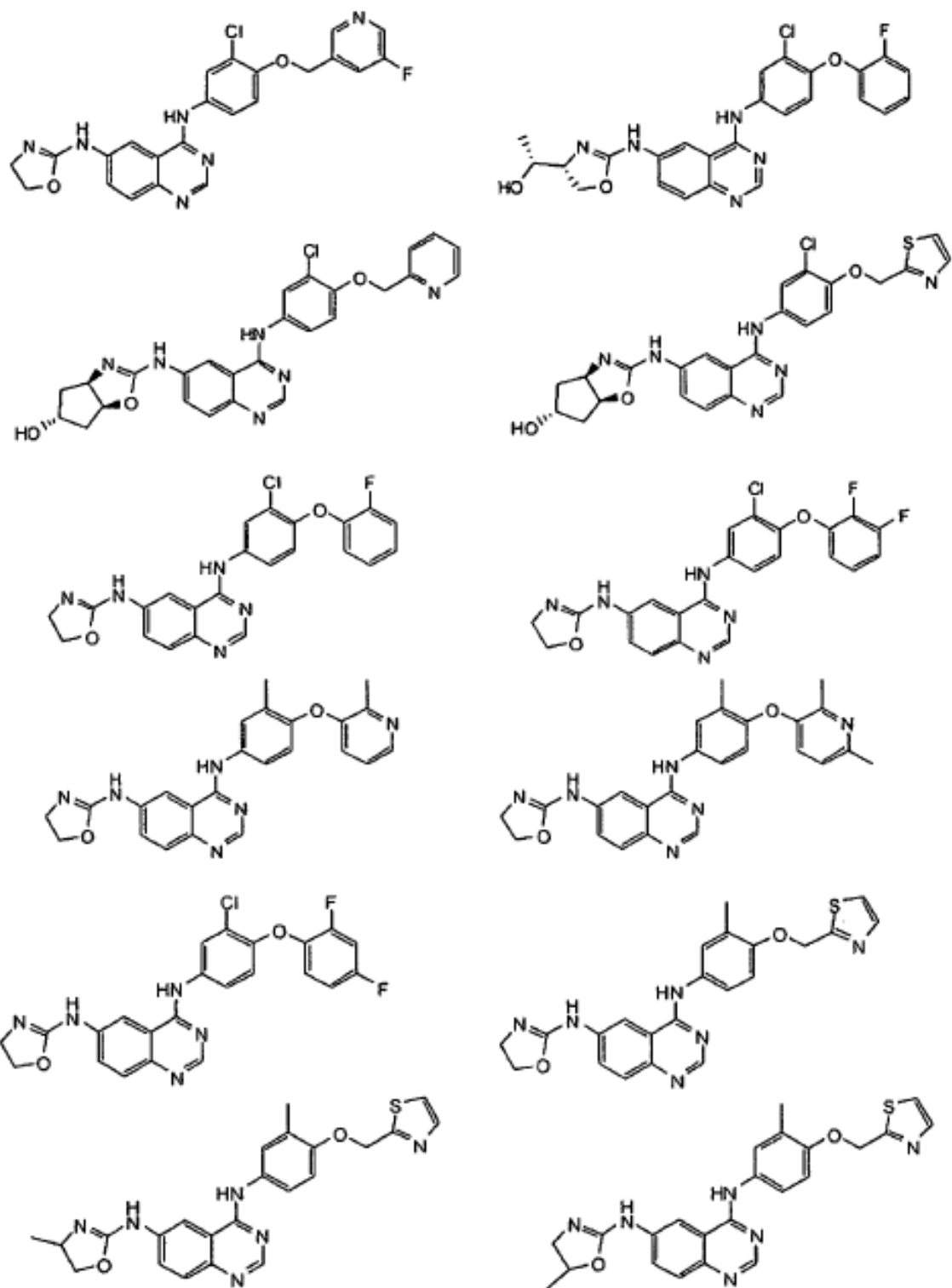


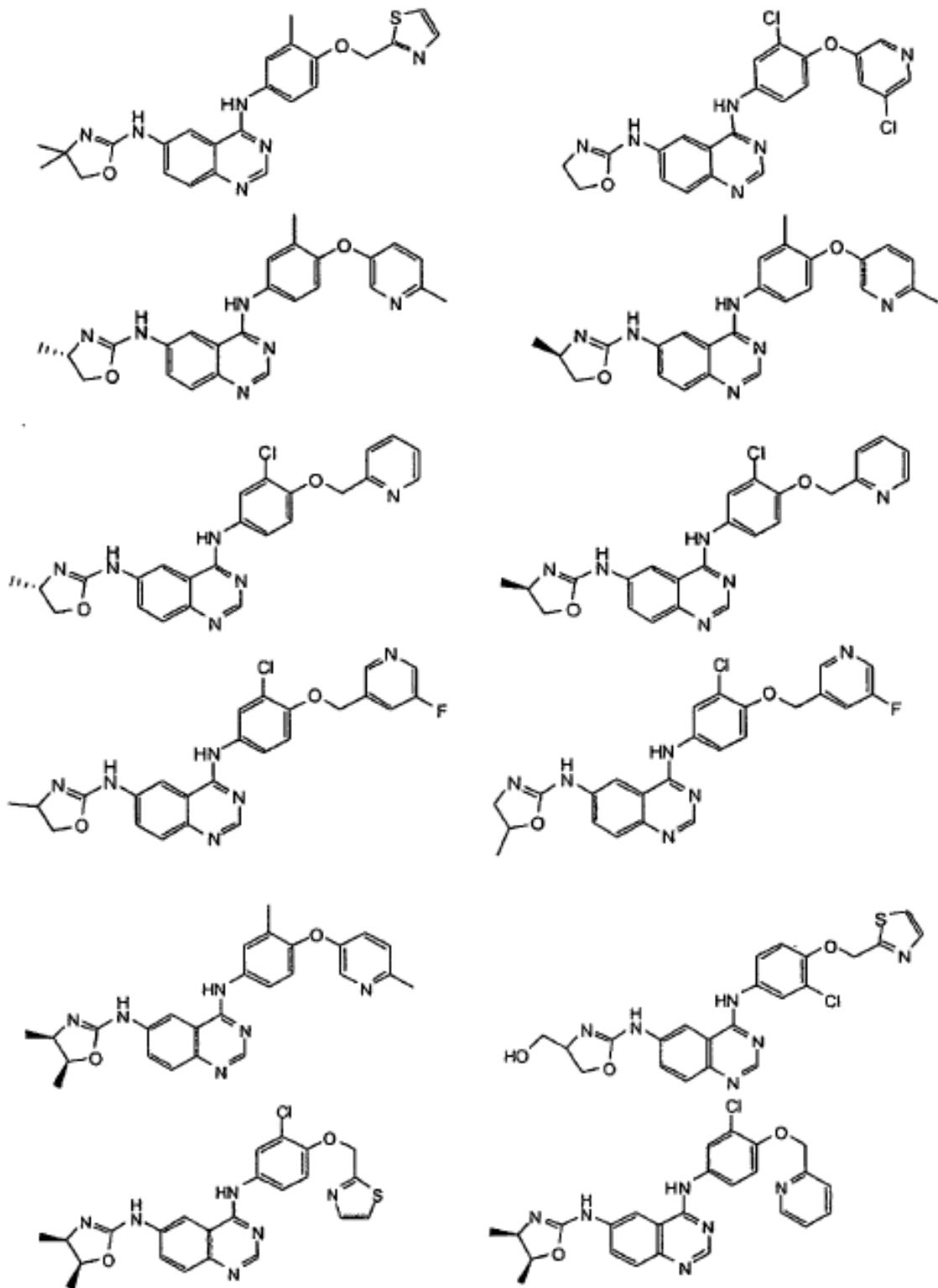


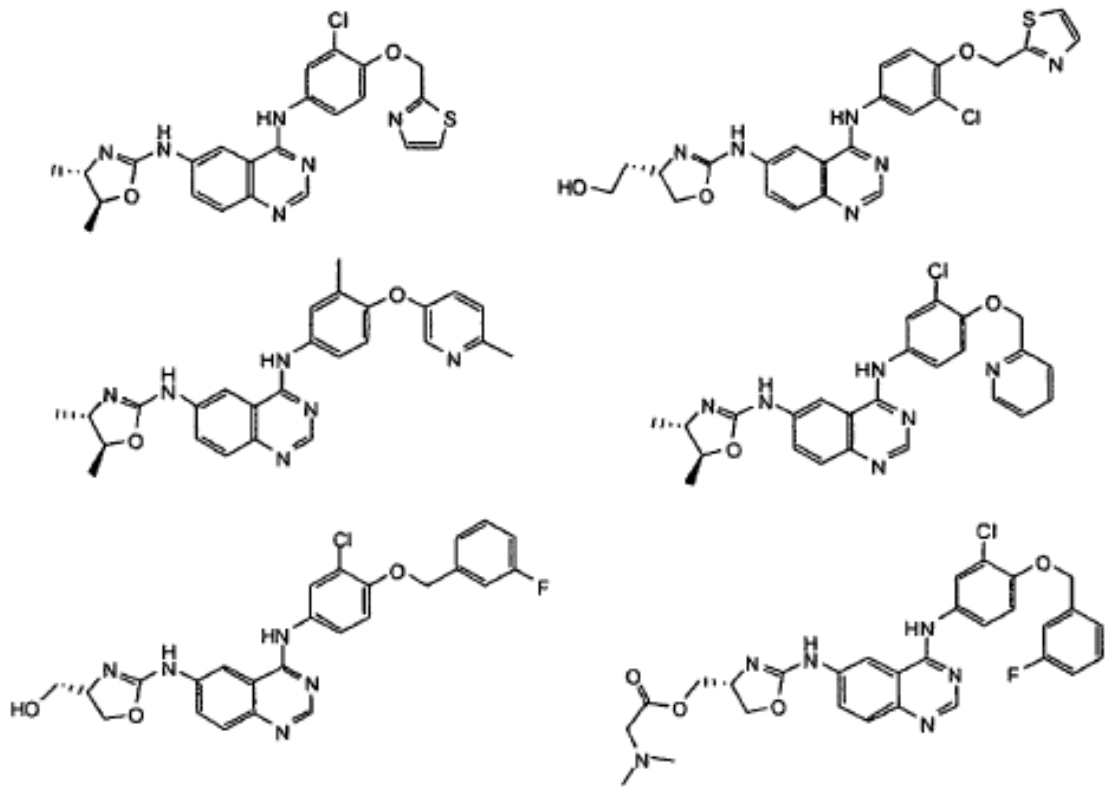




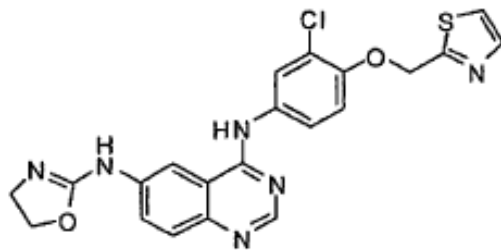




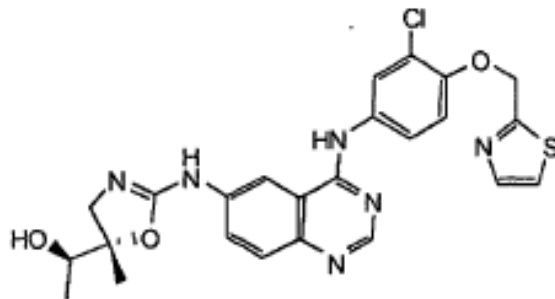




11. Compuesto según la reivindicación 10, caracterizado porque es

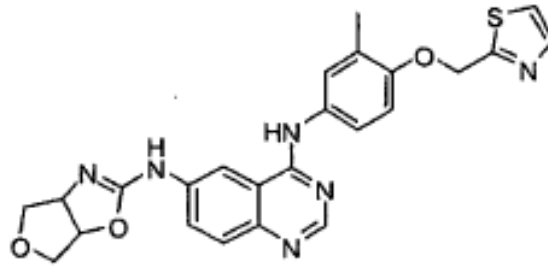


12. Compuesto según la reivindicación 10, caracterizado porque es

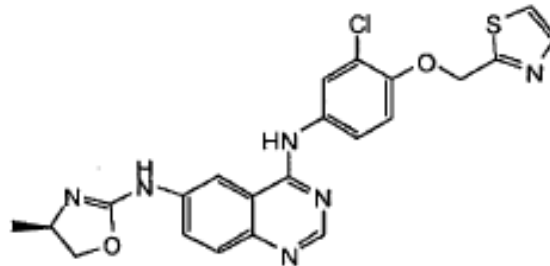


5

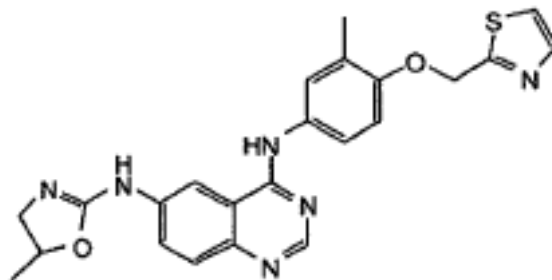
13. Compuesto según la reivindicación 10, caracterizado porque es



14. Compuesto según la reivindicación 10, caracterizado porque es



15. Compuesto según la reivindicación 10, caracterizado porque es



5

16. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
17. Utilización del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades hiperproliferativas en un mamífero.
- 10 18. Combinación que incluye el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y otro agente terapéutico.

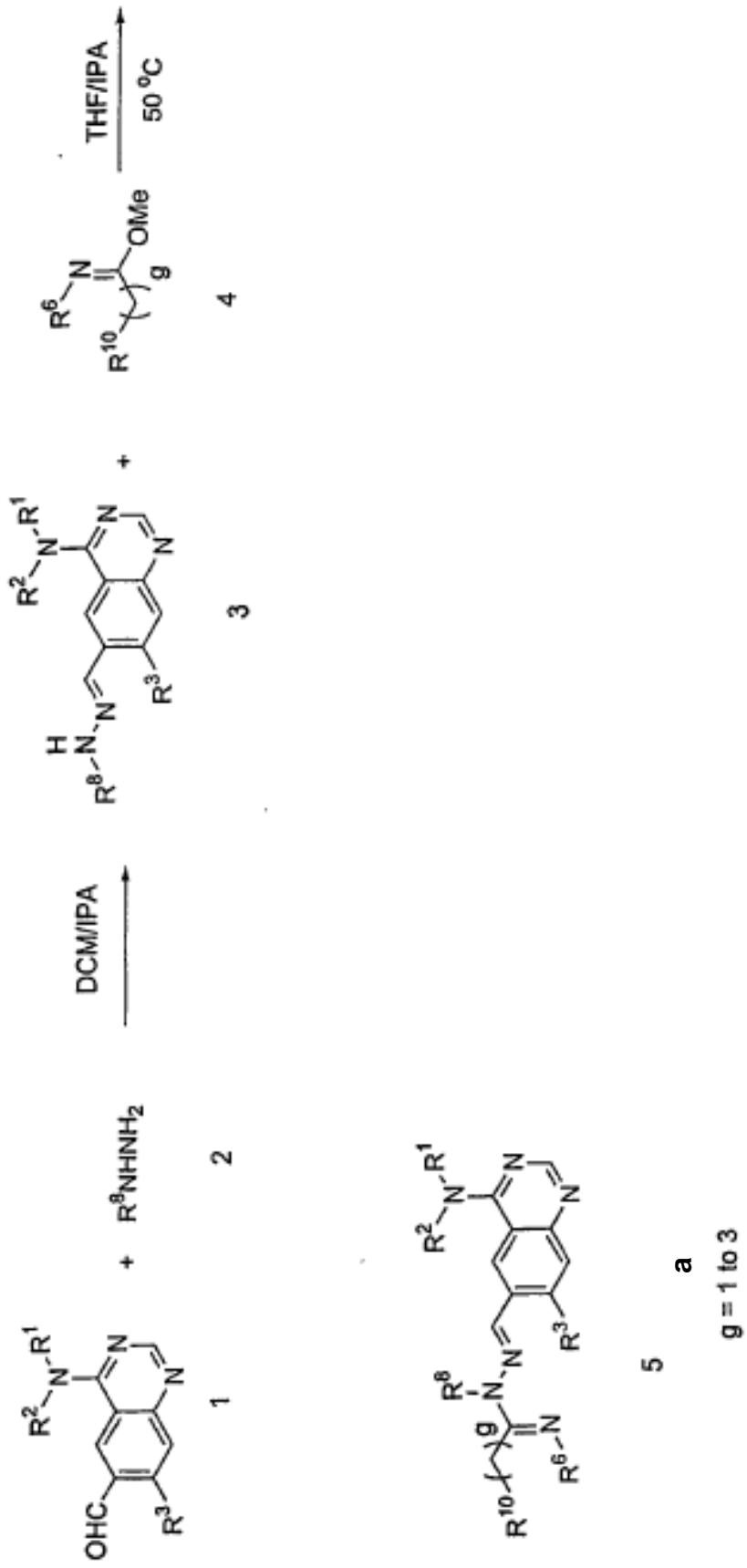


FIG. 1



FIG. 2

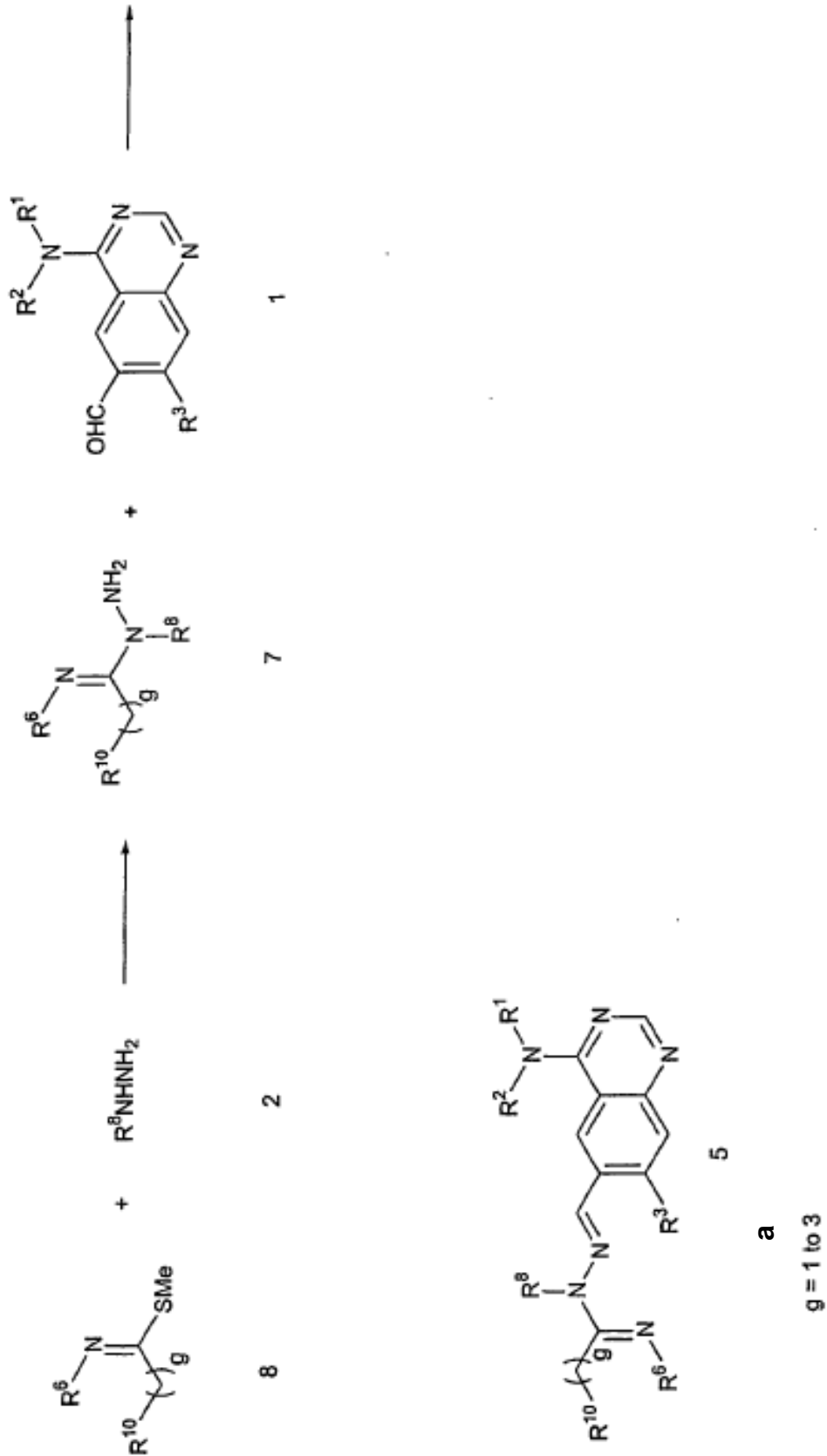


FIG. 4

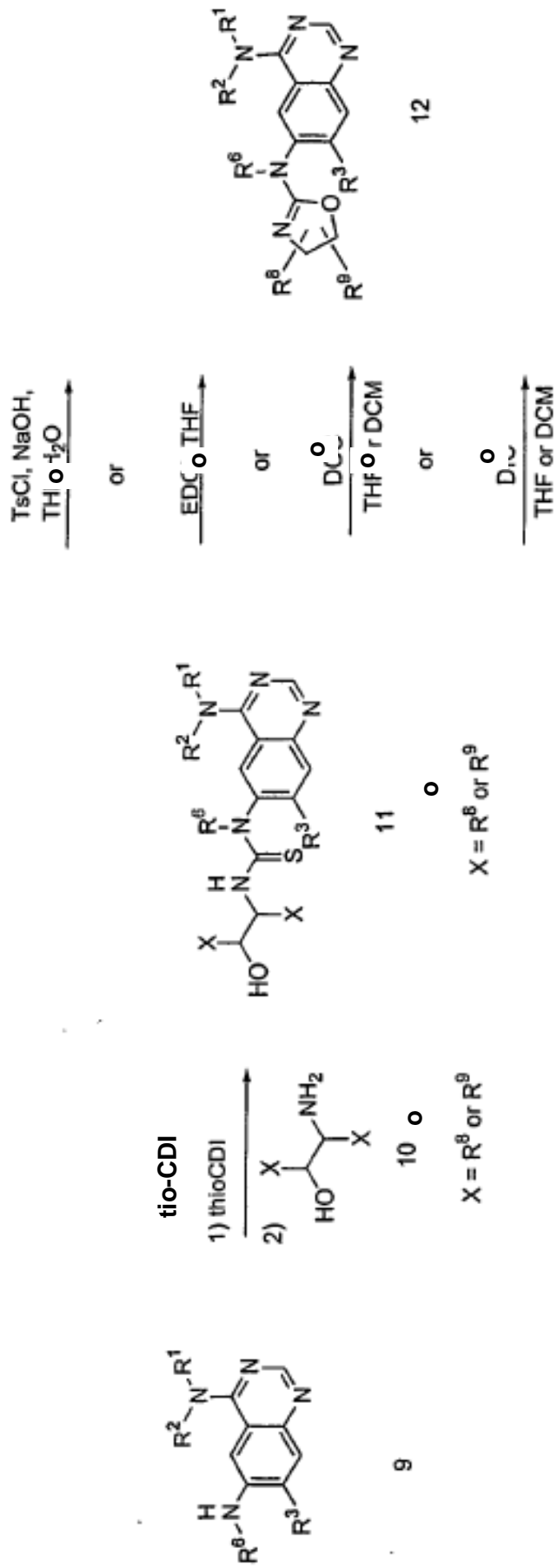


FIG. 5

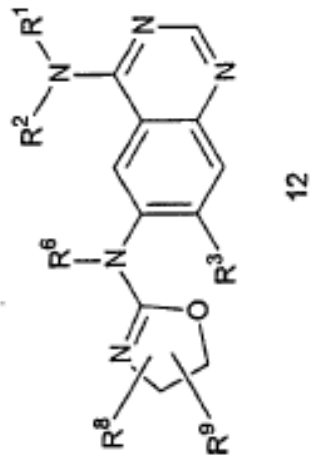
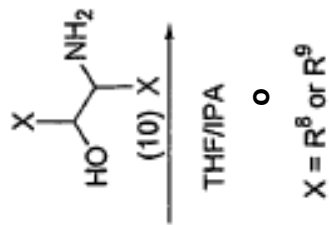
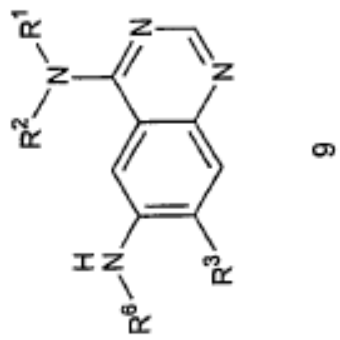
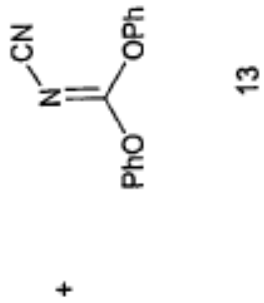
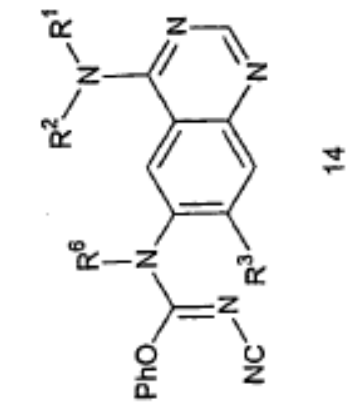


FIG. 6