

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 972**

51 Int. Cl.:

C07D 498/02 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2011 E 11734102 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2598508**

54 Título: **Isoxazolo-quinazolininas como moduladores de la actividad de proteína cinasa**

30 Prioridad:

30.07.2010 EP 10171375

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

07.07.2015

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
Viale Pasteur, 10 P.O. Box 11
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**CALDARELLI, MARINA;
BERIA, ITALO;
COLOMBO, NICOLETTA;
PIUTTI, CLAUDIA;
SALSA, MATTEO y
TRAQUANDI, GABRIELLA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 539 972 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).

DESCRIPCION

Isoxazolo-quinazolininas como moduladores de la actividad de proteína cinasa

5 La presente invención se refiere a ciertos compuestos isoxazolo-quinazolinas sustituidos que modulan la actividad de proteína cinasas. Por consiguiente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por una actividad proteínica cinasa desregulada. La presente invención proporciona también métodos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y da a conocer métodos para el tratamiento de enfermedades que utilizan composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

10 La disfunción de las proteína cinasas (PKs, del inglés protein kinases) es el rasgo distintivo de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y proto-oncogenes implicados en los cánceres humanos codifican para PKs. Las actividades mejoradas de las PKs también están involucradas en muchas enfermedades no malignas, como la hiperplasia benigna de próstata, la adenomatosis familiar, la poliposis, la neurofibromatosis, la psoriasis, la proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la glomerulonefritis y la estenosis y reestenosis post-quirúrgica.

15 Las PKs también están implicadas en estados inflamatorios y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PKs pueden jugar también un papel importante en la patogénesis y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

20 Como referencia general sobre el mal funcionamiento o falta de regulación de las PKs, véase por ejemplo, *Current Opinion in Chemical Biology* 1999, 3, 459 – 465 y *Carcinogenesis* 2008, 29, 1087 – 1091.

25 El uso de inhibidores mitóticos en la terapia contra el cáncer es una estrategia clínica ampliamente aceptada para el tratamiento de una amplia gama de cánceres humanos. Los Taxanos (Paclitaxel y Docetaxel) y alcaloides de la Vinca (Vincristina y Vinblastina) actúan estabilizando o desestabilizando microtúbulos, con consecuencias catastróficas en las células que progresan mediante mitosis. Son terapias de primera línea para muchos tipos de tumores y de segunda línea en cánceres de ovario, mama, pulmón, vejiga y esófago refractarios al cisplatino (Taxanos). Sin embargo, debido al papel de los microtúbulos en los procesos como el movimiento celular, la fagocitosis y el transporte axonal, con estos agentes se observan frecuentemente ciertas toxicidades, como neuropatía periférica. La progresión mediante mitosis es un requerimiento de todas las células proliferativas y por tanto las terapias contra el cáncer que tienen dianas en la mitosis se aplican generalmente a una amplia gama de tipos de tumores.

30 Varias proteína cinasas juegan papeles clave en la orquestación del ciclo celular y muchas de ellas ya son sujeto de terapias dirigidas en el entorno oncológico incluyendo Cdk-2 y Aurora-A. La fidelidad de la mitosis tiene una importancia primordial y existen varios "puntos de control" en las células normales para mantener la integridad de los cromosomas durante el ciclo celular. El punto de control del ensamblaje del huso mitótico (SAC, del inglés Spindle Assembly Checkpoint) es requerido específicamente para la adecuada segregación cromosómica en las dos células hija a lo largo de la división celular. Asegura que las cromátidas hermanas alineadas en la placa metafase no se separen antes del ensamblaje bipolar de todos los cromosomas duplicados al huso mitótico (revisado en Musacchio A. y Salmon D. *Nat Rev Mol Cell Biol*, Mayo; 8(5): 379-93, 2007).

35 Incluso un único cromosoma no alineado es suficiente para desencadenar la señal del SAC, es una ruta regulada estrechamente que tiene como resultado en última instancia la inhibición de la anafase que provoca la poliubiquitilación del complejo/ciclosoma mediado por APC/C y la degradación de dos componentes mitóticos clave: ciclina B1 y Securina. La Securina es necesaria específicamente para obtener separación de cromátidas hermanas y transición de la anafase, en cambio la ciclina B1 inactiva la cinasa mitótica patrón CDK1 favoreciendo la salida mitótica. (Revisado en Musacchio A. y Salmon D. *Nat Rev Mol Cell Biol*, mayo; 8 (5): 379-93,2007).

40 Ya se ha identificado un gran número de proteínas que juegan un papel importante en las funciones del SAC: la cinasa MPS1 (huso 1 monopolar) humana, (también conocida como TTK) tiene ciertamente un papel importante. MPS1 es una tirosina dual y serina/treonina cinasa altamente conservada a partir desde levaduras a mamíferos. El genoma humano codifica sólo por un miembro de la familia de genes MPS1, lo cual no tiene altas similitudes de secuencia con otras proteína cinasas.

45 MPS1 es una enzima regulada del ciclo celular que está sobre-regulada y activada en la mitosis hasta la fosforilación (Stucke VM, y col., *Embo J*. 21 (7):1723, 2002).

50 En *Saccharomyces cerevesiae*, MPS1 controla la duplicación del cuerpo polar del huso (Winey M. y col., *J. Cell Biol* 114:745, 1991), ensamblaje del huso (Jones, M. H. y col., *Curr. Biol*. 15: 160, 2005) y el punto de control de ensamblaje del huso (Weiss y Winey, *J. Cell. Biol* 132:111, 1996). En cambio en eucariotas superiores la actividad cinasa MPS1 está involucrada principalmente en la regulación y funciones del SAC (Jelluma, N. y col., *Cell* 132:233, 2008).

55 Los experimentos de interferencia de ARN indican que en ausencia de MPS1 las funciones del SAC están comprometidas: la longitud mitótica se reduce y las células se dividen rápidamente sin alineamiento de la placa

metafásica, lo que causa finalmente aneuploidización aberrante, catástrofe mitótica y no es compatible con la supervivencia celular (Jelluma, N. y col., *Cell* 132:233, 2008; Tighe A. y col., *J Cell Biol* 2008; Jelluma N. y col., *Plos ONE* 3 (6): e2415, 2008). Además, para apoyar estos resultados, se describió una pequeña molécula inhibidora de MPS1 competidora de ATP y a pesar de que no hay un perfil de selectividad claro, demostró ser capaz de inactivar las funciones de SAC, inactivar el paro mitótico mediado por nocodazol y taxol y favorecer la muerte celular principalmente en líneas celulares tumorigénicas (Schmidt y col., *EMBO Rep*, 6(9): 866, 2005).

A pesar que la mayoría de tumores son aneuploides, MPS1 nunca se ha encontrado mutado en el cáncer, en cambio se ha encontrado sobre-regulado en un número de tumores de diferentes orígenes como cáncer de vejiga, anaplásico de tiroides, de mama y de próstata (Yuan B. y col., *Clin Cancer Res*, 12(4): 1121, 2006). Además se ha encontrado en la firma de los 25 mejores genes sobre-expresados en CIN y tumores aneuploides, que predicen el resultado clínico en cáncer de mama y pulmón, meduloblastoma, glioma, mesotelioma y linfoma (Carter SL y col., *Nat Genet.* 38 (9): 1043, 2006). Finalmente es muy elevado en tumores metastásicos y se ha encontrado sobre-expresado en cánceres de mama p53 mutados (Bertheau P. y col., *Plos Med* 4 (3): e90, 2007).

Junto con el hecho de que también otros componentes de SAC como MAD2, BUBR1 o BUB1 se han encontrado sobre-regulados en diferentes tumores (deCarcer G. y col., *Curr Med Chem* 14 (9): 969, 2007), parece que las funciones de SAC podrían ser necesarias y esenciales para mantener las células tumorales altamente aneuploides capaces de segregar y la selectividad tumoral de los inhibidores de SAC se prevé en particular para tumores altamente aneuploides como los carcinomas de colon, pulmón y mama (Kops G. J. y col., *Nat. Rev Cancer*, 5:773, 2005).

Finalmente, la inducción aneuploide masiva y la desregulación del SAC han demostrado reducir la tumorigénesis en ratones propensos a tumores apoyando la hipótesis de que la inhibición del SAC podría conferir inhibición del crecimiento tumoral (Weaver y col., *Cancer Cell* 11(1): 25, 2007). Así, por estas razones, la atenuación farmacológica de la función MPS1 puede tener un beneficio terapéutico en el tratamiento de varios cánceres diferentes.

La homeostasis del retículo endoplasmático (ER, del inglés endoplasmic reticulum) es esencial para las funciones normales de la célula, incluyendo la síntesis de lípidos y esteroides, el metabolismo de carbohidratos y esteroides, la regulación de la concentración de calcio, la detoxificación de fármacos, el plegamiento de proteínas secretadas, la formación de enlaces disulfuro y la glicosilación. Muchas condiciones diferentes pueden alterar la homeostasis de ER, como la hipoxia, la carencia de glucosa y la expresión de proteínas mutantes. La perturbación de la homeostasis del ER perjudica al plegamiento de las proteínas causando la acumulación de proteínas no plegadas en el interior del ER y activa una ruta de supervivencia denominada respuesta a proteínas mal plegadas (UPR, del inglés Unfolded Protein Response). La activación de la UPR reduce la carga de proteínas en el ER bloqueando la síntesis de proteínas e incrementando la degradación asociada al retículo endoplasmático (ERAD, del inglés endoplasmic reticulum associated degradation). Además, induce la síntesis de una serie de factores de transcripción dedicados a la respuesta antioxidante y la síntesis de proteínas del ER para restablecer la homeostasis del ER. Se ha informado que la UPR se activa en una variedad de líneas celulares de cáncer de mama y modelos tumorales (Chen X y col, 2002; Gazit G, y col, 1999; Shen J y col, 1987; Ozawa K, y col, 2001) y puede contribuir al crecimiento y supervivencia tumoral protegiendo las células transformadas del entorno inadecuado del tumor (p. ej. hipoxia, presencia de mayor cantidad de proteínas mal plegadas). UPR se regula mediante tres efectores diferentes; la cinasa-ribonucleasa IRE 1, la proteína cinasa PERK (eIF2 α K3) y el factor de transcripción ATF6.

La señalización de la cinasa pancreática del retículo endoplasmático (PERK eIF2 α K3) ha demostrado jugar un papel importante para atenuar la síntesis de proteínas celular durante la respuesta de la proteína desplegada vía fosforilación de la subunidad α del factor iniciador de translación eIF2 en Ser51 (Ron D. *Nature* 1999, 397, 271-274).

La eIF2 α fosforilada contribuye a pausar la síntesis de proteínas general y favorece que la translación de varios genes seleccionados como ATF4, un factor de transcripción que regula la expresión de genes involucrados en el metabolismo de aminoácidos, en la respuesta antioxidante y estimula la expresión del factor de transcripción, proteína inducible por daño del ADN, GADD153 (CHOP). ATF4 se sobre-expresa en los tumores sólidos humanos y su reducción en líneas celulares reduce claramente el crecimiento tumoral.

Diferentes miembros de la familia eIF2 α K son capaces de fosforilar eIF2 α en serina 51 bloqueando la síntesis de proteínas en respuesta a diferentes condiciones de estrés. De hecho HRI (eIF2 α K1) se activa por deficiencia de heme, PKR (eIF2 α K2) se activa tras infección vírica, GCN2 (eIF2 α K4) se activa durante la carencia de aminoácidos mientras PERK (eIF2 α K3) responde a su vez al estrés del ER.

Recientes estudios informan que la reducción o la expresión de la muerte de cinasa de PERK o la mutación en el sitio fosforilado de eIF2 α perjudica la supervivencia celular bajo hipoxia extrema. Además, los tumores derivados de células PERK (-/-) MEF transfectadas con KRas son más pequeños y muestran niveles más elevados de apoptosis en el área hipóxica comparados con los tumores derivados de PERK (+/+) MEF (Koumenis C. *The EMBO Journal*, 2005, 24, 3470-3481). Estos hallazgos sugieren que esta ruta es una diana atractiva para las

modalidades antitumorales.

Los derivados de quinazolina tricíclicos conocidos por la técnica como inhibidores de la proteína cinasa se dan a conocer en el documento WO05/037843. Los derivados de pirazolo-quinazolina conocidos por la técnica como

5

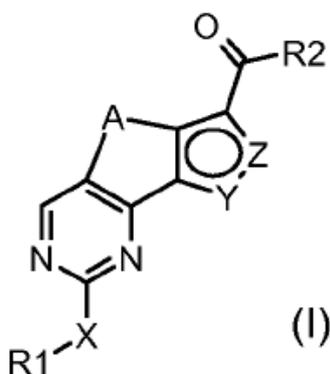
inhibidores de la proteína cinasa se dan a conocer en el documento WO04/104007, a nombre de Pharmacia Italia S.P.A. Otros derivados de pirazolo-quinazolina sustituidos como moduladores de la actividad cinasa se dan a conocer en los documentos WO2008/074788 y WO2009/156315, a nombre de Nerviano Medical Sciences S.r.l. A pesar de estos desarrollos, aún son necesarios agentes eficaces para dichas enfermedades.

10

Los presentes inventores han descubierto ahora que los compuestos de la fórmula (I), descritos abajo, son inhibidores de cinasa y por tanto son útiles en terapia como agentes antitumorales y carecen, en términos tanto de toxicidad como de efectos secundarios, de los inconvenientes mencionados anteriormente asociados con los fármacos antitumorales disponibles actualmente.

15

Correspondientemente, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto isoxazolo-quinazolina sustituido de la fórmula (I)



20

donde:

Y es O y Z es N, o Y es N y Z es O;

X es O, S, SO₂ o NH;

25

R1 es hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo y arilo;

30

R2 es -NR'R'' o -OR', donde R' y R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, arilo y aril-alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, tanto R' como R'' pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S;

35

A es un grupo divalente seleccionado entre -(CH₂)₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂- y -CH=CH-;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

donde cualquiera de los grupos anteriores R1, R' y R'' pueden estar opcionalmente sustituidos, en cualquiera de sus posiciones libres, por uno o varios grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente entre:

40

átomo de halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenoilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalquenoiloxi, heterociclilcarboniloxi, alquilidenaminooxi, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloalcoxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterociclilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclilaminocarbonilo, alcocarbonilamino, hidroxiaminocarbonil, alcoxiamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquiltiofosfonato; y, a su vez, cada uno de los sustituyentes anteriores pueden estar sustituidos por uno o varios de los grupos mencionados anteriormente.

50

La presente invención proporciona también métodos de síntesis de los compuestos isoxazolo-quinazolina sustituidos, representados por la fórmula (I), preparados mediante un proceso que consiste en transformaciones sintéticas estándar e isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, portadores, N-

óxidos.

La presente solicitud da a conocer también un método para el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con una actividad alterada de proteína cinasa, en particular MPS1 (TTK) humana, miembros de la familia PLK, proteína cinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, PERK, PIM-1, PIM-2, PIM-3, STK2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, PI3K, weel cinasa, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, la familia Cdk/ciclina cinasa, más particularmente MPS1 y PERK humanas, el cual comprende la administración a un mamífero que lo necesite, una cantidad eficaz de un compuesto pirazolo-quinazolina sustituido, representado por la fórmula (I) como se define arriba.

Un método preferido trata una enfermedad causada por y/o asociada con la actividad proteína cinasa desregulada, seleccionada del grupo consistente en cáncer, trastornos proliferativos celulares, infecciones víricas, trastornos autoinmunes y neurodegenerativos.

Otro método preferido trata tipos específicos de cáncer, incluyendo pero sin limitarse a: carcinoma, como el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfático, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo las leucemias mielogénicas aguda y crónica, incluyendo síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi y mesotelioma, tumores altamente aneuploides y tumores que sobre-expresan el punto de control mitótico.

Otro método preferido trata los trastornos de proliferación celular específicos, como por ejemplo, la hiperplasia benigna de próstata, la adenomatosis familiar, la poliposis, la neurofibromatosis, la psoriasis, la proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la glomerulonefritis y la estenosis y reestenosis post-quirúrgica.

Otro método preferido trata infecciones víricas, en particular la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con VIH.

Además, la presente solicitud da a conocer también la inhibición de la angiogénesis y la metástasis tumoral, así como el tratamiento del rechazo en el trasplante de órganos y la enfermedad injerto contra huésped.

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende uno o varios compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con tratamientos conocidos contra el cáncer, como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes anti-metabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de la tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de los cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II y similares.

La presente invención proporciona además un método in vitro para la inhibición de la actividad proteína cinasa que comprende la puesta en contacto de la cinasa con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba.

Adicionalmente, la invención proporciona un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, o composiciones farmacéuticas del mismo y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.

Incluso en otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal y como se define arriba, para su uso como medicamento.

Finalmente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, para el uso en un método de tratamiento contra el cáncer.

Si no se especifica lo contrario, al referirse a los compuestos de fórmula (I) per se así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier método terapéutico de tratamiento que los comprenda, la presente invención incluye todos los hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, portadores, N-óxidos

y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

En otras palabras, si se pueden obtener fácilmente a partir de los compuestos de fórmula (I) como se define arriba, también sus isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, portadores y N-óxidos son objeto de la presente invención.

Un metabolito de un compuesto de fórmula (I) es cualquier compuesto en que es convertido in vivo este mismo compuesto de fórmula (I), por ejemplo tras la administración a un mamífero con necesidad del mismo. Típicamente, aunque sin que represente un ejemplo limitante, tras la administración de un compuesto de fórmula (I), este mismo derivado puede ser convertido en una variedad de compuestos, por ejemplo, incluyendo derivados más solubles como derivados hidroxilados que se excretan fácilmente. Por lo tanto, dependiendo de la ruta metabólica que esté ocurriendo, cualquiera de estos derivados hidroxilados puede ser considerado como metabolito de los compuestos de fórmula (I).

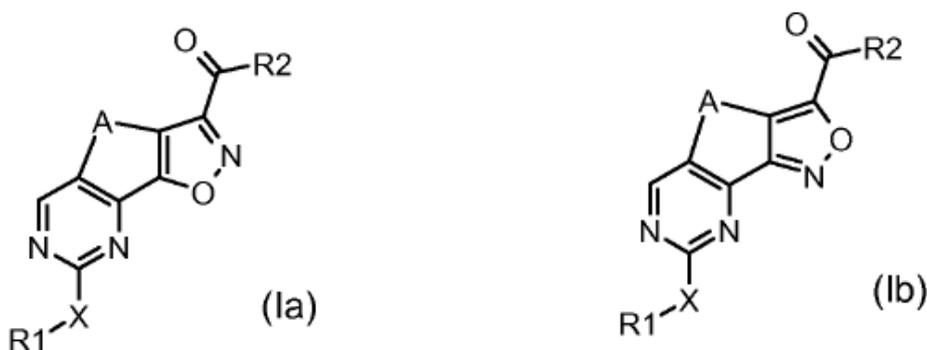
Pro-fármacos son cualesquier compuestos unidos de forma covalente, los cuales liberan el fármaco precursor activo in vivo de acuerdo con la fórmula (I).

Los N-óxidos son compuestos de fórmula (I) en los que el nitrógeno y el oxígeno están unidos a través de un enlace dativo.

Si un centro estereogénico u otra forma de un centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de dicho isómero o isómeros que incluyen enantiómeros y diastereómeros, están destinadas a cubrirse aquí. Los compuestos que contienen un centro estereogénico se pueden usar como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica se puede separar usando técnicas bien conocidas y se puede usar un enantiómero individual solo. En los casos en los que los compuestos tienen enlaces dobles carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros cis (Z) y trans (E) se encuentran dentro del alcance de la invención.

En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, como los tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como si se incluyera en esta invención, tanto si existe en equilibrio o está predominantemente en una forma.

En el caso en que Y es O y Z es N, el compuesto de la presente invención tiene la fórmula general (Ia), en el caso en que Y es N y Z es O, el compuesto de la presente invención tiene la fórmula general (Ib) de abajo:



donde R1, R2 X y A son como se define arriba.

El término arilo incluye hidrocarburos carbocíclicos o heterocíclicos con fracciones de 1 a 2 anillos, bien fundidos o unidos entre sí mediante enlaces sencillos, donde al menos uno de los anillos es aromático; si está presente, cualquier hidrocarburo heterocíclico aromático también denominado grupo heteroarilo, comprende un anillo de 5 a 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

Son ejemplos no limitantes de grupos arilo de acuerdo con la invención, por ejemplo, fenilo, bifenilo, α - o β -naftilo, dihidronaftilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolinilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, indanilo, indenilo, triazolilo y similares.

Con el término "heterociclilo" (también conocido como "heterocicloalquilo") se indica un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 7 miembros, donde uno o varios átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo, por ejemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares.

Con el término "cicloalquilo C₃-C₇" se indica, a menos que se especifique lo contrario, un anillo todo de carbono monocíclico de 3 a 7 miembros, el cual puede contener uno o varios enlaces dobles pero no tiene un sistema electrónico \square completamente conjugado. Son ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno, cicloheptadieno.

Con el término "alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado", incluyendo así alquilo C₁-C₄, se indica cualquier grupo como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares.

Con el término "alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado" se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo y similares.

Con el término "alquínilo C₂-C₆ lineal o ramificado" se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo y similares.

De acuerdo con la presente invención y a menos que se indique lo contrario, cualquiera de los grupos R₁, R₂, R' y R" anteriores puede estar sustituido opcionalmente en cualquiera de sus posiciones libres por uno o varios grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados entre: átomo de halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno, alquínilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociclioxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalquenoiloxi, heterociclicarboniloxi, alquilidenaminoxilo, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloiloxycarbonilo, heterocicliiloxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicliilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclicarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicliilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonil alcoximino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicliilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicliilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicliilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquiltiofosfonato.

A su vez, siempre que sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido también por uno o varios de los grupos mencionados anteriormente.

A este respecto, con el término átomo de halógeno se indica un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Con el término ciano se indica un residuo -CN.

Con el término nitro se indica un grupo -NO₂.

Con el término alqueno o alquínilo se indica cualquiera de los grupos alquilo C₂-C₆ lineales o ramificados mencionados anteriormente que disponen de un enlace doble o triple. Son ejemplos no limitantes de grupos alqueno o alquínilo de la invención son, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo y similares.

Con el término alquilo o alcoxi polifluorado se indica cualquiera de los grupos alcoxi o alquilo C₁-C₆ lineales o ramificados anteriores los cuales están sustituidos por más de un átomo de flúor, como por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y similares.

Con el término alcoxi, ariloxi, heterociclioxi y derivados de los mismos se indica cualquiera de los anteriores grupos alquilo C₁-C₆, arilo o heterociclilo unidos al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno (-O-).

A partir de todo lo anterior, resulta claro para un experto en la materia que cualquier grupo cuyo es un nombre compuesto, como por ejemplo, arilamino se tiene que entender como construido de forma convencional a partir de las partes de las que deriva, p. ej. por un grupo amino el cual está sustituido por arilo, donde arilo es como se define arriba.

Asimismo, cualquiera de los términos como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, heterociclicarbonilo, heterocicliilcarbonilamino, cicloalquiloiloxycarbonilo y similares, incluyen grupos en los que las fracciones alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo C₃-C₇ y heterociclilo son como se define arriba.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales de adición ácida con ácido inorgánicos u orgánicos, p. ej. ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, fumárico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico. Preferentemente, la sal de adición ácida de los compuestos de la invención se selecciona entre la sal de clorhidrato o de mesilato.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen también las sales con bases inorgánica u orgánicas, p. ej. metales alcalinos o alcalinotérreos, en particular hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas, preferentemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y similares.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son los compuestos donde:

X es O, S o NH;

5 R1 es un heterociclilo o arilo, y

R2 es –NR'R" o OR' donde R' y R" son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo y arilalquilo, donde cualquiera de los grupos R1, R' y R" anteriores puede estar sustituido opcionalmente como se define arriba.

Son compuestos más preferidos de la fórmula (I) los compuestos donde:

15 R1 es un arilo, opcionalmente sustituido como se define arriba.

Una clase particularmente preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde:

R2 es NR'R" donde R' y R" son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo y heterociclilo donde cualquiera de los grupos R' y R" anteriores puede estar sustituido opcionalmente como se define arriba.

Los compuestos específicos preferidos de la fórmula (I) son los compuestos listados abajo:

- 25 1) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 2) 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N,N-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 30 3) 8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo,
- 4) 8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 5) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 35 6) 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo,
- 7) 8-amino-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo,
- 8) N-(2,6-dietilfenil)-8-([4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metoxifenil]amino)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 40 9) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 45 10) Ácido 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxílico
- 11) 8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo,
- 50 12) 8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 13) 8-[[4-(terc-butoxicarbonil)-2-metoxifenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo,
- 14) Ácido 4-[[3-(etoxicarbonil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-8-il]amino]3-metoxibenzoico,
- 55 15) 5,5-dimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il-2-(trifluorometoxi)fenil]amino)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 16) 8-amino-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 60 17) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-[[2-(dimetilamino)etil]carbamoil]-2-metoxifenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 18) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]-2-metoxifenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 65 19) N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-[[2S]-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil]amino]-2-metoxifenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

- 20) 8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo,
- 5 21) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 22) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 10 23) 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 24) 8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 15 25) N-(2,6-dietilfenil)-8-([4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)-2-metoxifenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 26) N-(2,6-dietilfenil)-8-([4-([2-(dimetilamino)etil](metil)amino)-2-metoxifenil]amino)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 20 27) 5,5-dimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 28) 5,5-dimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-N-(piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 25 29) 8-([2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-4,4-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo,
- 30 30) 8-([2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-4,4-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 31) 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de metilo,
- 32) 8-([2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 35 33) N-[(1S)-2-amino-1-feniletil]-8-([2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 40 34) N-[(1S)-2-amino-1-feniletil]-8-([2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-4,4-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 35) terc-butil [(2S)-([8-([2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-il]carbonil)amino)-2-feniletil]carbamato,
- 45 36) terc-butil [(2S)-([8-([2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-4,4-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-il]carbonil)amino)-2-feniletil]carbamato,
- 37) 8-([2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo,
- 50 38) Ácido 8-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxílico,
- 39) 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 55 40) 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de metilo,
- 41) N-(2,6-dietilfenil)-8-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 60 42) 8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 43) N-(2,6-dietilfenil)-8-([2-metoxi-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil]amino)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 65 44) Ácido 4-([3-(etoxicarbonil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-8-il]amino)-3-metoxibenzoico,

- 45) 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo,
- 46) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]-2-metoxifenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 5 47) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[4-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]-2-metoxifenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 10 48) 8-[(4-(terc-butoxicarbonil)-2-metoxifenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo
- 49) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)-2-metoxifenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 15 50) 5,5-dimetil-8-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 51) 5,5-dimetil-8-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo,
- 52) 8-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo,
- 20 53) 8-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 54) N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 25 55) 8-[(2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil)amino]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 56) 8-[(2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil)amino]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo,
- 30 57) N-[(1S)-2-amino-1-feniletil]-8-[(2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil)amino]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 35 58) N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-5,5-dimetil-8-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 59) 5,5-dimetil-8-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino]-N-(piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 40 60) N-[(2R)-2-amino-2-feniletil]-8-[(2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil)amino]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 61) N-[(1R)-2-amino-1-feniletil]-8-[(2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil)amino]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 45 62) 5,5-dimetil-8-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 50 63) 8-[(2-metoxi-4-[(4-metilpiperidin-1-il)fenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo,
- 64) 8-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo,
- 65) Ácido 8-[(2-metoxi-4-(4-metilpiperidin-1-il)fenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxílico,
- 55 66) 8-(metilsulfanil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo,
- 67) 8-(metilsulfanil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 60 68) 8-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 69) 8-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi]isoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 70) 8-(metilsulfanil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo,
- 65 71) 8-(metilsulfanil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,
- 72) 8-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

73) 8-(metilsulfonyl)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,

74) 8-(metilsulfonyl)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

75) Ácido 8-((2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil)amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxílico,

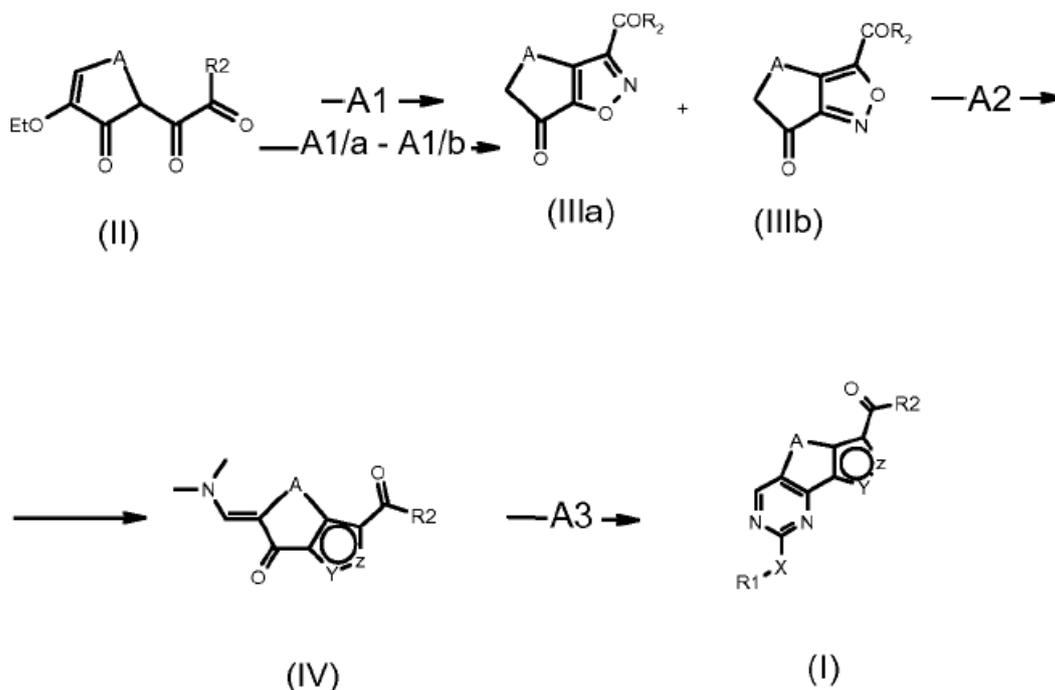
76) Ácido 5,5-dimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxílico y

77) N-[(2S)-2-amino-2-feniletíl]-8-((2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil)amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida.

Como referencia de cualquier compuesto específico de la fórmula (I) de la invención, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véase la sección experimental y las reivindicaciones.

La presente invención proporciona también un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, mediante el uso de las rutas de reacción y los esquemas sintéticos descritos abajo, empleando las técnicas disponibles en la técnica actual y los materiales de partida fácilmente disponibles. La preparación de ciertas realizaciones de la presente invención se describe en los ejemplos que siguen pero aquellos con conocimientos habituales de la técnica reconocerán que las preparaciones descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar otras realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo mediante modificaciones aparentes para los expertos en la materia, por ejemplo mediante la protección apropiada de grupos interferentes, mediante el cambio a otros reactivos apropiados conocidos en la técnica, o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá la adaptabilidad de otras reacciones a las que se hace referencia aquí o son conocidas en la técnica para la preparación de otros compuestos de la invención.

El Esquema 1 presentado muestra la preparación de un compuesto de fórmula (I).

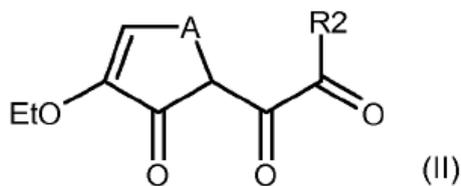


En el esquema de arriba R2 es alquilo $-O(C_1-C_4)$, A es un grupo divalente seleccionado entre $-(CH_2)_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$ y $C(CH_3)_2-CH_2-$; X es como se define arriba excepto SO_2 , R1, Y y Z son como se define arriba.

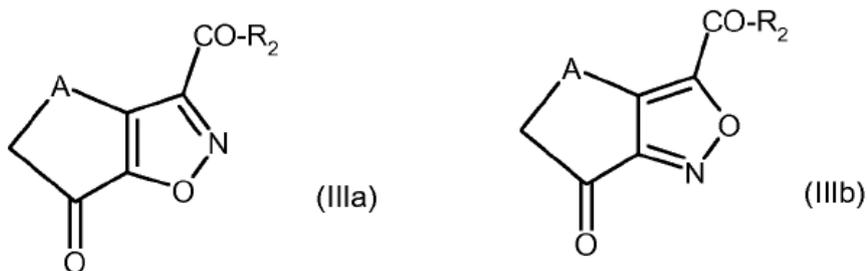
Todos aquellos con conocimientos habituales de la técnica apreciarán que cualquier transformación realizada de acuerdo con dichos métodos puede necesitar modificaciones estándar tales como, por ejemplo, protección de grupos interferentes, cambio a otros reactivos apropiados conocidos en la técnica, o realizar modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción.

En consecuencia, un proceso de la presente invención comprende:

Etapas A1) reacción de un compuesto de la fórmula (II):



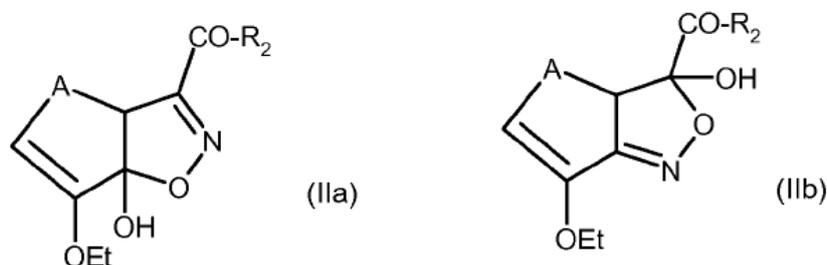
5 donde R2 es alquilo -O(C₁-C₄), A es un grupo divalente seleccionado entre -(CH₂)₂-, -CH₂-C(CH₃)₂- y C(CH₃)₂-CH₂-, con hidroxilamina HO-NH₂.HCl, opcionalmente en presencia de un alquil C₁-C₄ alcohol, y separación de los compuestos resultantes de fórmula (IIIa) y (IIIb):



10 donde R2 y A son como se define arriba;
o

15 Etapa A1/a) reacción de un compuesto de la fórmula (II) como se define arriba, con hidroxilamina HO-NH₂.H₂O en ácido acético y un alquil C₁-C₄ alcohol, después separación de los compuestos individuales;

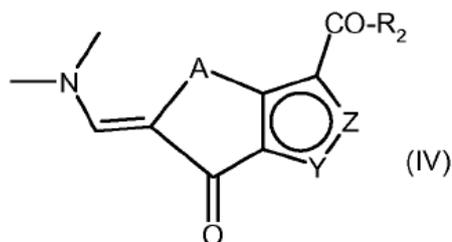
Etapa A1/b) deshidratación en condiciones ácidas del compuesto resultante de fórmula (IIa) y (IIb):



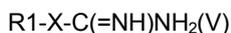
20 donde R2 y A son como se define arriba, para obtener los compuestos de la fórmula (IIIa) y (IIIb) como se define arriba;

25 Etapa A2) reacción del compuesto de la fórmula (IIIa) o (IIIb), obtenido en la etapa A1 o en la etapa A1/b, con un derivado de N,N-dimetilformamida;

Etapa A3) reacción del compuesto resultante de la fórmula (IV):

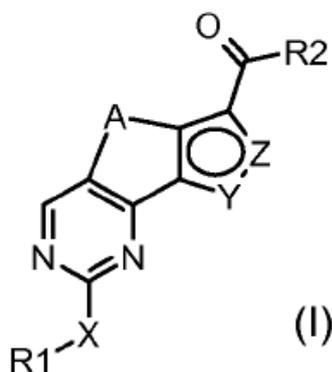


30 donde R2, A, Y y Z son como se define arriba, con un compuesto de la fórmula (V):



donde X es como se define arriba excepto SO₂ y R1 es como se define arriba, para obtener un compuesto de la

fórmula (I):



5 donde R1, Y y Z son como se define arriba, R2 es alquilo $-O(C_1-C_4)$, A es un grupo divalente seleccionado entre $-(CH_2)_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$ y $C(CH_3)_2-CH_2-$, y X es como se define arriba excepto SO_2 y opcionalmente conversión de un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto diferente de la fórmula (I) y si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convertir una sal en el compuesto libre (I).

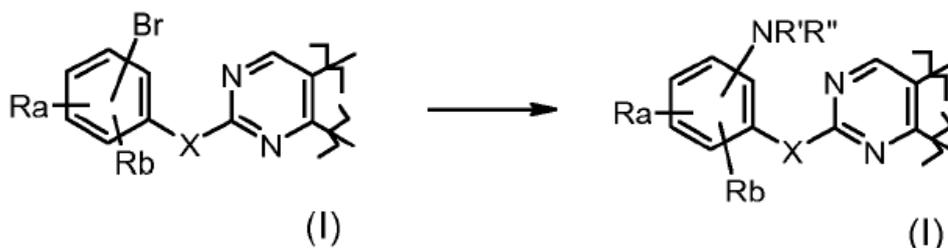
10 Un compuesto de fórmula (I) que se prepara de acuerdo con el proceso objeto de la invención, se puede obtener convenientemente convirtiendo un primer compuesto de fórmula (I) operando de acuerdo con condiciones sintéticas bien conocidas, siendo los siguientes ejemplos de posibles conversiones:

15 Conv. a) conversión de un primer compuesto de fórmula (I) donde R2 es alquilo $-O(C_1-C_4)$ en un compuesto de fórmula (I) donde R2 es un grupo hidroxilo o la sal correspondiente mediante hidrólisis bajo condiciones ácidas o básicas;

20 Conv. b) conversión de un primer compuesto de fórmula (I) donde R2 es $-OH$ o la sal correspondiente en un compuesto de fórmula (I) donde R2 es un grupo $-NR'R''$, donde R' y R'' son como se define arriba, mediante reacción con una amina de fórmula $R'R''-NH$ (VI) donde R' y R'' son como se define arriba, bajo condiciones básicas y en presencia de un agente de condensación apropiado;

25 Conv. c) conversión de un primer compuesto de fórmula (I) donde R2 es $-O(C_1-C_4)$ en un compuesto de fórmula (I) donde R2 es un grupo $-NR'R''$, donde R' y R'' son como se define arriba, mediante tratamiento con una amina de fórmula $R'R''-NH$ (VI), como se define arriba;

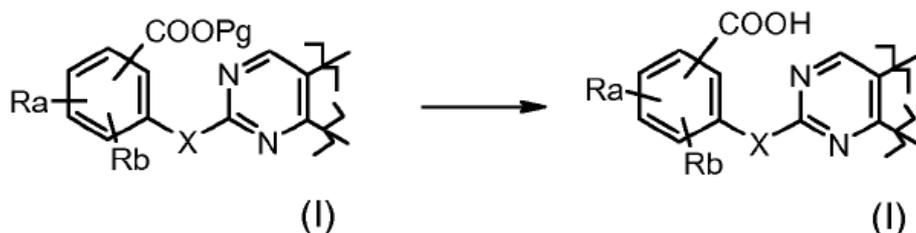
30 Conv. d) conversión de un primer compuesto de fórmula (I) donde X es como se define arriba excepto SO_2 , y R1 es un arilo, p. ej. fenilo, sustituido por bromo, en un compuesto de fórmula (I) donde R1 es un arilo, p. ej. fenilo, sustituido por $NR'R''$, por tratamiento con una amina de fórmula $R'R''-NH$ (VI), donde R' y R'' son como se define arriba:



35 donde Ra y Rb son independientemente átomo de halógeno, excepto bromo, nitro, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenoilo, alquinoilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocicilo, cicloalquilo C_3-C_7 , hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociciloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalquenoiloxi, heterocicilcarboniloxi, alquilidenaminooxi, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterociciloxicarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicilaminocarbonilo, alcocarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoxiamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato;

45 Conv. e) conversión de un primer compuesto de fórmula (I) donde X es como se define en la fórmula (I) y R1 es un arilo, p. ej. fenilo, sustituido por $-COOPg$, donde Pg es un grupo protector apropiado, en un compuesto de fórmula

(I) donde R1 es un arilo, p. ej. fenilo, sustituido por -COOH, mediante condiciones bien conocidas en la bibliografía (véase Teodora W. Green, Peter G. M. Wuts):



5

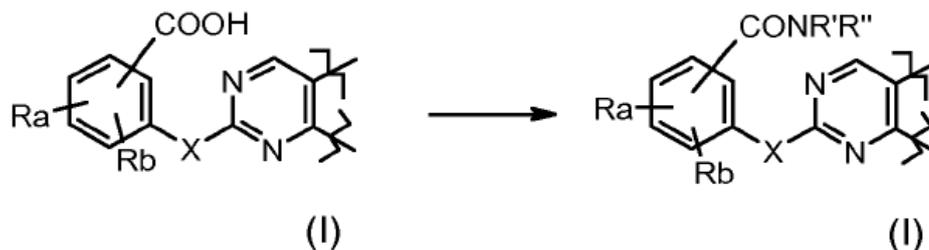
donde Ra y Rb son independientemente átomo de halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno, alquino, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, arilo, heterociclilo, metilendioxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalqueno, cicloalqueno, heterociclilcarbonilo, alquilidenamino, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo, heterocicliloxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterociclilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoximino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato;

10

15

Conv. f) conversión de un primer compuesto de fórmula (I) donde X es como se define en la fórmula (I) y R1 es un arilo, p. ej. fenilo sustituido por -COOH, en un compuesto de fórmula (I) donde R1 es un arilo, p. ej. fenilo, sustituido por -CONR'R'', donde R' y R'' son como se define arriba, mediante tratamiento con una amina de fórmula R'R''-NH (VI), en presencia de los agentes de condensación apropiados:

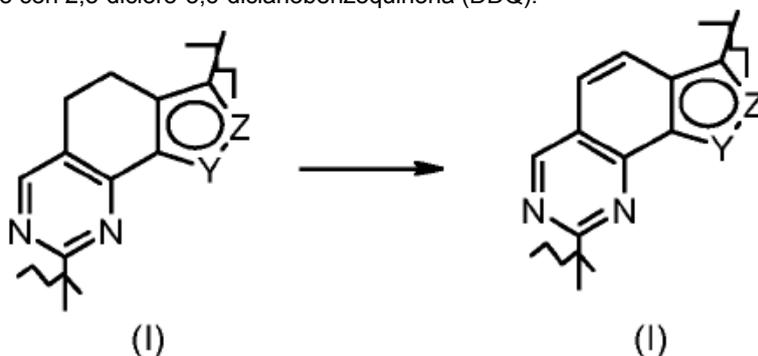
20



25

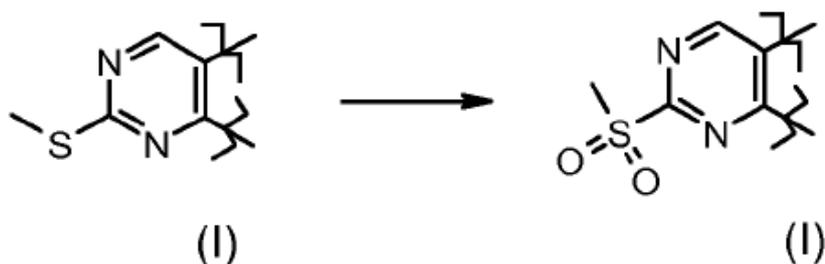
donde Ra y Rb son como se define en Conv. e):

Conv. g) conversión de un primer compuesto de fórmula (I) donde A es un grupo -CH₂-CH₂- en un compuesto de fórmula (I) donde A es un grupo -CH=CH-, bajo condiciones operativas de deshidrogenación en presencia de un catalizador de Pd o Pt o con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ):



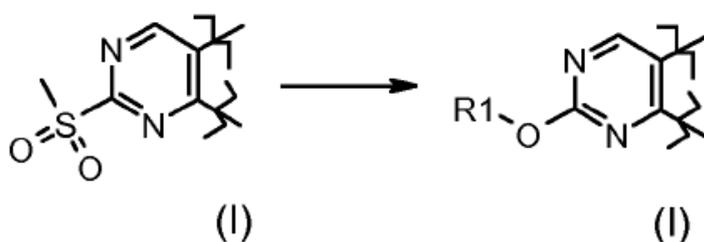
30

Conv. h) conversión de un primer compuesto de fórmula (I) donde X es -S- y R1 es alquilo, p. ej. metilo, en un compuesto de fórmula (I) donde X es SO₂ bajo condiciones oxidativas:



5 Conv. j) conversión de un primer compuesto de fórmula (I) donde R2 es un grupo alquilo $-O(C_1-C_4)$ en un compuesto de fórmula (I) donde R2 es un grupo alquilo $-O(C_1-C_4)$ diferente, por reacción con un alcohol de fórmula $HO(C_1-C_4)$ (VIII);

10 Conv. k) conversión de un primer compuesto de fórmula (I) donde R1 es p. ej. metilo y X es SO_2 , en un compuesto de fórmula (I) donde R1 es como se define arriba y X es $-O-$, por reacción del derivado de sulfonilo con un compuesto de fórmula $R1-OH$ (VII):



15 Todos los procesos anteriores, en cualquiera de las variantes mencionadas anteriormente, son procesos análogos que se pueden llevar a cabo de acuerdo con métodos bien conocidos y bajo condiciones apropiadas conocidas en la técnica.

20 De acuerdo con la etapa (etapa.A1) del proceso, un compuesto de la fórmula (II) reacciona con $HO-NH_2.HCl$. Preferentemente, la reacción anterior se lleva a cabo en etanol a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo, para obtener una mezcla de ambos compuestos de fórmula (IIIa) y (IIIb). Su separación en los compuestos individuales (IIIa) y (IIIb) se lleva a cabo mediante métodos convencionales, por ejemplo mediante HPLC preparativa.

25 De acuerdo con la etapa (etapa.A1/a) un compuesto de fórmula (II) reacciona con $HO-NH_2.H_2O$ en ácido acético y un alcohol alquílico C_1-C_4 , preferentemente etanol, a temperatura ambiente para obtener una mezcla de compuestos de fórmula (IIa) y (IIb) los cuales se separan en compuestos individuales mediante métodos convencionales, por ejemplo mediante HPLC preparativa.

30 De acuerdo con la etapa (etapa.A1/b) los compuestos individuales (IIa) y (IIb) reaccionan con un ácido como ácido clorhídrico, para obtener respectivamente el compuesto (IIIa) o (IIIb). Preferentemente, la reacción anterior se lleva a cabo en etanol a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo.

35 De acuerdo con la etapa (etapa.A2) del proceso, el compuesto de la fórmula (IIIa) o (IIIb) reacciona con N,N-dimetilformamida-di-terc-butilacetil, N,N-dimetilformamida-diisopropilacetil o N,N-dimetilformamida-dietilacetil en un disolvente apropiado como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o tolueno, para obtener los compuestos de la fórmula (IV) como se define arriba. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta aproximadamente $100^\circ C$.

40 De acuerdo con la etapa (etapa.A3) del proceso, el compuesto de la fórmula (IV) como se define arriba reacciona con un compuesto de fórmula (V) como se define arriba para obtener un compuesto de fórmula (I) como se define arriba mediante formación de anillo pirimidina. La reacción se lleva a cabo en N,N-dimetilformamida o etanol a una temperatura en el intervalo de $80^\circ C$ hasta reflujo, eventualmente en presencia de una base p. ej. carbonato potásico.

45 De acuerdo con la conversión (Conv. a) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde R2 es $-O(C_1-C_4)$ se puede convertir en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R2 es un grupo hidroxilo o su sal, mediante condiciones ampliamente conocidas en la técnica y puede comprender, por ejemplo, la reacción con hidróxido sódico o potásico en presencia de un disolvente apropiado como un alcohol inferior, N,N-dimetilformamida o mezclas de los mismos; preferentemente la reacción se lleva a cabo con hidróxido sódico en una mezcla metanol/N,N-dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo entre $50^\circ C$ hasta aproximadamente $100^\circ C$.

50 De acuerdo con la conversión (Conv. b) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde R2 hidroxilo o una sal de

mismo, se puede convertir en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R2 es un grupo –NR'R" mediante condiciones ampliamente conocidas en la técnica. La reacción se lleva a cabo en presencia de una amina de fórmula (VI), bajo condiciones básicas, preferentemente con N,N-diisopropil-N-etilamina o trietilamina, en un disolvente apropiado como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, o dioxano, y en presencia de un agente de condensación apropiado como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilisouronio (TBTU); también pueden ser necesarias cantidades catalíticas de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o N-hidroxibenzotriazol.

De acuerdo con la conversión (Conv. c) del proceso, un compuesto de la fórmula (I) donde R2 es –OC₁-C₄ se puede convertir en el correspondiente compuesto de la fórmula (I) donde R2 es un grupo amino de fórmula –NR'R" de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica para convertir grupos carboxiéster (-COOR') en carboxamidas (-CONH₂), carboxamidas N-sustituidas (-CONHR') y carboxamidas N,N-disustituidas (-CONR'R"). Cuando R' y R" son hidrógeno, la reacción se lleva a cabo preferentemente sin hidróxido amónico en una mezcla metanol/N,N-dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo entre aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C.

Se aplican condiciones operativas análogas en la preparación de carboxamidas N-sustituidas o carboxamidas N,N-disustituidas donde se emplea una amina primaria o secundaria en lugar de amoníaco o hidróxido amónico.

Alternativamente, los grupos carboxiéster se pueden convertir en carboxamida o carboxamidas N-sustituidas o carboxamidas N,N-disustituidas bajo condiciones básicas como litio bis-trimetilsililamida 1N en THF, usando cloruro amónico o una amina primaria o secundaria adecuadas; preferentemente la reacción se lleva a cabo en tetrahidrofurano a una temperatura en el intervalo de 20°C a reflujo.

De acuerdo con la conversión (Conv. d) del proceso, la sustitución de bromo con la fracción –NR'R" se consiguió por reacción del material de partida con una amina de la fórmula (VI) como se define arriba, en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano o dioxano, y en presencia de cantidades catalíticas preferentemente de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo y una base como LiN(TMS)₂ a una temperatura en el intervalo desde temperatura ambiente hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo desde 1 a aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la conversión (Conv. e) del proceso, la desprotección del residuo carboxílico en el ácido correspondiente se puede conseguir usando procedimientos bien conocidos en la técnica, p. ej. por reacción en condición ácida por ejemplo con ácido clorhídrico o ácido trifluórico en un disolvente apropiado, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura en el intervalo desde temperatura ambiente hasta 60°C y durante un tiempo en el intervalo desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 12 horas.

De acuerdo con la conversión (Conv. f) del proceso, la transformación del residuo ácido en los correspondientes derivados de amida –CONR'R", donde R' y R" son como se define arriba, se puede obtener por reacción de los derivados ácidos con una amina de la fórmula (VI) como se define arriba, bajo condiciones básicas, preferentemente con N,N-diisopropil-N-etilamina o trietilamina, en un disolvente apropiado como diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, o dioxano, y en presencia de un agente de condensación apropiado como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilisouronio tetrafluoroborato (TBTU); pueden ser necesarias cantidades catalíticas de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (PyBOP) o N-hidroxibenzotriazol, a una temperatura en el intervalo desde temperatura ambiente hasta 60°C y durante un tiempo en el intervalo desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la conversión (Conv. g) del proceso, un compuesto de la fórmula (I) donde A representa un grupo –CH₂-CH₂- puede sufrir deshidrogenación en presencia de un catalizador de paladio o platino opcionalmente soportado o con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona, para obtener el correspondiente derivado aromático donde A es –CH=CH-.

De acuerdo con la conversión (Conv. h) del proceso, la transformación del grupo alquiltio en el grupo alquilsulfonilo se puede obtener por reacción con un oxidante como mCPBA en presencia de un disolvente apropiado preferentemente diclorometano (DCM) a temperatura ambiente.

De acuerdo con la conversión (Conv. j) del proceso, la transformación del grupo alquiloxi en otro grupo alquiloxi diferente se puede obtener por reacción con un alcohol de fórmula R2-OH a temperatura reflujo.

De acuerdo con la conversión (Conv. k) del proceso, un compuesto de fórmula (I) donde R1 es como se define arriba y X es –O- se puede obtener fácilmente por reacción del derivado sulfonilo con un derivado fenol de fórmula (VII) R1-OH. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base como carbonato potásico o sódico, hidróxido de sodio o litio o similares, en un disolvente apropiado como N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, y mediante procesado a temperatura en el intervalo desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 100°C.

De forma interesante, durante esta reacción se obtuvo una mezcla de productos deseados de fórmula (I), donde A es un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$. Estos dos derivados se separan después de la mezcla de reacción de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo mediante cromatografía o HPLC preparativa.

5 No es necesario decir que cualquiera de los intermedios de los procesos descritos arriba se podría convertir en un intermedio diferente, si se desea y es necesario, mediante la operación de forma análoga que en cualquiera de las reacciones de conversión descritas aquí arriba.

10 De todo lo anterior resulta evidente para el experto en la materia que cualquier compuesto de fórmula (I) que presente un grupo funcional que se puede seguir derivatizando en otro grupo funcional, mediante el procesado de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, conduciendo así a otros compuestos de la fórmula (I), se considera comprendido dentro del alcance de la presente invención.

15 También resulta evidente al experto en la materia que si es necesario los grupos reactivos se pueden proteger y después eliminar de acuerdo con métodos bien conocidos en la bibliografía, p. ej. grupos protectores en síntesis orgánica.

20 De acuerdo con cualquier variante del proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), los materiales de partida y cualquier otro reactivo son conocidos o se preparan fácilmente de acuerdo con métodos conocidos.

25 Como ejemplo, mientras el material de partida de los compuestos de la fórmula (II) está disponible comercialmente, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar como se describe en el documento WO04/104007. Los compuestos de la fórmula (V) o bien están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe en los documentos WO04/104007, WO09/156315 o en la parte experimental siguiente.

Los compuestos de fórmula (VI) o bien están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe en la parte experimental siguiente.

30 Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar mediante métodos conocidos o como se describe en la parte experimental siguiente.

35 Los compuestos de fórmula (VIII) están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos conocidos.

40 De todo lo anterior resulta evidente para el experto en la materia que al preparar los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las variantes de proceso mencionadas anteriormente, es necesario que los grupos funcionales opcionales entre los materiales de partida o los intermedios de los mismos que pueden dar lugar a reacciones secundarias indeseadas se protejan de acuerdo con técnicas convencionales. Del mismo modo, la conversión de estos últimos en los compuestos desprotegidos libres se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

45 Como se apreciará fácilmente, si los compuestos de la fórmula (I) preparados de acuerdo con el proceso descrito arriba se obtienen como mezcla de isómeros, su separación usando técnicas convencionales en los isómeros individuales de la fórmula (I) se encuentra dentro del alcance de la presente invención.

Las técnicas convencionales para la resolución de racematos incluyen, por ejemplo, cristalización separada de derivados de la sal diastereoisomérica o HPLC quiral preparativa.

50 Además, los compuestos de fórmula (I) de la invención se pueden preparar también de acuerdo con técnicas de química combinatoria ampliamente extendidas en la técnica, por ejemplo logrando las reacciones mencionadas entre varios intermedios en paralelo y/o serie y trabajando en condiciones de síntesis en fase sólida (SPS, del inglés solid-phase-synthesis).

55 FARMACOLOGÍA

Los compuestos de la fórmula (I) son activos como inhibidores de la proteína cinasa y por tanto son útiles, por ejemplo, para limitar la proliferación desregulada de células tumorales.

60 En terapia, se pueden usar en el tratamiento de varios tumores, como aquellos definidos anteriormente, así como en el tratamiento de otros trastornos proliferativos celulares como la hiperplasia benigna de próstata, la adenomatosis familiar, la poliposis, la neurofibromatosis, la psoriasis, la proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la glomerulonefritis y la estenosis y reestenosis postquirúrgica.

65 La actividad inhibitoria de inhibidores putativos MPS1 y PERK y la potencia de los compuestos seleccionados se determinó mediante los ensayos abajo descritos.

Las formas cortas y abreviaturas usadas aquí tienen el significado siguiente:

Ci	Curie
DMSO	Dimetilsulfóxido
KDa	Kilo Dalton
microCi	Micro Curie
mg	miligramo
microg	microgramo
ng	nanogramo
L	litro
mL	mililitro
microL	microlitro
M	molar
mM	milimolar
microM	micromolar
nM	nanolar
Et	etilo

5 Clonación, expresión y purificación de la proteína recombinante MPS1 de longitud completa

La MPS1 de longitud completa (correspondiente a los residuos 2-857 de la secuencia de longitud completa, véase el número de acceso de Swiss-Prot P33981) se amplificó con PCR a partir del gen de MPS1 humana de longitud completa presente internamente como el clon pGEX4t_MPS1.

10

La amplificación se llevó a cabo usando el oligonucleótido directo:

5'ggggacaagttgtacaaaaagcaggcttactggaagtctgtccagggcccgatccgaggatttaagtggcagag3'

15

y el oligonucleótido reverso:

5'ggggaccacttgtacaagaaagctgggtttttttttccctttttttcaaaagtcttggatgaag3'].

20

Ambos oligonucleótidos se describen en el documento WO2009/156315, publicado el 30 de diciembre de 2009.

25

Para finalidades de clonación, los oligonucleótidos incluyen sitios attB para obtener un producto de PCR flanqueado por attB apropiado para la clonación usando la tecnología Gateway® (Invitrogen). Además, con finalidad de purificación, el cebador directo incluyó un sitio de rotura proteasa. El producto de PCR resultante se clonó en el plásmido pDONR201 y después se transfirió en el vector de expresión de baculovirus pVL1393GST (Invitrogen) modificado por Gateway®. La clonación se realizó de acuerdo con los protocolos descritos en el manual de Gateway®.

30

Los baculovirus se generaron mediante co-transfección de células de insecto Sf9 con el vector de expresión y el ADN viral usando el kit de transfección BaculoGold® (Pharming). El sobrenadante vírico se recuperó tras 5 días y se sometió a 3 rondas de amplificación para incrementar el título vírico. La proteína recombinante se produjo por infección de células de insecto High5. Tras 72 horas de infección a 21°C, las células se recuperaron, se sedimentaron y se congelaron a -80°C. Para la purificación de la proteína recombinante, el sedimento se descongeló, se resuspendió en tampón de lisis (PBS, NaCl 150 mM, glicerol 10%, CHAPS 0,1%, DTT 20 mM, inhibidores de proteasa y fosfatasa) y se lisó mediante Gaulin. El lisado se aclaró por centrifugación y se cargó en una columna de afinidad GST. Tras el lavado extensivo, la proteína recombinante se rompió mediante una proteasa específica y se eluyó por incubación.

35

40

Para obtener un enzima completamente activado, la proteína se sometió a auto-fosforilación en presencia de ATP 1 mM a 25°C durante 2 horas en tampón cinasa (Hepes pH 7,5 50 mM, MgCl₂ 2,5 mM, MnCl₂ 1 mM, DTT 1 mM, inhibidores de fosfatasa); después se eliminó el ATP con una columna de desalinización.

Clonación, expresión y purificación de la proteína recombinante PERK con dominio citoplasmático

El dominio citoplasmático de PERK (correspondiente a los residuos 540-1115; número de acceso de Swiss-Prot

ES 2 539 972 T3

Q9NZJ5) se amplificó usando el siguiente oligonucleótido directo:

5'ggggacaagttgtacaaaaagcaggcttactggaagtctgtccagggcccccagggctttccatcctcatc3' [ID. SEC. N°:1]

5 Y el siguiente oligonucleótido reverso:

5'ggggaccactttgtacaagaagctgggtttaattgcttgcaaggctatgg3' (reverso) [ID. SEC. N°:2]

10 Los oligonucleótidos incluyeron sitios attB para obtener un producto de PCR flanqueado por attB apropiado para la clonación usando la tecnología Gateway® (Invitrogen). El producto de PCR resultante se clonó en el plásmido pDONR221 y después se transfirió en el vector de expresión de Escherichia coli pGEX modificado por Gateway®; el vector incluyó la secuencia codificante para una etiqueta tag fusionada en el esqueleto con 5' de la secuencia codificante de GST, para tener una etiqueta de doble afinidad, útil para la purificación. Se incluyó la secuencia codificante para un sitio de división proteasa para eliminar la etiqueta. La clonación se realizó de acuerdo con los
15 protocolos descritos en el manual de Gateway®.

20 La proteína recombinante se produjo en la cepa BL21(DE3)pLysS, en medio auto-inducción, a 21°C durante 24 horas (véase F.W. Studier, "Protein production by auto-induction in high density shaking cultures", Protein Expression and Purification (2005) vol. 41:207-234). Las células se recuperaron por centrifugación y el sedimento se congeló a -80°C. Para la purificación de la proteína recombinante, el pellet se descongeló, se resuspendió en tampón de lisis (Triss-HCl 50 mM pH 7,6, NaCl 250 mM, glicerol 10%, CHAPS 0,2%, imidazol5 mM, inhibidores de proteasa y fosfatasa) y se lisó mediante homogeneizador Gaulin. El lisado se aclaró por centrifugación y se cargó en un Ni-NTA y el eluido en una columna de afinidad GST. Tras el lavado extensivo, la proteína recombinante se rompió mediante una proteasa específica y se eluyó. El dominio citoplasmático recombinante de PERK obtenido
25 mediante este protocolo tuvo una pureza > 85% en SDS-PAGE teñido con Coomassie.

Ensayo bioquímico para inhibidores de la actividad cinasa de MPS1 y PERK

30 La actividad inhibidora de inhibidores putativos de cinasa y la potencia de los compuestos seleccionados se determinó usando un ensayo de trans-fosforilación.

Los péptidos o sustratos de proteína específicos son trans-fosforilados mediante su cinasa ser-thr o tyr específica en presencia de ATP marcado con ³³P-γ-ATP, y en presencia de su propio tampón óptimo y co-factores.

35 Al final de la reacción de fosforilación, más del 98% del ATP sin marcar y el ATP radioactivo se captura mediante un exceso de resina dowex de intercambio iónico; después, la resina se asienta al fondo de la placa de reacción por gravedad. Posteriormente, el sobrenadante se retira y se transfiere a una placa de conteo, después se evalúa por conteoβ.

40 Reactivos/condiciones de ensayo

i.Preparación de resina Dowex

45 Se pesan 500 g de resina húmeda (SIGMA, resina DOWEX preparada para el cliente 1 x 8 200-400 mesh, 2,5 Kg) y se diluyen a 2 L en formiato sódico 150 mM, pH 3,00.

50 La resina se deja asentar (varias horas) y después se elimina el sobrenadante. Después de tres lavados como arriba durante un par de días, se deja asentar la resina y se añaden dos volúmenes (con referencia al volumen de resina) de tampón formiato sódico 150 mM.

Después el pH se mide y debe ser aproximadamente 3,00.

La resina lavada es estable durante más de una semana; la reserva de resina se mantiene a 4°C antes del uso.

55 ii.Tampón cinasa (KB)

El tampón para el ensayo de MPS1 se compuso de HEPES 50 mM, a pH 7,5, con MgCl₂ 2,5 mM, MnCl₂ 1 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 3 microM, β-glicerofosfato 2 mM y BSA 0,2 mg/ml.

60 El tampón para el ensayo de PERK se compuso de HEPES 50 mM, a pH 7,5, con MgCl₂ 3 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 3 microM y BSA 0,2 mg/ml.

iii.Condiciones de ensayo

65 El ensayo se realizó con una concentración final de MPS1 de 5 nM, en presencia de ATP 15 microM y ³³P-α-ATP 1,5 nM; el sustrato fue P38-βtido, usado a 200 microM.

ES 2 539 972 T3

El ensayo se realizó con una concentración final de PERK de 8 nM, en presencia de ATP 52 microM y 33P- γ -ATP 2 nM; el sustrato fue eIF2alfa-tido, usado a 300 microM.

Ensayo dowex robotizado

5

La mezcla de ensayo consistió en:

1) 3x mezcla de enzimas (realizado en tampón cinasa 3X), 5 microL/pocillo

10 2) 3x mezcla de sustrato y ATP (realizado en ddH₂O), junto con 33P- γ -ATP, 5 microL/pocillo

3) 3x compuestos de ensayo (diluidos en ddH₂O – DMSO al 3%) - 5 microL/pocillo

Véase abajo la dilución de los compuestos y el esquema de ensayo.

15

La dilución del compuesto y el esquema de ensayo se definen a continuación

i. Dilución de los compuestos

20 Los compuestos de ensayo se introdujeron como una solución 1 mM en DMSO 100% distribuida en placas de 96 o 384 pocillos:

25 a) Para estudios de porcentaje de inhibición (HST), placas de dilución individuales a 1 mM se diluyen a una concentración 3X (30 microM) en ddH₂O (DMSO 3% = concentración final) usando una plataforma de pipeteado automático Beckman NX. El mismo instrumento se usa para la distribución de las placas madre diluidas en las placas de ensayo.

30 b) Para la determinación de IC₅₀ (plataforma KSS), 100 μ l de cada compuesto a 1 mM en DMSO 100% se transfirieron desde la placa original en la primera columna de otra placa de 96 pocillos (A1 a G1); el pocillo H1 se deja vacío para el estándar interno inhibidor, usualmente estaurosporina.

35 Se usa una estación automatizada para las diluciones en serie (Biomek FX, Beckman) para la producción de diluciones 1:3 en DMSO 100%, desde la línea A1 hasta la A10, y para los siete compuestos en la columna. Además, se preparan 4-5 copias de placas hija reformateando 5 microL de este primer conjunto de placas de dilución DMSO 100% en placas hondas de 384 pocillos; una copia de las placas hija con las diluciones en serie de los compuestos de ensayo se descongela el día de los experimentos, se reconstituye a una concentración 3X con agua y se usa en los ensayos de determinación de IC₅₀. En un experimento estándar, la concentración más elevada (3X) de todos los compuestos es 30 microM, mientras la más baja es 1,5 nM.

40 Cada placa de 384 pocillos contendrá pocillos de referencia (actividad enzimática total vs. Ninguna actividad enzimática) para Z' y señal para evaluar el fondo.

ii. Esquema de ensayo

45 Las placas de 384 pocillos, de fondo en V (placas de ensayo) se preparan con 5 microL de la dilución del compuesto (3X) y se colocan en una estación robotizada PlateTrak 12 (Perkin Elmer; el robot tiene un cabezal de pipeteado de 384 puntas para iniciar el ensayo más un cabezal de 96 puntas para dispensar la resina) junto con un depósito para la mezcla de enzima (3X) y uno para la mezcla de ATP (3X).

50 Al inicio del ensayo, el robot aspira 5 microL de mezcla de ATP, crea un espacio de aire dentro de las puntas (2 microL) y aspira 5 microL de mezcla MPS1 y 5 microL de mezcla PERK. El posterior dispensado en las placas de ensayo permite el inicio de la reacción cinasa tras 3 ciclos de mezclado, realizado por el propio robot.

En este punto, se restaura la concentración correcta para todos los reactivos.

55

El robot incuba las placas durante 60 minutos a temperatura ambiente y después para la reacción mediante pipeteado de 70 microL de suspensión de resina dowex en la mezcla de reacción. Se realizan tres ciclos de mezclado inmediatamente después de la adición de la resina.

60 La suspensión de resina es muy densa; para evitar la obstrucción de las puntas, se usan puntas de boca ancha para dispensarla.

65 Se realiza otro ciclo de mezclado después de para todas las placas, esta vez usando puntas normales: después se deja reposar las placas aproximadamente 1 hora para maximizar la captura de ATP. En este punto, 22 microL del sobrenadante se transfieren a 384-Optiplates (Perkin-Elmer), con 50 microL de Microscint 40 (Perkin-Elmer); tras 5 min de agitación orbital, las placas se leen en un contador de radioactividad Perkin-Elmer Top Count.

iii. Análisis de datos

Los datos se analizaron mediante una versión personalizada internamente del paquete SW "Assay Explorer" que proporciona, bien el % de inhibición para los ensayos primarios, o los ajustes sigmoidales de las diez curvas de dilución para la determinación de IC₅₀ en los ensayos secundarios/rutinas de confirmación de aciertos.

Ensayo de proliferación celular in vitro

Células A2780 de cáncer de ovario humano y MCF7 de cáncer de mama humano (1250 células/pocillo) se sembraron en placas blancas de 384 pocillos en medio completo (RPMI 1640 o EMEM plus 10% suero fetal bovino) y se trataron con compuestos disueltos en DMSO 0,1%, 24 h tras la siembra. Las células se incubaron a 37°C y CO₂ 5% y tras 72 horas las placas se procesaron usando el ensayo CellTiter-Glo (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante.

CellTiter-Glo es un método homogéneo basado en la cuantificación del ATP presente, un indicador de células activas metabólicamente. El ATP se cuantifica usando un sistema basado en luciferasa y D-luciferina que da como resultado generación de luz. La señal luminiscente es proporcional al número de células presente en el cultivo.

Brevemente se añadieron 25 μ l/pocillo de solución de reactivo a cada uno de los pocillos y tras 5 minutos de agitación de las microplacas se leyeron mediante el luminómetro Envision (PerkinElmer). La señal luminiscente fue proporcional al número de células presente en el cultivo.

La actividad inhibidora se evaluó comparando datos tratados versus datos de control usando el programa Assay Explorer (MDL). Se calculó IC₅₀ usando la curva de interpolación sigmoidal.

Considerando los ensayos de inhibición anteriores, los compuestos de la fórmula (I) de la invención resultaron poseer una buena actividad inhibidora de MPS1 y PERK; típicamente con un IC₅₀ en el intervalo entre 0,001 y 5 microM.

Además, los compuestos de la fórmula (I) de la invención muestran buena actividad inhibidora de la proliferación celular, típicamente con un IC₅₀ en el intervalo de 0,010 a 1 μ M en células A2780.

La Tabla A siguiente presenta los datos experimentales de varios compuestos representativos de la invención de fórmula (I) ensayados en los enzimas MPS1 y PERK en el ensayo cinasa in vitro específico descrito arriba (IC₅₀ microM).

Tabla A

Número de compuesto	MPS1 IC ₅₀ (microM)	PERK IC ₅₀ (microM)
30	0,68	0,40
55	3,44	0,51
61	0,36	0,24

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar bien como agentes individuales o, alternativamente, en combinación con tratamientos contra el cáncer conocidos, como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de los cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares.

Si se formulan como una dosis fija, dichos productos combinados emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito abajo y emplean el otro agente farmacéuticamente activo dentro del intervalo de dosificación aprobado.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar secuencialmente con agentes anticancerígenos conocidos cuando una formulación combinada es inapropiada.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, p. ej., a humanos, se pueden administrar mediante las rutas usuales y el nivel de dosificación depende de la edad, el peso, la condición del paciente y la vía de administración.

Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500 mg por dosis, de 1 a 5 veces al

día. Los compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas de dosificación, p. ej., oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos grajeados o recubiertos con película, soluciones líquidas o suspensiones; rectalmente en forma de supositorios; parenteralmente, p. ej., intramuscularmente, o mediante inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

5

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual puede ser un portador o un diluyente.

10

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan usualmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéuticamente adecuada. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el principio activo, diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato magnésico o cálcico, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, p. ej., almidones, goma arábiga, gelatina metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, p. ej., almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón de maíz; mezclas efervescentes; sustancias colorantes; edulcorantes; agentes humectantes como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden preparar de forma conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, granulación, compresión, grajeado, o recubrimiento con película.

15

20

Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, p. ej., jarabes, emulsiones y suspensiones. Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como portador, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

25

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de portadores, goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinílico. La suspensión o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua estéril, aceite de oliva, etil oleato, glicoles, p. ej., propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

30

Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como portador, agua estéril o preferentemente deben encontrarse en forma de soluciones estériles, acuosos, isotónicas, salinas, o pueden contener propilenglicol como portador.

35

Los supositorios pueden contener, junto con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., manteca de cacao, polietilenglicol, un detergente éster de ácido graso sorbitán polioxietileno o lecitina.

Con la intención de ilustrar mejor la presente invención, sin poner ninguna limitación a la misma, ahora se indican los ejemplos siguientes.

40

EJEMPLOS

La preparación sintética de algunos compuestos de fórmula (I) de la invención se describe en los siguientes ejemplos.

45

Los compuestos de la presente invención, preparados de acuerdo con los ejemplos siguientes, fueron caracterizados mediante datos analíticos de ¹H RMN o HPLC/MS; los datos de HPLC/MS fueron recogidos siguiendo alguno de los métodos 1,2,3 y 4.

50

Método analítico HPLC/MS 1

El equipo de HPLC consistía en un sistema Waters Acquity™ UPLC equipado con un detector Waters PDA 2996 y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ equipado con una fuente de iones ESI (electrospray). El control de instrumentos, adquisición y proceso de datos fueron suministrados por el software Empower y MassLynx 4.0.

55

El ensayo de HPLC se llevó a cabo a 45°C con un flujo de 0,8 mL/min utilizando una columna BEH C18 1,7 micras Waters Acquity UPLC (2,1 × 50 mm). La fase móvil A era un tampón de ácido fórmico al 0,1% a pH=3,3 con acetonitrilo (98:2) y la fase móvil B era H₂O/acetonitrilo (5:95); el gradiente iba de 5 a 95% en B en 2 minutos y se mantenía a 95% en B durante 0,1 minutos. El volumen de inyección era de 2 microL. El espectrómetro de masas fue operado en los modos de ion positivo y negativo, el voltaje del capilar se estableció a 3,5 kV (ES⁺) y 28 V (ES⁻); la fuente de temperatura era de 120 °C; el cono era de 14 V (ES⁺) y de 2,8 kV (ES⁻); barrido completo, se estableció un rango de masas desde 100 a 800 amu.

60

65

Método analítico HPLC/MS 2

El equipo de HPLC consistía en un sistema Waters 2795 Alliance HT equipado con un detector Waters PDA 2996 y

ES 2 539 972 T3

un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ equipado con una fuente de iones ESI (electrospray). El control de instrumentos, adquisición y proceso de datos fueron suministrados por el software Empower y MassLynx 4.0.

- 5 El ensayo de HPLC se llevó a cabo a 30 °C con un flujo de 1,0 mL/min utilizando una columna C18 3 micras Phenomenex (4,6 × 50 mm). La fase móvil A era tampón de acetato de amonio 5 mM a pH=5,2 con acetonitrilo (95:5) y la fase móvil B era H₂O/acetonitrilo (5:95); el gradiente iba de 10 a 90% en B en 8 minutos y escalaba a 100% en B durante 1,0 minuto. El volumen de inyección era de 10 microl. El espectrómetro de masas fue operado en los modos de ion positivo y negativo, el voltaje del capilar se estableció a 3,5 kV (ES⁺) y 28 V (ES⁻); la fuente de temperatura era de 120°C; el cono era de 14 V (ES⁺) y de 2,8 kV (ES⁻); barrido completo, se estableció un rango de masas desde 100 a 800 amu.

Método analítico HPLC/MS 3

- 15 El equipo de HPLC consistía en un sistema Waters Acquity™ UPLC equipado con un detector Waters PDA 2996 y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ equipado con una fuente de iones ESI (electrospray). El control de instrumentos, adquisición y proceso de datos fueron suministrados por el software Empower y MassLynx 4.0.
- 20 El ensayo de HPLC se llevó a cabo a 45°C con un flujo de 0,8 mL/min utilizando una columna BEH C18 1,7 micras Waters Acquity UPLC (2,1 × 50 mm). La fase móvil A era un tampón de hidróxido amónico al 0,05% a pH=10 con acetonitrilo (95:5) y la fase móvil B era H₂O/acetonitrilo (5:95); el gradiente iba de 5 a 95% en B en 2 minutos y se mantenía a 95% en B durante 0,1 minutos. El volumen de inyección era de 2 microl. El espectrómetro de masas fue operado en los modos de ion positivo y negativo, el voltaje del capilar se estableció a 3,5 kV (ES⁺) y 28 V (ES⁻); la fuente de temperatura era de 120°C; el cono era de 14 V (ES⁺) y de 2,8 kV (ES⁻); barrido completo, se estableció un rango de masas desde 100 a 800 amu.

Método analítico HPLC/MS 4

- 30 El equipo de HPLC consistía en un sistema HPLC Waters 2790 equipado con un detector Waters PDA 996 y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ equipado con una fuente de iones ESI (electrospray). El control de instrumentos, adquisición y proceso de datos fueron suministrados por el software Empower y MassLynx 4.0.
- 35 El ensayo de HPLC se llevó a cabo a 25°C con un flujo de 1,0 mL/min utilizando una columna RP18 Waters X Terra (3,0 × 20 mm). La fase móvil A era tampón de hidróxido amónico 0,05% a pH=10 con acetonitrilo (95:5) y la fase móvil B era H₂O/acetonitrilo (5:95); el gradiente iba de 10 a 90% en B en 4 minutos y se mantenía a 90% en B durante 1,0 minuto. El volumen de inyección era de 10 microl. El espectrómetro de masas fue operado en los modos de ion positivo y negativo, el voltaje del capilar se estableció a 2,5 kV; la fuente de temperatura era de 120°C; el cono era de 10 V; barrido completo, se estableció un rango de masas desde 100 a 800 amu.

Numerosos compuestos de fórmula (I) de la invención, preparados de acuerdo a los ejemplos siguientes, fueron purificados mediante HPLC preparativo.

- 45 Las condiciones operativas fueron tal y como se definen a continuación:

Método preparativo HPLC/MS 1

- 50 El equipo de HPLC consistía en un sistema HPLC Waters 2790 equipado con un detector Waters PDA 996 y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ equipado con una fuente de iones ESI (electrospray). El control de instrumentos, adquisición y proceso de datos fueron suministrados por el software Empower y MassLynx 4.0.

- 55 El ensayo de HPLC se llevó a cabo a 25°C con un flujo de 20 mL/min utilizando una columna RP18 Waters X Terra 10 micras (19 × 250 mm). La fase móvil A era tampón de hidróxido amónico 0,05% a pH=10 con acetonitrilo (95:5) y la fase móvil B era acetonitrilo; el gradiente iba de 10 a 90% en B en 15 minutos y se mantenía a 90% en B durante 3 minutos. El volumen de inyección era de 10 microl.

- 60 El espectrómetro de masas fue operado en los modos de ion positivo y negativo, el voltaje del capilar se estableció a 2,5 kV; la fuente de temperatura era de 120°C; el cono era de 10 V; barrido completo, se estableció un rango de masas desde 100 a 800 amu.

Método preparativo HPLC/MS 2

- 65 El equipo de HPLC consistía en un sistema HPLC Waters 2790 equipado con un detector Waters PDA 996 y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ equipado con una fuente de iones ESI (electrospray). El control de instrumentos, adquisición y proceso de datos fueron suministrados por el software

ES 2 539 972 T3

Empower y MassLynx 4.0.

5 El ensayo de HPLC se llevó a cabo a 25°C con un flujo de 20 mL/min utilizando una columna RP18 Waters X Terra 10 micras (19 × 250 mm). La fase móvil A era tampón de ácido trifluoroacético 0,1% en acetonitrilo (95:5) y la fase móvil B era acetonitrilo; el gradiente iba de 10 a 90% en B en 15 minutos y se mantenía a 90% en B durante 3 minutos. El volumen de inyección era de 10 microL.

10 El espectrómetro de masas fue operado en los modos de ion positivo y negativo, el voltaje del capilar se estableció a 2,5 kV; la fuente de temperatura era de 120°C; el cono era de 10 V; barrido completo, se estableció un rango de masas desde 100 a 800 amu.

MS exacto

15 Datos de masas exactos ESI(+) se obtuvieron en un Waters Q-ToF Ultima conectado directamente a micro HPLC 1100 Agilent tal y como se describe previamente (M. Colombo, F. Riccardi-Sirtori, V. Rizzo, Rapid Commun. Mass Spectrom.2004, 18, 511-517).

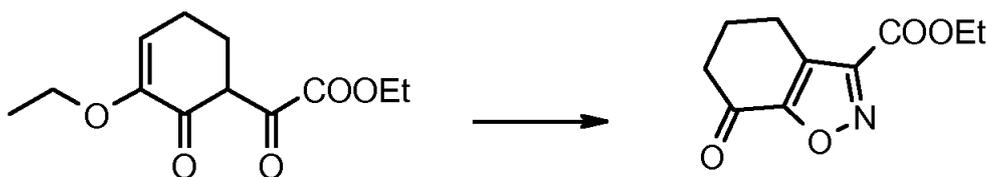
20 En los ejemplos a continuación, así como en el resto de la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se definen explícitamente, los términos tienen los significados comúnmente aceptados.

ABREVIATURAS	
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
EDCI	Clorhidrato de N-etil-N',N'-diisopropil carbodiimida
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOH	Etanol
HCl	Ácido clorhídrico
HOBt	1H-benzotriazol-1-ol
HONH ₂ ·H ₂ O	Hidrato de hidroxilamina
HONH ₂ ·HCl	Clorhidrato de hidroxilamina
KOH	Hidróxido potásico
LiN(TMS) ₂	Litio bis(trimetilsilil)amida
mCPBA	Ácido m-cloroperoxibenzoico
MeOH	Metanol
Na ₂ SO ₄	Sulfato sódico
NaHCO ₃	Bicarbonato sódico
NaHMDS	Hexametildisilazano sódico
NaOH	Hidróxido sódico
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenacetona-1-il) dipaladio (0)
TBTU	O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Preparación A

25 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

Etapa A1



5 A una solución de 5,2 g de (3-etoxi-2-oxociclohex-3-en-1-il)(oxo) acetato de etilo en 100 mL de EtOH se añadieron 1,5 g (21,6 mmol) de HONH₂·HCl. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar, se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: DCM) rindiendo 1,47 g (33% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

10 ¹H RMN (DMSO-d₆) □ 1,34 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 2,14 (quin, J=6,29 Hz, 2 H) 2,61-2,68 (m, 2 H) 2,89 (m, 2 H) 4,40 (q, J=7,08 Hz, 2 H).

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando un producto de partida adecuado, se prepararon los siguientes compuestos:

15 5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,34 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 2,59 (s, 2 H) 2,82 (s, 2 H) 4,40 (q, J=7,14 Hz, 2 H). [M+H]⁺ = 239

20 Preparación B

7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

y

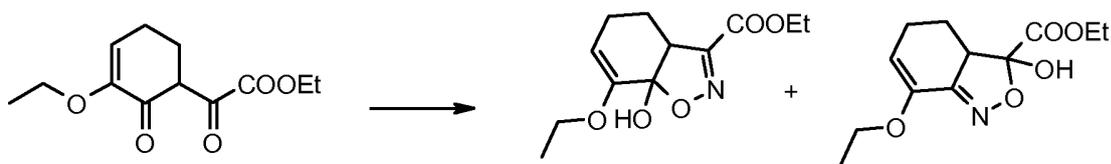
25 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

Etapas A1/a

30 7-etoxi-7a-hidroxi-3a,4,5,7a-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

y

35 7-etoxi-3-hidroxi-3a,4,5-tetrahidro-2,1-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo



40 A una solución de 5,0 g de (3-etoxi-2-oxociclohex-3-en-1-il)(oxo)acetato de etilo en 20 mL de EtOH y 5 mL de AcOH, se añadieron 1,3 mL (20,78 mmol) de HONH₂·H₂O (50% p/p). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: AcOEt/Hexano: 3/7) rindiendo 1,35 g (25% de rendimiento) de un sólido blanco de 7-etoxi-7a-hidroxi-3a,4,5,7a-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato.

45 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 1,24 - 1,32 (m, 6 H) 1,87 - 2,37 (m, 4 H) 3,11 - 3,20 (m, 1 H) 3,64 - 3,75 (m, 2 H) 4,22 - 4,36 (m, 2 H) 4,86 - 5,08 (m, 1 H) 7,26 (s, 1 H);

MS calc: 256,1180; MS encontrado: 256,1172

50 Y 3,18 g (60% de rendimiento) de un sólido blanco de 7-etoxi-3-hidroxi-3a,4,5-tetrahidro-2,1-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 1,21 - 1,29 (m, 6 H) 1,55 - 1,72 (m, 1 H) 1,71 - 1,84 (m, 1 H) 2,23 - 2,43 (m, 2 H) 3,58 (dd, J=13,67, 5,13 Hz, 1 H) 3,72 - 3,94 (m, 2 H) 4,20 (q, J=7,16 Hz, 2 H) 5,44 (dd, J=6,23, 2,69 Hz, 1H) 7,66 (s, 1 H);

55

ES 2 539 972 T3

MS calc: 256,1180; MS encontrado: 256,1171

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando un producto de partida adecuado, se prepararon los siguientes compuestos:

5 5,5-dimetil-7-etoxi-7a-hidroxi-3a,4,5,7a-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 1,03 (s, 3 H) 1,04 (s, 3 H) 1,08 (t, J=13,06 Hz, 1 H) 1,28 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,89 (dd, J=13,06, 5,80 Hz, 1 H) 3,34 (dd, J=13,06, 5,80 Hz, 1 H) 3,50 (s, 3 H) 4,23 - 4,33 (m, 2 H) 4,76 (s, 1 H) 7,39 (s, 1 H)

MS calc: 270,1336; MS encontrado: 270,1334

15 5,5-dimetil-7-etoxi-3-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidro-2,1-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 1,09 (s, 3 H) 1,15 (s, 3 H) 1,24 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,50 - 1,58 (m, 1 H) 1,58 - 1,67 (m, 1 H) 3,56 (s, 3 H) 3,76 (dd, J=13,43, 5,61 Hz, 1 H) 4,21 (q, J=7,08 Hz, 2 H) 5,23 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H)

MS calc: 270,1336; MS encontrado: 270,1325

20 4,4-dimetil-7-etoxi-7a-hidroxi-3a,4,5,7a-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

MS calc: 270,1336; MS encontrado: 270,1320

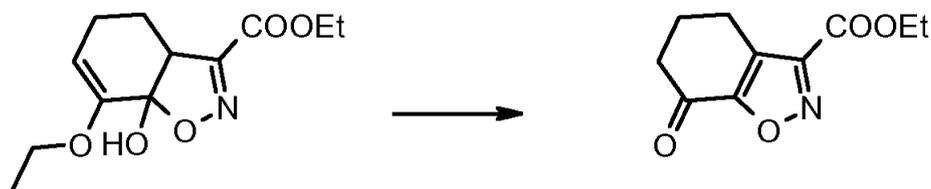
25 4,4-dimetil-7-etoxi-3-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidro-2,1-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 1,05 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,24 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,96 (dd, J=16,91, 6,71 Hz, 1 H) 2,28 (dd, J=16,91, 2,14 Hz, 1 H) 3,55 (s, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 4,14 - 4,30 (m, 2 H) 5,35 (dd, J=6,71, 2,14 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H)

MS calc: 270,1336; MS encontrado: 270,1329

Etapa A1/b

35 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo



40 A una solución de 3,18 g (12,48 mmol) de 7-etoxi-7a-hidroxi-3a,4,5,7a-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo en 30 mL de EtOH se añadieron 3 mL de HCl 36%. La mezcla se agitó a reflujo durante 48 horas. Después de enfriar, se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: AcOEt/Hexano 3/7) rindiendo 1,3 g (50% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

45 ¹H RMN (DMSO-d₆) □ 1,34 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 2,14 (quin, J=2,69 Hz, 2 H) 2,61 - 2,68 (m, 2 H) 2,89 (t, J=6,10 Hz, 2 H) 4,40 (q, J=7,16 Hz, 2 H)

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando un producto de partida adecuado, se prepararon los siguientes compuestos:

50 5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,34 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 2,59 (s, 2 H) 2,82 (s, 2 H) 4,40 (q, J=7,14 Hz, 2 H)

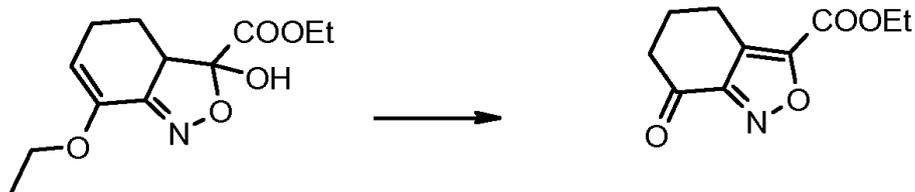
55 [M+H]⁺ = 239

4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

60 [M+H]⁺ = 239

Etapa A1/b

7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2,1-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo



5

A una solución de 1,35 g (5,29 mmol) de 7-etoxi-3-hidroxi-3,3a,4,5-tetrahidro-2,1-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo en 10 mL de EtOH, se añadió 1 mL de HCl 36%. La mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: AcOEt/Hexano 2/8) rindiendo 0,380 g (35% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

10

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 2,09 (quin, J=6,32 Hz, 2 H) 2,67 - 2,73 (m, 2 H), 2,93 (t, J=6,32 Hz, 2 H) 4,40 (q, J=7,08 Hz, 2 H)

15

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando un producto de partida adecuado, se prepararon los siguientes compuestos:

5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2,1-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

20

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,03 (s, 6 H) 1,35 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 2,64 (s, 2 H) 2,86 (s, 2 H) 4,40 (q, J=7,14 Hz, 2 H)

MS calc: 238,1074; MS encontrado: 238,1071

4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2,1-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

25

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,27 (s, 6 H) 1,38 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 1,62 - 1,71 (m, 2 H) 2,71 - 6,78 (m, 2 H) 4,41 (q, J=7,14 Hz, 2 H)

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 239$

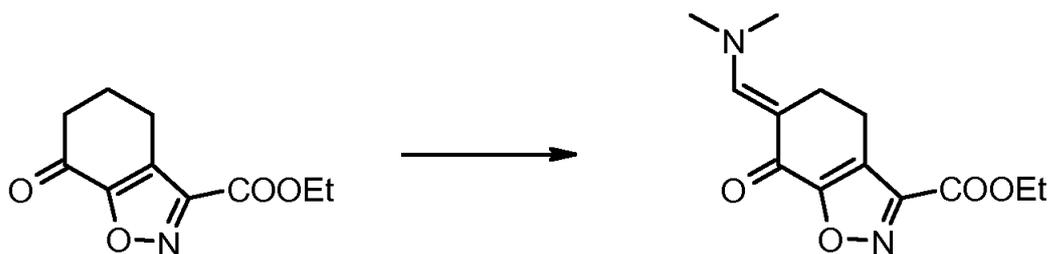
30

Preparación C

6-[(dimetilamino)metiliden]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

35

Etapa A2



40

A una solución de 1,47 g (7,0 mmol) 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo en 15 mL de tolueno, se añadieron 1,45 mL (8,44 mmol, d 0,859) de dietilacetil de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agitó a 90°C durante 3 horas. Después de enfriar, se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: AcOEt) rindiendo 1,41 g (76% de rendimiento) del compuesto del título.

45

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 2,80 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=7,02 Hz, 2 H) 3,16 (s, 6 H) 4,38 (q, J=7,08 Hz, 2 H) 7,56 (s, 1 H);

MS calc: 265,1183; MS encontrado: 265,1183

50

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando un producto de partida adecuado, se prepararon los siguientes compuestos:

5,5-dimetil-6-[(dimetilamino)metiliden]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2,1-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

$[M+H]^+ = 293$

5

6-[(dimetilamino)metiliden]-4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2,1-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 (t, $J=7,08$ Hz, 3 H) 1,37 (s, 6 H) 2,80 (s, 2 H) 3,18 (s, 6 H) 4,39 (q, $J=7,08$ Hz, 2 H) 7,70 (s, 1 H);

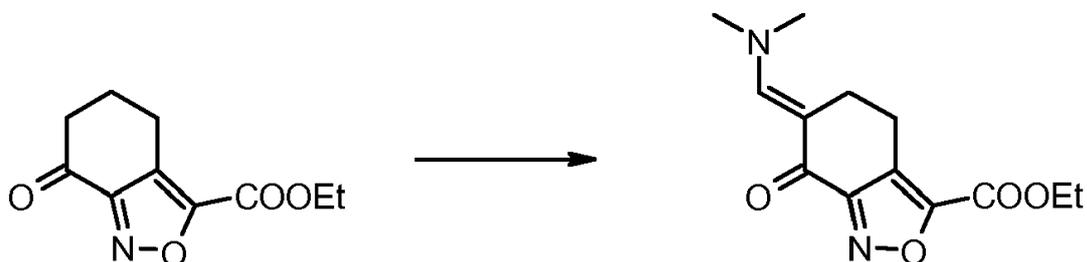
10

MS calc: 293,1496; MS encontrado: 293,1495

Preparación D

15 6-[(dimetilamino)metiliden]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2,1-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

Etapa A2



20

A una solución de 1,20 g (5,7 mmol) de 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2,1-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo en 20 mL de tolueno, se añadieron 1,45 mL (8,44 mmol, d 0,859) de dietilacetal de N,N -dimetilformamida. La mezcla se agitó a 90°C durante 4 horas. Después de enfriar, se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: AcOEt) rindiendo 0,90 g (60% de rendimiento) del compuesto del título.

25

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, $J=7,08$ Hz, 3 H) 2,79 - 2,96 (m, 4 H) 3,18 (s, 6 H) 4,37 (q, $J=7,08$ Hz, 2 H) 7,69 (s, 1 H);

30

MS calc: 265,1183; MS encontrado: 265,1177

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando un producto de partida adecuado, se prepararon los siguientes compuestos:

35

5,5-dimetil-6-[(dimetilamino)metiliden]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

MS calc: 293,1496; MS encontrado: 293,1488

40

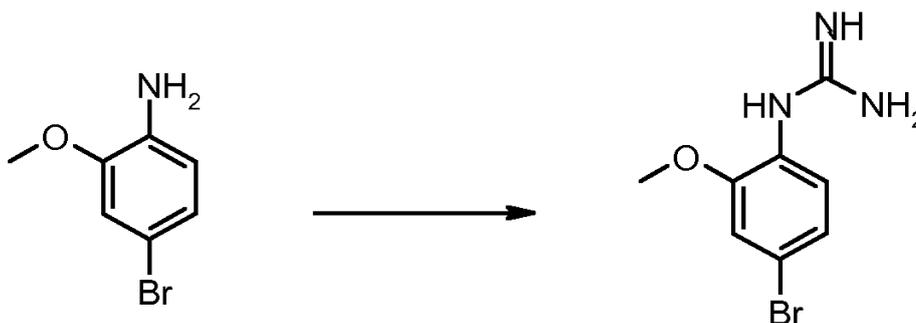
6-[(dimetilamino)metiliden]-4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo

$[M+H]^+ = 293$

Preparación E

45

1-(4-bromo-2-metoxifenil)guanidina



5 A una solución de 7,1 g (35,1 mmol) 4-bromo-2-metoxianilina en 20 mL de HCl 25% m/v, se añadieron 20,6 g de cianamida (494,3 mmol) en porciones (1,6 g cada media hora). La reacción se agitó a 60°C durante 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con AcOEt (10 mL). Se añadió NaOH 35% (30 mL) para conseguir un pH > 14.

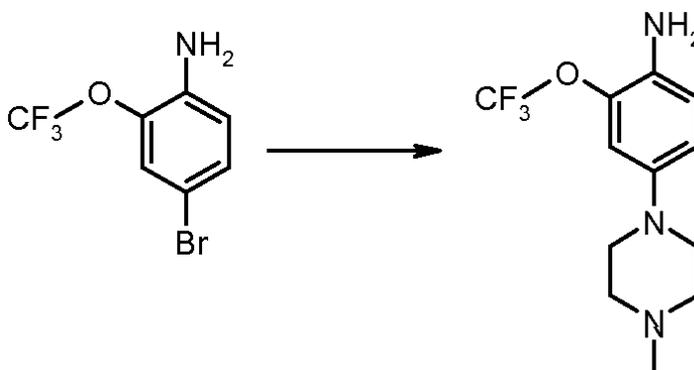
10 La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL) y se secó con Na₂SO₄ y se concentró, rindiendo 8,5 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) □ ppm 3,70 (s, 3 H) 5,21 (br.s., 4 H) 6,71 (d, J=8,30 Hz, 1 H) 6,93 (dd, J=8,30, 2,20 Hz, 1 H) 7,00 (d, J=2,20 Hz, 1 H);

15 MS calc: 244,0080; MS encontrado: 244,0077

Preparación F

4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina



20

25 Se cargaron en un balón de fondo redondo en atmósfera de argón, Pd₂(dba)₃ (1,1g, 1,2 mmol), 2-diciclohexilfosfin-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (0,94 g, 2,4 mmol) y 5-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamina (30,7 g, 120 mmol) en THF (50 mL). Se evacuó el balón y se inyectó argón. Se añadieron LiN(TMS)₂ en solución (1M en THF, 288 mL) y N-metilpiperazina (26,7 mL, 194 mmol) y la reacción se mantuvo a reflujo durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de celite. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó el disolvente bajo vacío y el crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: DCM/EtOH 90/10) rindiendo 23 g de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina (70% de rendimiento) como un polvo marrón claro.

30

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,44 (t, J=4,88 Hz, 4 H) 2,94 (t, J=4,88 Hz, 4 H) 4,77 (br.s., 2 H) 6,66 - 6,69 (m, 1 H) 6,73 - 6,80 (m, 2 H);

35 MS calc: 276,1318; MS encontrado: 276,1320

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-metoxi-fenilamina

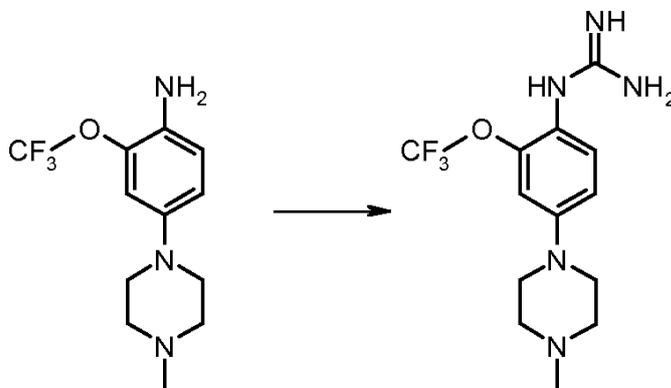
40

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,83 (s, 3 H) 3,05 - 3,19 (m, 4 H) 3,46 (m, 4 H) 3,91 (s, 3 H) 6,62 (dd, J=8,54, 2,32 Hz, 1 H) 6,80 (d, J=2,32 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 9,77 (br.s., 2 H);

MS calc: 222,1601; MS encontrado: 222,1596

Preparación G

5 N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenil]-guanidina



10 A una solución de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamina (275 mg, 1 mmol) en HCl 6N (1 mL), se añadió cianamida (336 mg, 8,0 mmol) y la reacción se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (3 mL) y se extrajo con DCM (10 mL). Se añadió NaOH 2 N para conseguir un pH > 11. La fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 × 10 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se cristalizó de Et₂O para dar el compuesto del título (240 mg, 76% de rendimiento) como sólido blanco.

15 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,21 (s, 3 H) 2,43 (t, J=4,55 Hz, 4 H) 3,02 (t, J=4,55 Hz, 4 H) 5,07 (br.s., 4 H) 6,65 - 6,75 (m, 1 H) 6,75 - 6,87 (m, 2 H);

MS calc: 318,1536; MS encontrado: 318,1526

20 De acuerdo con la misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-metoxi-fenil]-guanidina;

25 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,21 (s, 3 H) 2,44 (t, J=4,50 Hz, 4 H) 3,04 (t, J=4,50 Hz, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 4,77 - 5,57 (br.s., 4 H) 6,38 (dd, J=6,59, 2,44 Hz, 1 H) 6,51 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 6,66 (d, J=6,59 Hz, 1 H);

MS calc: 264,1819; MS encontrado: 264,1817

30 N-[4-(terc-butylcarboxamida)-2-metoxi-fenil]-guanidina;

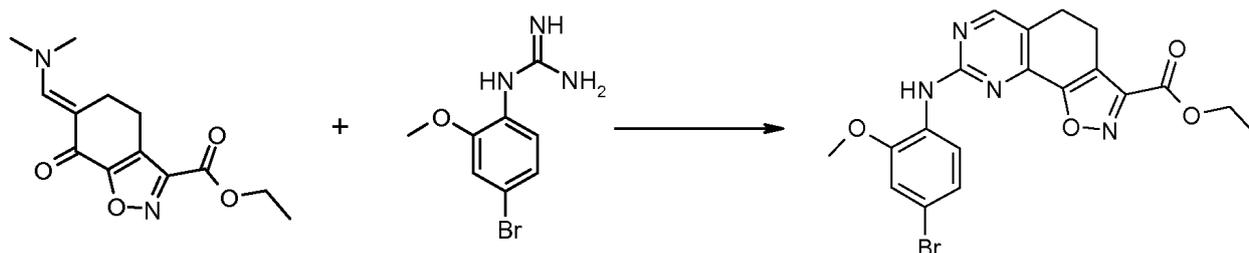
¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,53 (s, 9 H) 3,73 (s, 3 H) 5,20 (br.s., 4 H) 6,75 - 6,90 (m, 1 H) 7,34 (d, J=1,89 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J=1,89 Hz, 1 H);

35 MS calc: 266,1499; MS encontrado: 266,1491

Ejemplo 1

40 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato

st.A3



45 Una solución de 0,5 g (1,89 mmol) de 6-[(dimetilamino)metilideno]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzisoxazol-3-

carboxilato de etilo y 0,6 g (2,46 mmol) de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)guanidina en 8 mL de EtOH se agitó a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar, el precipitado amarillo formado durante la reacción se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH frío y se secó, para dar 0,603 g (71% de rendimiento) del compuesto del título.

5 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,35 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 2,93 - 3,04 (m, 4 H) 3,87 (s, 3 H) 4,40 (q, J=7,14 Hz, 2 H) 7,17 (dd, J=8,54, 2,20 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H);

MS calc: 445,0506; MS encontrado: 445,0504

10 De acuerdo con la misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

8-[[4-(terc-butoxicarbonil)-2-metoxifenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo

15 ^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (t, J=7,16 Hz, 3 H) 1,56 (s, 9 H) 3,00 - 3,04 (m, 4 H) 3,94 (s, 3 H) 4,41 (q, J=7,16 Hz, 2 H) 7,49 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J=8,54 Hz, 1,83 Hz, 1 H) 8,43 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H)

MS calc: 467,1925; MS encontrado: 467,1902

20 8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo

25 ^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,45 - 2,48 (m, 4 H) 2,86 - 3,02 (m, 4 H) 3,13 - 3,21 (m, 4 H) 4,40 (q, J=7,14 Hz, 2 H) 6,84 - 6,89 (m, 1 H) 6,97 (dd, J=8,91, 2,69 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=8,91 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H)

MS calc: 519,1962; MS encontrado: 519,1962

30 8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo

8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo

5,5-dimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo

35 MS calc: 463,2452; MS encontrado: 463,2472

8-((2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil)amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo

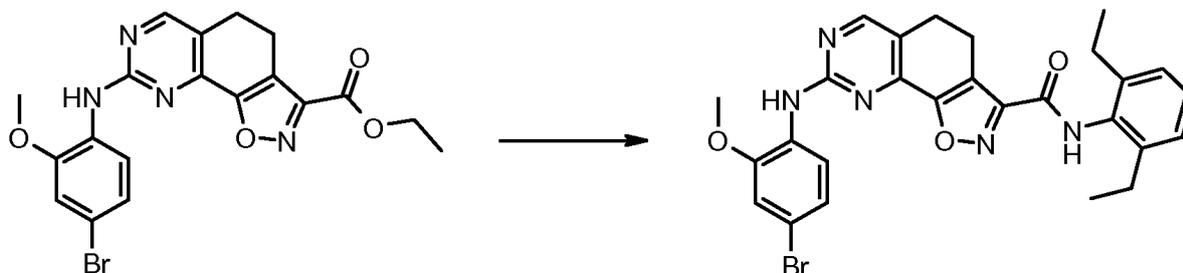
40 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (t, J=7,16 Hz, 3 H) 1,37 (s, 6 H) 1,59 - 1,73 (m, 2 H) 1,80 - 1,89 (m, 2 H) 2,30 - 2,41 (m, 5 H) 2,95 (s, 2 H) 2,96 - 3,04 (m, 1 H) 3,82 (br.s., 1 H) 3,93 - 3,95 (m, 3 H) 4,41 (q, J=7,16 Hz, 2 H) 7,51 (d, J=1,71 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J=8,42, 1,71 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=7,57 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=8,42 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H);

45 MS calc: 535,2664; MS encontrado: 535,2669

Ejemplo 2

50 8-[[4-bromo-2-metoxifenil]amino]-N-(2,6-dietilfenil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

Conv.c



55 A una solución de 250 mg (0,562 mmol) de 8-[[4-bromo-2-metoxifenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo y 0,14 mL (0,843 mmol, d 0,906) de 2,6-dietilanilina en 4 mL de THF anhidro, se añadieron por goteo 1,68 mL de una solución de NaHMDS (1,0 M en THF, 1,68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió H₂O y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se secó con

ES 2 539 972 T3

Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a sequedad. El crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (AcOEt/Hexano) rindiendo 190 mg (62% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,13 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 2,57 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,97 - 3,01 (m, 4 H) 3,89 (s, 3 H) 7,07 - 7,22 (m, 3 H) 7,22 - 7,31 (m, 2 H) 8,07 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H);

MS calc: 548,1292; MS encontrado: 548,1299

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se preparó el siguiente compuesto:

N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

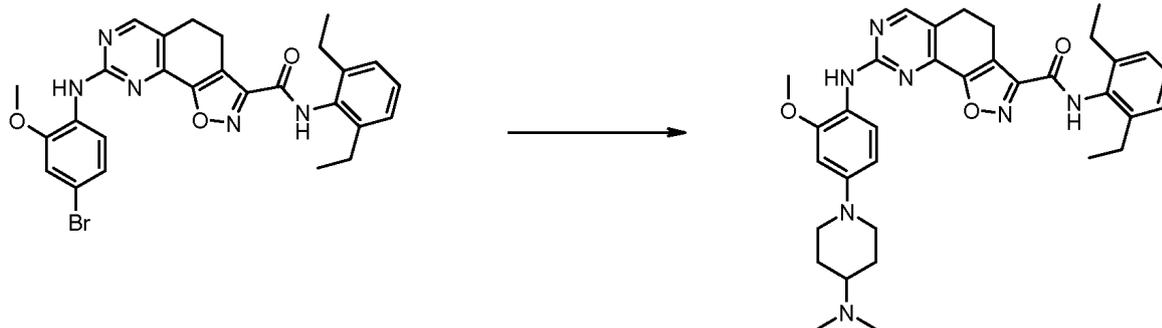
¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,43 - 2,50 (m, 4 H) 2,56 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,91 - 2,99 (m, 4 H) 3,13 - 3,20 (m, 4 H) 6,85 - 6,89 (m, 1 H) 6,97 (dd, J=8,91, 2,75 Hz, 1 H) 7,10 - 7,19 (m, 2 H) 7,21 - 7,28 (m, 1 H) 7,47 (d, J=8,91 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 10,28 (s, 1 H)

MS calc: 622,2748; MS encontrado: 622,2757

Ejemplo 3

N-(2,6-dietilfenil)-8-([4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil]amino)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

Conv.d



Se cargaron en un balón de fondo redondo en atmósfera de argón 1,7 mg (0,0018 mmol) de Pd₂(dba)₃, 1,4 mg (0,0036 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenil, 50 mg (0,091 mmol) de 8-[[4-(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida y 35 mg (1,3 mmol) de 4-dimetilamina-piperidina en THF (0,5 mL). Se evacuó el balón y se inyectó argón. Se añadió una solución de LiN(TMS)₂ (1 M en THF, 0,73 mL) y la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadió H₂O y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a sequedad. El crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente DCM/MeOH/(NH₃ 7 N en MeOH) 85/15/0,2) rindiendo 31 mg (57% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,43 - 1,57 (m, 2 H) 1,79 - 1,89 (m, 2 H) 2,16 - 2,19 (m, 1 H) 2,20 (s, 6 H) 2,57 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,62 - 2,71 (m, 2 H) 2,90 - 3,01 (m, 4 H) 3,65 - 3,73 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 6,51 (dd, J=8,79, 2,45 Hz, 1 H) 6,64 (d, J=2,45 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=7,60 Hz, 2 H) 7,25 (t, J=7,60 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H)

MS calc: 596,3344; MS encontrado: 596,3332

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,46 - 1,61 (m, 2 H) 1,65 - 1,75 (m, 4 H) 1,88 - 1,99 (m, 2 H) 2,57 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,68 - 2,78 (m, 2 H) 2,90 - 3,02 (m, 4 H) 3,57 - 3,66 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 6,52 (dd, J=8,79, 2,44 Hz, 1 H) 6,64 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=7,60 Hz, 2 H) 7,25 (t, J=7,60 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H)

MS calc: 622,35; MS encontrado: 622,3499

5 N-(2,6-dietilfenil)-8-([4-[4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il]-2-metoxifenil]amino)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

10 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 2,45 (t, J=6,23 Hz, 2 H) 2,5 - 2,62 (m, 8 H) 2,87 - 3,04 (m, 4 H) 3,06 - 3,19 (m, 4 H) 3,50 - 3,58 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,41 (t, J=5,37 Hz, 1 H) 6,51 (dd, J=8,79, 2,44 Hz, 1 H) 6,64 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=7,60 Hz, 2 H) 7,25 (t, J=7,60 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H)

MS calc: 598,3137; MS encontrado: 598,3128

15 N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

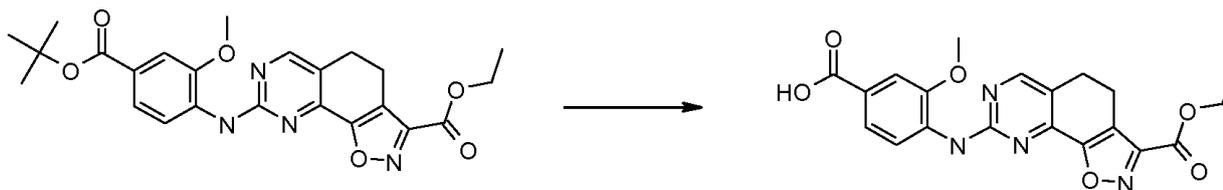
20 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,46 - 2,51 (m, 4 H) 2,56 (q, J=7,57 Hz, 3 H) 2,85 - 3,01 (m, 4 H) 3,09 - 3,19 (m, 4 H) 3,81 (s, 3 H) 6,51 (dd, J=8,67, 2,56 Hz, 1 H) 6,64 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 7,05 - 7,21 (m, 1 H) 7,20 - 7,37 (m, 1 H) 7,65 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H)

MS calc: 568,3031; MS encontrado: 568,3027

Ejemplo 4

25 Ácido 4-[[3-(etoxicarbonil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-8-il]amino]-3-metoxibenzoico

Conv.e



30 A una solución de 8-[[4-(terc-butoxicarbonil)-2-metoxifenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo (45 mg, 0,0965 mmol) en DCM (0,4 mL), se añadió TFA (0,4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente orgánico se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo.

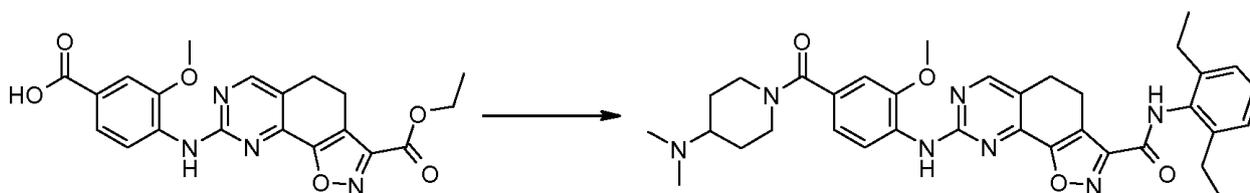
35 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 2,99 - 3,05 (m, 4 H) 3,95 (s, 3 H) 4,41 (q, J=7,14 Hz, 2 H) 7,54 (d, J=1,71 Hz, 1 H) 7,63 (dd, J=8,54, 1,71 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,43 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H)

MS calc: 411,1299; MS encontrado: 411,13

Ejemplo 5

45 N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]-2-metoxifenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

Conv.f



50 Una solución de ácido 4-[[3-(etoxicarbonil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-8-il]amino]-3-metoxibenzoico (38 mg, 0,093 mmol) en DMF anhidro (0,5 mL) se trató con DIPEA (0,150 mL) y TBTU (45 mg, 0,139 mmol). La mezcla se trató entonces con 4-dimetilaminopiperidina (14 mg, 0,111 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la reacción con H₂O y se extrajo por dos veces con DCM. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se disolvió en 0,5 mL de THF anhidro y se añadieron

0,021 mL (0,127 mmol) de 2,6-dietilanilina. Entonces se añadió por goteo 0,25 mL (1,0 M en THF, 0,25 mmol) de solución de NaHMDS. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a sequedad. El crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH) rindiendo 23 mg (40% de rendimiento) del compuesto del título.

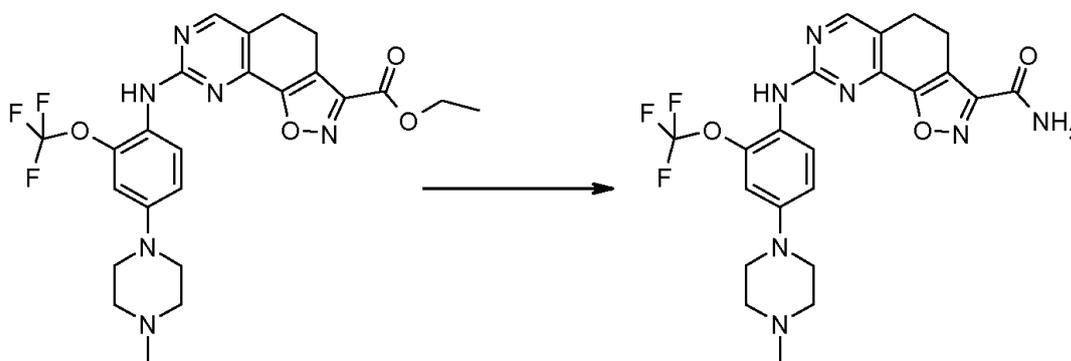
¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 (t, J=7,49 Hz, 6 H) 1,30 - 1,46 (m, 2 H) 1,71 - 1,86 (m, 2 H) 2,23 (br.s., 6 H) 2,57 (q, J=7,49 Hz, 4 H) 2,86 - 2,98 (m, 1 H) 2,96 - 3,08 (m, 4 H) 3,69 - 3,86 (m, 4 H) 3,91 (s, 3 H) 7,03 (dd, J=8,18, 1,71 Hz, 1 H) 7,07 (d, J=1,71 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=7,60 Hz, 2 H) 7,26 (t, J=7,60 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=8,18 Hz, 1,71 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H)

MS calc: 624,3293; MS encontrado: 624,3284

Ejemplo 6

8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

Conv.b



A una mezcla de 15 mg (0,029 mmol) 8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo en MeOH se añadió una solución de NH₃ (0,5 mL, 7 N en MeOH). La reacción se agitó durante 20 minutos y entonces se evaporó el disolvente a sequedad para dar el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,45 - 2,52 (m, 4 H) 2,87 - 2,99 (m, 4 H) 3,14 - 3,23 (m, 4 H) 6,87 (d, J=2,75 Hz, 1 H) 6,97 (dd, J=8,91, 2,75 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=8,91 Hz, 1 H) 7,89 (br.s. 1 H) 8,19 (br.s. 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H)

MS calc: 490,1809; MS encontrado: 490,1812

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,45 - 2,52 (m, 4 H) 2,87 - 2,99 (m, 4 H) 3,14 - 3,23 (m, 4 H) 6,87 (d, J=2,75 Hz, 1 H) 6,97 (dd, J=8,91, 2,75 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=8,91 Hz, 1 H) 7,89 (br.s. 1 H) 8,19 (br.s. 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H)

MS calc: 406,1986; MS encontrado: 406,1988

8-([2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 1,59 - 1,72 (m, 2 H) 2,22 - 2,38 (m, 5 H) 2,85 - 2,92 (m, 2 H) 2,94 (s, 2 H) 3,81 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 7,51 (d, J=1,71 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J=8,30, 1,71 Hz, 1 H) 7,94 (br.s., 1 H) 8,16 (m, 1 H) 8,22 (br.s., 1 H) 8,36 (d, J=8,30 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H)

MS calc: 506,2511; MS encontrado: 506,2516

5,5-dimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,45 - 2,49 (m, 4 H) 2,91 (s, 2 H) 3,02 - 3,10 (m, 4

H) 6,83 - 6,96 (m, 2 H) 7,57 - 7,65 (m, 2 H) 7,92 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H)

MS calc: 434,2299; MS encontrado: 434,2306

5 5,5-dimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30 (s, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 3,09 - 3,21 (m, 4 H) 6,86 (s, 1 H) 6,96 (dd, J=9,15, 2,69 Hz, 1 H) 7,40 - 7,52 (m, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H)

10

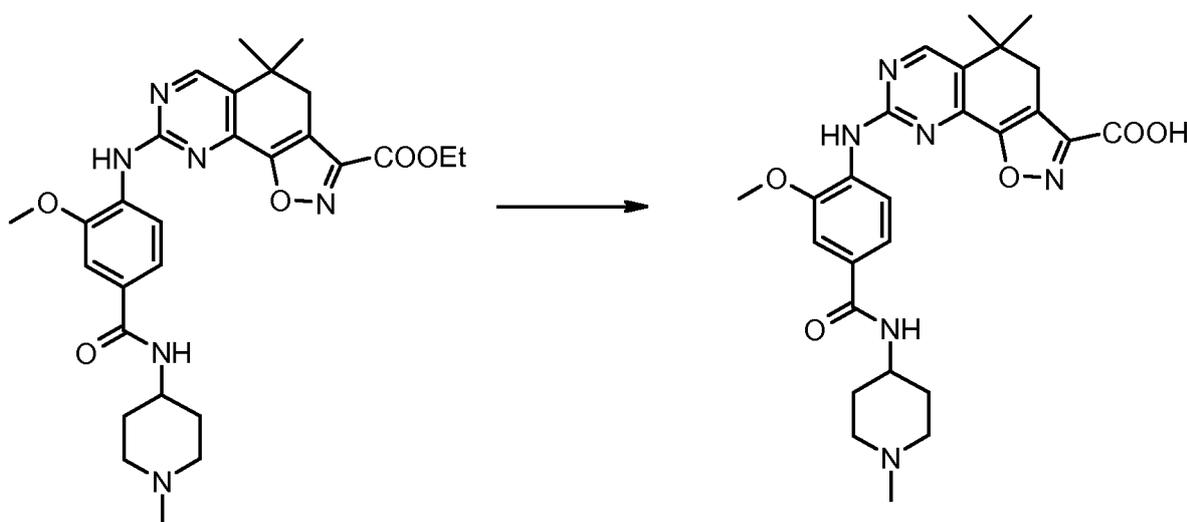
MS calc: 518,2122; MS encontrado: 518,2116

Ejemplo 7

15

Ácido 8-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil}amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxílico

Conv.a



20

Se suspendió 8-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil}amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo (520 mg, 1 mmol) en EtOH (2 mL) y se trató con una solución 1,5 M de KOH (2 mL, 3 eq.) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a sequedad para rendir el compuesto del título como sal de potasio que se utilizó directamente en el siguiente paso.

25

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se preparó el siguiente compuesto:

30

Ácido 5,5-dimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxílico

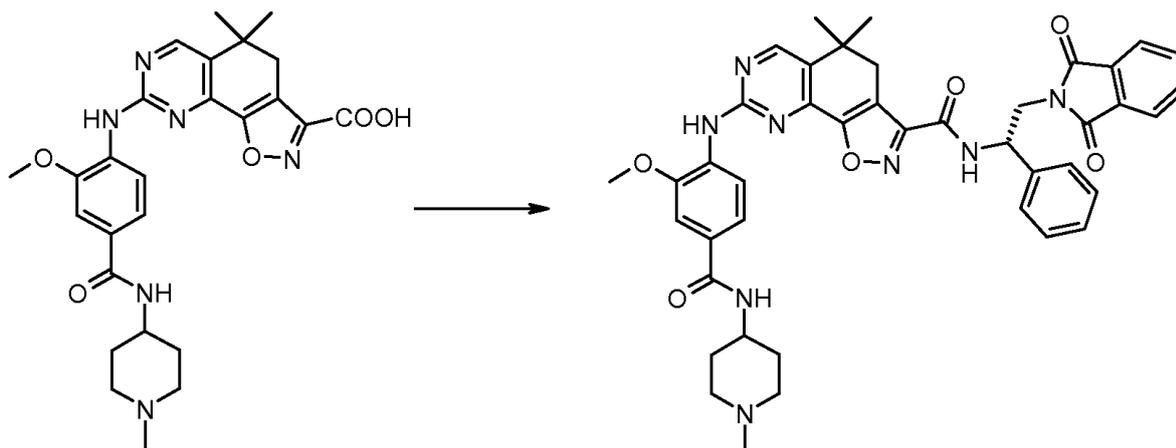
35

Ejemplo 8

N-[(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-feniletil]-8-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil}amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

35

Conv.b



5 Una suspensión de ácido 8-((2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoiil]fenil)amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxílico (70 mg, 0,127 mmol) en DMF anhidro (3,0 mL) se trató con DIPEA (0,065 mL, 0,38 mmol), diclorhidrato de 2-[(2S)-2-amino-2-feniletíl]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (50 mg, 0,167 mmol) y TBTU (73 mg, 0,23 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. Se diluyó la reacción con H₂O y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. El crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH) para dar 30 mg (32% de rendimiento) del compuesto del título.

10 [M+H]⁺ = 755

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

15 N-[(1R)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-feniletíl]-8-((2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoiil]fenil)amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

[M+H]⁺ = 755

20 N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-5,5-dimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

25 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 2,28 (s, 3 H) 2,54 (m, 4 H) 2,78 (t, J=7,26 Hz, 2 H) 2,90 (s, 2 H) 3,03 - 3,14 (m, 4 H) 3,51 (q, J=7,26 Hz, 2 H) 6,85 (s, 1 H) 6,88-6,94 (m, 2 H) 7,57 (d, J=0,73 Hz, 1 H) 7,59-7,65 (m, 2 H) 8,56 (s, 1 H) 8,91 (t, J=5,68 Hz, 1 H) 9,61 (s, 1 H).

MS calc: 528,2830; MS encontrado: 528,2827

30 5,5-dimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-N-(piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 2,24 (br.s., 3 H) 2,44 - 2,49 (m, 4 H) 2,92 (s, 2 H) 3,02-3,11 (m, 4 H) 4,49 (d, J=6,16 Hz, 2 H) 6,87-6,94 (m, 2 H) 7,27 - 7,36 (m, 2 H) 7,57-7,65 (m, 2 H) 8,50 - 8,55 (m, 2 H) 8,57 (s, 1 H) 9,52 (t, J=6,16 Hz, 1 H) 9,61 (s, 1 H).

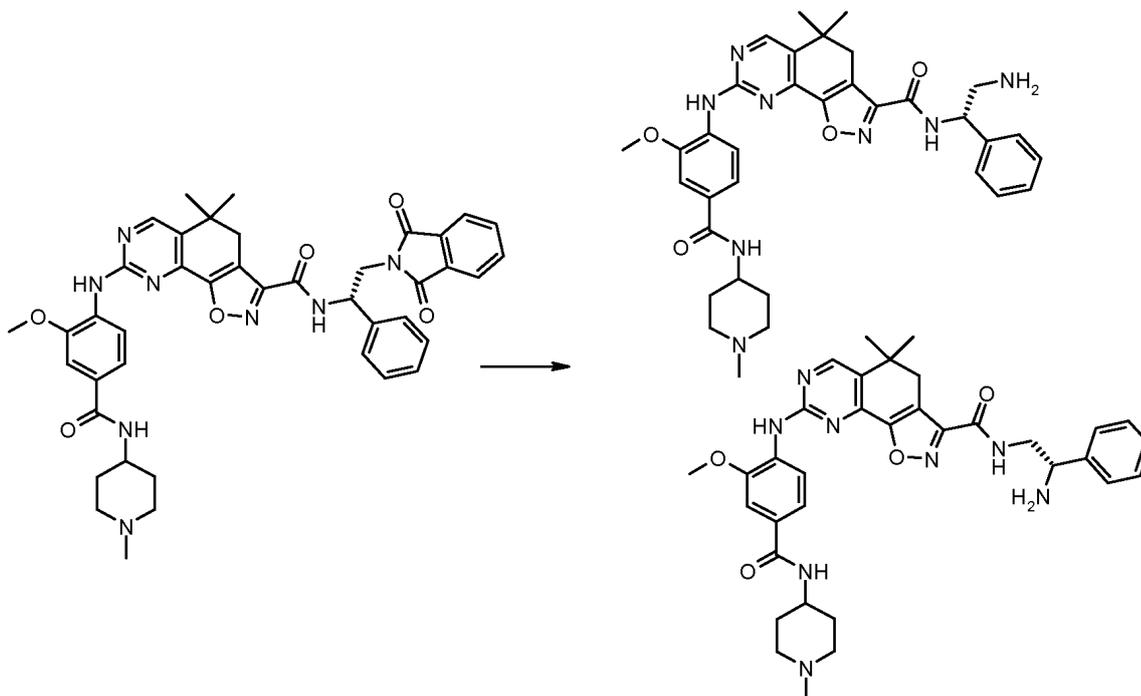
MS calc: 525,2721; MS encontrado: 525,2726

Ejemplo 9

40 N-[(1S)-2-amino-1-feniletíl]-8-((2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoiil]fenil)amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

y

45 N-[(2S)-2-amino-2-feniletíl]-8-((2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoiil]fenil)amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida



A una solución de N-[(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-il)-1-feniletíl]-8-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoíl]fenil}amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida (60 mg, 0,079 mmol) en THF (3 mL), se añadió hidrazina en agua al 35% (0,07 mL) y la reacción se calentó a 70°C durante 24 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a sequedad para rendir el crudo sólido que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH/(NH₃ 7N en MeOH) rindiendo los compuestos del título.

N-[(1S)-2-amino-1-feniletíl]-8-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoíl]fenil}amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 1,55 - 1,64 (m, 2 H) 1,77 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,77 - 2,81 (m, 2 H) 2,86 - 2,90 (m, 2 H) 2,92 (m, 1 H) 3,45 - 3,55 (m, 1 H) 3,73 (m, 1 H) 3,94 (m, 3 H) 4,06 - 4,12 (m, 1 H) 4,90 - 4,98 (m, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H) 7,30 - 7,41 (m, 4 H) 7,49 - 7,56 (m, 2 H) 8,11 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=8,42 Hz, 1 H) 8,40 (m, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,74 (m, 1 H) 9,25 (br.s., 1 H).

MS calc: 625,3246; MS encontrado: 625,3255

y

N-[(2S)-2-amino-1-feniletíl]-8-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoíl]fenil}amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calc: 625,3246; MS encontrado: 625,3250

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

N-[(2R)-2-amino-1-feniletíl]-8-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoíl]fenil}amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 1,50 - 1,66 (m, 2 H) 1,72 - 1,83 (m, 2 H) 1,90 - 2,01 (m, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,73 - 2,83 (m, 2 H) 2,87 (s, 2 H) 3,44 - 3,58 (m, 1 H) 3,66 - 3,80 (m, 3 H) 3,92 - 3,96 (m, 3 H) 4,04 - 4,15 (m, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H) 7,30 - 7,36 (m, 2 H) 7,39 - 7,42 (m, 2 H) 7,51 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=8,42, 1,83 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=8,42 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,76 (t, J=6,04 Hz, 1 H).

MS calc: 625,3246; MS encontrado: 625,3251

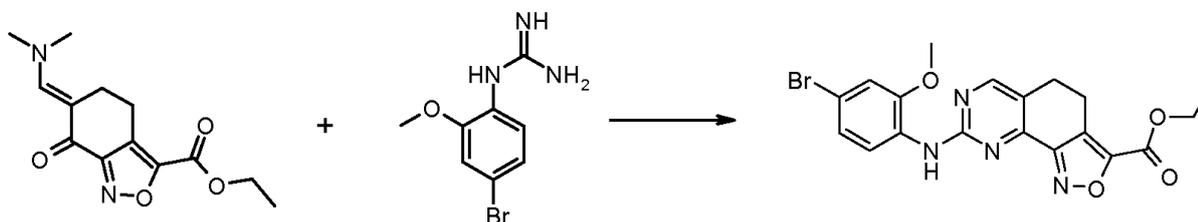
N-[(1R)-2-amino-1-feniletíl]-8-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoíl]fenil}amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

MS calc: 625,3246; MS encontrado: 625,3242

Ejemplo 10

8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo

5 etapa.A3



10 Una solución de 0,4 g (1,51 mmol) de 6-[(dimetilamino)metilideno]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-2,1-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo y 0,44 g (1,81 mmol) N-(4-bromo-2-metoxifenil)guanidina en 10 mL de EtOH se agitaron a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar, el precipitado amarillo formado durante la reacción se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH frío y se secó dando 0,360 g (54% de rendimiento) del compuesto del título.

15 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 2,33 - 2,97 (m, 2 H) 3,01 - 3,03 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 4,40 (q, J=7,14 Hz, 2 H) 7,16 (dd, J=8,54, 2,20 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H).

MS calc: 445,0506; MS encontrado: 445,0511

20 De acuerdo con la misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

8-[[4-(terc-butoxicarbonil)-2-metoxifenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo

25 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 1,56 (s, 9 H) 2,92 - 3,01 (m, 2 H) 3,03 - 3,11 (m, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 4,41 (q, J=7,08 Hz, 2 H) 7,47 - 7,52 (m, 2 H) 7,58 (dd, J=8,48, 1,77 Hz, 1 H) 8,45 - 8,49 (m, 2 H) 8,69 (s, 1 H)

MS calc: 467,1925; MS encontrado: 467,1919

30 8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo

35 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,45 - 2,50 (m, 4 H) 2,84 - 2,91 (m, 2 H) 2,99 - 3,05 (m, 2 H) 3,13 - 3,21 (m, 4 H) 4,40 (q, J=7,14 Hz, 2 H) 6,87 (d, J=2,69 Hz, 1 H) 6,96 (dd, J=9,03, 2,69 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H)

MS calc: 516,1962; MS encontrado: 519,1975

40 8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,83 - 2,93 (m, 4 H) 2,98 - 3,06 (m, 2 H) 3,10 - 3,19 (m, 4 H) 3,80 (s, 3 H) 4,40 (q, J=7,14 Hz, 2 H) 6,50 (dd, J=8,79, 2,50 Hz, 1 H) 6,64 (d, J=2,50 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H)

MS calc: 465,2245; MS encontrado: 465,2235

8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo

50 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,45 - 2,50 (m, 4 H) 2,84 - 2,93 (m, 2 H) 3,01 - 3,06 (m, 2 H) 3,05 - 3,10 (m, 4 H) 4,40 (q, J=7,08 Hz, 2 H) 6,75 - 6,98 (m, 2 H) 7,62 (m, 2 H) 8,54 (s, 1 H) 9,61 (s, 1 H)

MS calc: 435,2139; MS encontrado: 435,2146

55 8-amino-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (t, J=7,12 Hz, 3 H) 2,72 - 2,86 (m, 2 H) 2,89 - 3,06 (m, 2 H) 4,39 (q, J=7,12 Hz, 2 H) 6,82 (br.s., 2 H) 8,37 (s, 1 H)

MS calc: 261,0982; MS encontrado: 261,0970

8-((2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil)amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo

5 ^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 1,36 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 1,55 - 1,70 (m, 2 H) 1,76 - 1,84 (m, 2 H) 2,01 - 2,15 (m, 2 H) 2,25 (br.s., 3 H) 2,80 - 2,93 (m, 2 H) 2,98 (s, 2 H) 3,71 - 3,86 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 4,42 (q, J=7,14 Hz, 2 H) 7,51 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J=8,54, 1,83 Hz, 1 H) 8,14 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H)

10 MS calc: 535,2664; MS encontrado: 535,2657

8-((2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil)amino)-4,4-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo

15 ^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (t, J=6,96 Hz, 3 H) 1,40 (s, 6 H) 1,53 - 1,67 (m, 2 H) 1,73 - 1,84 (m, 2 H) 1,94 - 2,08 (m, 2 H) 2,21 (br.s., 3 H) 2,77 - 2,85 (m, 2 H) 2,86 (s, 2 H) 3,69 - 3,83 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 4,44 (q, J=6,96 Hz, 2 H) 7,51 (d, J=1,71 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=8,42, 1,71 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=7,81 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,40 (d, J=8,42 Hz) 8,64 (s, 1 H)

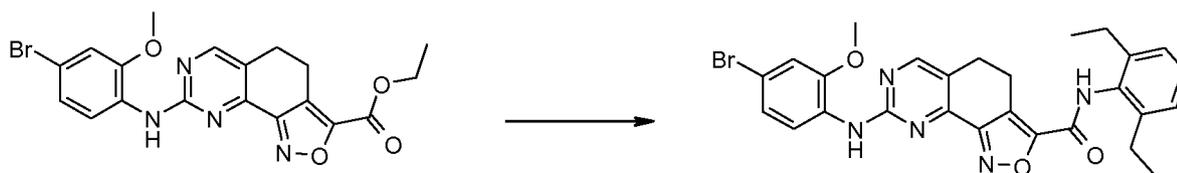
20 MS calc: 535,2664; MS encontrado: 535,2656

Ejemplo 11

8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

25

Conv.c



30 A una solución de 320 mg (0,72 mmol) de 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo y 0,177 mL (0,108 mmol d 0,906) de 2,6-dietilanilina en 5 mL de THF anhidro, se añadieron por goteo 2,16 mL de una solución (1,0 M en THF, 2,16 mmol) de NaHMDS. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a sequedad. El crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (SP1 AcOEt/Hexano) para rendir 123 mg (31% de rendimiento) del compuesto del título.

35

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (t, J=7,51 Hz, 6 H) 2,55 (q, J=7,51 Hz, 4 H) 2,87 - 2,98 (m, 2 H) 3,00 - 3,11 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 7,13 - 7,30 (m, 2 H) 8,12 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H)

40 MS calc: 548,1292; MS encontrado: 548,1295

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

45 N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

50 ^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 2,32 (br.s., 3 H) 2,55 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,58 (br.s., 4 H) 2,88 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 3,04 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 3,14 - 3,26 (m, 4 H) 6,87 - 6,91 (m, 1 H) 6,98 (dd, J=8,91, 2,75 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=7,60 Hz, 2 H) 7,26 (t, J=7,60 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,91 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H)

55

MS calc: 622,2748; MS encontrado: 622,2751

55 N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

60 ^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,44 - 2,48 (m, 4 H) 2,55 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,55 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,82 - 2,93 (m, 2 H) 2,99 - 3,13 (m, 6 H) 6,86 - 6,98 (m, 2 H) 7,12 - 7,23 (m, 2 H) 7,22 - 7,31 (m, 1 H) 7,57 - 7,69 (m, 2 H) 8,55 (s, 1 H) 9,63 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H)

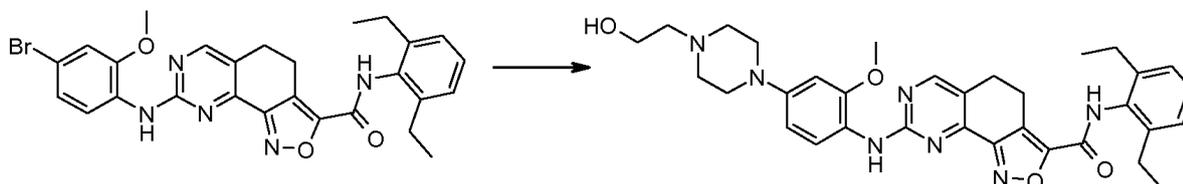
60

MS calc: 538,2925; MS encontrado: 538,2925

Ejemplo 12

5 N-(2,6-dietilfenil)-8-({4-[4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

Conv.d



10

Se cargaron en un balón de fondo redondo en atmósfera de argón 1,3 mg (0,0015 mmol) de Pd₂(dba)₃, 1,2 mg (0,0029 mmol) de 2-diciclohexilfosfin-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo, 40 mg (0,091 mmol) de 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-N-(2,6-dietilfenil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida y 23 mg (0,219 mmol) de 2-piperazin-1-il-etanol en THF (0,5 mL). Se evacuó el balón y se rellenó de nuevo con argón. Se añadió una solución de LiN(TMS)₂ (1 M en THF, 0,58 mL) y la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a sequedad. El crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente DCM/MeOH/(NH₃ 7 N en MeOH) 90/5/0,5) para rendir 29 mg (66% de rendimiento) del compuesto del título.

15

20

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, J=7,51 Hz, 6 H) 2,45 (t, J=5,19 Hz, 2 H) 2,55 (q, J=7,51 Hz, 4 H) 2,57 - 2,64 (m, 4 H) 2,82 - 2,92 (m, 2 H) 2,99 - 3,07 (m, 2 H) 3,07 - 3,19 (m, 4 H) 3,50 - 3,58 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,42 (t, J=5,31 Hz, 1 H) 6,50 (dd, J=8,67, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H)

25

MS calc: 598,3137; MS encontrado: 598,3144

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

30

N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

35

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, J=7,51 Hz, 6 H) 1,46 - 1,60 (m, 2 H) 1,63 - 1,75 (m, 4 H) 1,88 - 1,99 (m, 2 H) 2,08 - 2,18 (m, 1 H) 2,55 (q, J=7,51 Hz, 4 H) 2,66 - 2,77 (m, 2 H) 2,88 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 3,04 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 3,57 - 3,66 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 6,51 (dd, J=8,67, 2,56 Hz, 1 H) 6,64 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=7,60 Hz, 2 H) 7,26 (t, J=7,60 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H)

MS calc: 622,35; MS encontrado: 622,3503

40

N-(2,6-dietilfenil)-8-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}amino)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

45

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,44 - 1,60 (m, 2 H) 1,81 - 1,92 (m, 2 H) 2,25 (br.s., 1 H) 2,30 (br.s., 6 H) 2,1 - 2,72 (m, 2 H) 2,88 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 3,04 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 3,65 - 3,75 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 6,51 (dd, J=8,67, 2,32 Hz, 1 H) 6,65 (d, J=2,32, 1 H) 7,17 (d, J=7,60 Hz, 2 H) 7,26 (t, J=7,60, 1 H) 7,68 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H)

MS calc: 596,3344; MS encontrado: 596,3348

50

N-(2,6-dietilfenil)-8-[4-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-2-metoxifenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

55

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 2,22 (br.s., 6 H) 2,40 - 2,46 (m, 2 H) 2,55 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,84 - 2,89 (m, 2 H) 2,92 (s, 3 H) 3,00 - 3,07 (m, 2 H) 3,42 (t, J=7,14 Hz, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 6,27 (dd, J=8,79, 2,44 Hz, 1 H) 6,37 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,14 - 7,19 (m, 2 H) 7,24 - 7,29 (m, 1 H) 7,52 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H)

MS calc: 570,3187; MS encontrado: 570,3181

60

N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

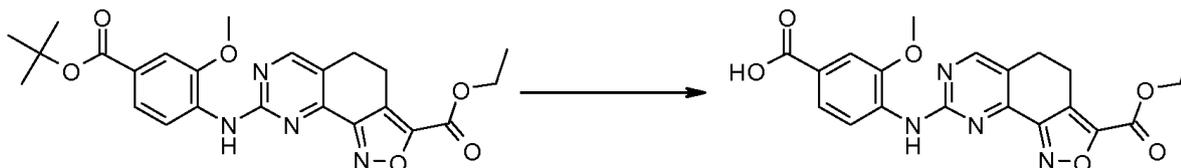
¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,46 - 2,49 (m, 4 H) 2,55 (q, J=7,53 Hz, 4 H) 2,84 - 2,92 (m, 2 H) 2,99 - 3,07 (m, 2 H) 3,11 - 3,17 (m, 4 H) 3,81 (s, 3 H) 6,50 (dd, J=8,67, 2,32 Hz, 1 H) 6,65 (d, J=2,32 Hz, 1 H) 7,14 - 7,19 (m, 2 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 7,69 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,34 (s, 1 H)

MS calc: 568,3031; MS encontrado: 568,302

Ejemplo 13

Ácido 4-[[3-(etoxicarbonil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-8-il]amino]-3-metoxibenzoico

Conv.e



A una solución de 8-[[4-(terc-butoxicarbonil)-2-metoxifenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo (140 mg, 0,30 mmol) en DCM (1,0 mL), se añadió TFA (1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente orgánico se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

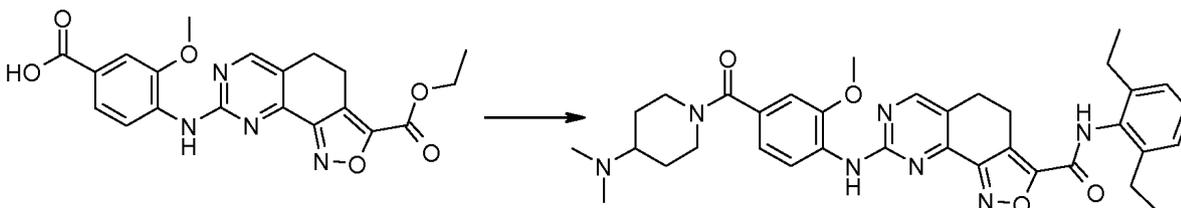
¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 2,96 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,07 (t, J=7,08 Hz, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 4,41 (q, J=7,14 Hz, 2 H) 7,54 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=8,42, 1,83 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,47 (d, J=8,42 Hz, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 11,95 (br.s., 1 H)

MS calc: 411,1299; MS encontrado: 411,1303

Ejemplo 14

N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]-2-metoxifenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

Conv.f



Una solución de ácido 4-[[3-(etoxicarbonil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-8-il]amino]-3-metoxibenzoico (40 mg, 0,098 mmol) en DMF anhidro (0,5 mL) se trató con DIPEA (0,150 mL) y TBTU (47 mg, 0,146 mmol). La mezcla se trató entonces con 4-dimetilamina-piperidina (15 mg, 1,26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 0,5 mL de THF anhidro y se añadieron 0,024 mL (0,127 mmol) de 2,6-dietilanilina. Se añadió entonces por goteo 0,300 mL de una solución de NaHMDS (1,0 M en THF, 0,30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió H₂O y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a sequedad. El crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH) para rendir 15 mg (25% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,29 - 1,45 (m, 2 H) 1,78 (m, 2 H) 2,20 (br.s., 6 H) 2,33 - 2,45 (m, 1 H) 2,56 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,92 - 2,98 (m, 2 H) 3,04 - 3,11 (m, 2 H) 3,26 - 3,32 (m, 4 H) 3,91 (s, 3 H) 7,02 (dd, J=8,18, 1,71 Hz, 1 H) 7,07 (d, J=1,71 Hz, 1 H) 7,14 - 7,20 (m, 2 H) 7,23 - 7,30 (m, 1 H) 8,30 (d, J=8,18 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H)

MS calc: 624,3293; MS encontrado: 624,3307

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los

siguientes compuestos:

N-(2,6-dietilfenil)-8-[(4-[[2-(dimetilamino)etil]carbamoil]-2-metoxifenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

5

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 2,19 (s, 6 H) 2,41 (t, J=6,96 Hz, 2 H) 2,56 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,92 - 3,00 (m, 2 H) 3,04 - 3,12 (m, 2 H) 3,33 - 3,42 (m, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 7,14 - 7,20 (m, 2 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 7,50 - 7,54 (m, 2 H) 8,30 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 8,38 (d, J=8,60 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H)

10

MS calc: 548,298; MS encontrado: 584,299

N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-[[[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il-carbonil]fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

15

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,55 - 1,79 (m, 4 H) 1,82 - 1,93 (m, 2 H) 1,95 - 2,07 (m, 2 H) 2,56 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,91 - 2,98 (m, 2 H) 3,03 - 3,12 (m, 2 H) 3,43 - 3,61 (m, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,17 - 4,34 (br.s., 1 H) 7,10 - 7,19 (m, 2 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 8,33 (d, J=8,18 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H)

20

MS calc: 650,345; MS encontrado: 650,3451

N-(2,6-dietilfenil)-8-[(2-metoxi-4-[[[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il-carbonil]fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

25

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 1,54 - 1,79 (m, 4 H) 1,82 - 1,93 (m, 2 H) 1,94 - 2,08 (m, 2 H) 2,56 (q, J=7,57 Hz, 4 H) 2,91 - 2,98 (m, 2 H) 3,03 - 3,12 (m, 2 H) 3,43 - 3,61 (m, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,16 - 4,34 (br.s., 1 H) 7,10 - 7,19 (m, 2 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 8,33 (d, J=8,18 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H)

30

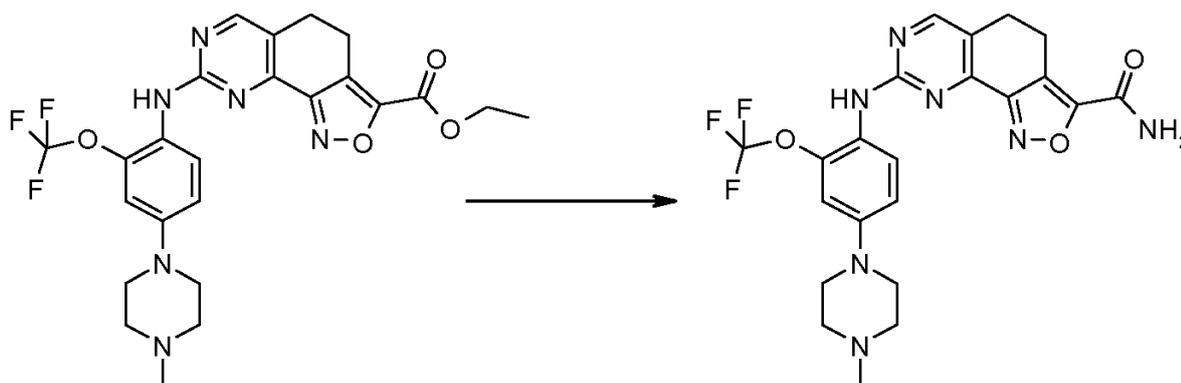
MS calc: 650,345; MS encontrado: 650,3465

Ejemplo 15

35

8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

Conv.c



40

A una mezcla de 15 mg (0,029 mmol) 8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo en MeOH, se añadieron 0,5 mL de solución de NH_3 (7 N en MeOH). La reacción se agitó durante 20 minutos y entonces el disolvente se evaporó a sequedad, para dar el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo.

45

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,42 - 2,48 (m, 4 H) 2,79 - 2,88 (m, 2 H) 2,94 - 3,03 (m, 2 H) 3,11 - 3,21 (m, 4 H) 6,82 - 6,89 (m, 1 H) 6,96 (dd, J=9,03, 2,69 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 7,98 (br.s., 1 H) 8,30 (br.s., 1 H) 8,43 (s, 1 H) 9,04 (s, 1 H)

50

MS calc: 490,1809; MS encontrado: 490,1811

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

ES 2 539 972 T3

8-{{2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

5 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,44 - 2,49 (m, 4 H) 2,79 - 2,87 (m, 2 H) 2,94 - 3,03 (m, 2 H) 3,09 - 3,18 (m, 4 H) 3,80 (s, 3 H) 6,50 (dd, J=8,67, 2,44 Hz, 1 H) 6,64 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H)

MS calc: 436,2092; MS encontrado: 436,2071

10 8-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,42 - 2,47 (m, 4 H) 2,80 - 2,89 (m, 2 H) 2,98 - 3,03 (m, 2 H) 3,04 - 3,09 (m, 4 H) 6,74 - 6,98 (m, 2 H) 7,58 - 7,65 (m, 2 H) 7,99 (br.s., 1 H) 8,31 (br.s., 1 H) 8,52 (s, 1 H) 9,59 (s, 1 H)

15 MS calc: 406,1986; MS encontrado: 406,1983

8-{{4-bromo-2-metoxifenil}amino}-N,N-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

20 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,78 - 2,87 (m, 2 H) 2,93 - 3,00 (m, 2 H) 3,05 (s, 3 H) 3,13 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 7,17 (dd, J=8,54, 2,20 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,26 - 8,37 (m, 1 H) 8,50 (s, 1 H).

MS calc: 444,0666; MS encontrado: 444,0662

25 8-amino-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,78 (t, J=7,25 Hz, 2 H) 2,97 (t, J=7,25 Hz, 2 H) 6,79 (br.s., 1 H) 7,96 (br.s., 1 H) 8,29 (br.s., 1 H) 8,35 (s, 1 H).

30 MS calc: 232,0829; MS encontrado: 232,0837

8-{{2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil}amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

35 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 1,56 - 1,71 (m, 2 H) 1,73 - 1,87 (m, 2 H) 1,89 - 2,17 (m, 2 H) 2,25 (br.s., 3 H) 2,80 - 2,92 (m, 2 H) 2,96 (s, 2 H) 3,69 - 3,84 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 7,51 (d, J=1,71 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=8,54 y 1,71 Hz, 1 H) 8,04 (br.s., 1 H) 8,14 (d, J=7,45 Hz, 1 H) 8,34 (br.s., 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,40 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,78 (s, 1 H).

40 MS calc: 506,2511; MS encontrado: 506,2520

8-{{2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil}amino)-4,4-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

45 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,37 (s, 6 H) 1,61 (d, J=15,14 Hz, 2 H) 1,79 (d, J=9,28 Hz, 2 H) 1,95 - 2,07 (m, 2 H) 2,21 (br.s., 3 H) 2,82 (s, 2 H) 2,85 (br.s., 2 H) 3,76 (br.s., 1 H) 3,94 - 3,96 (m, 3 H) 7,51 (d, J=1,71 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=8,24, 1,77 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,11 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,40 (d, J=8,42 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H)

50 MS calc: 506,2511; MS encontrado: 506,2525

5,5-dimetil-8-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

55 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30 (s, 6 H) 2,27 - 2,44 (m, 2 H) 2,56 - 2,76 (m, 4 H) 2,94 (s, 2 H) 3,03 - 3,19 (m, 2 H) 6,91 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 9,66 (s, 1 H)

MS calc: 434,2299; MS encontrado: 434,2306

60 5,5-dimetil-8-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil}amino}-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

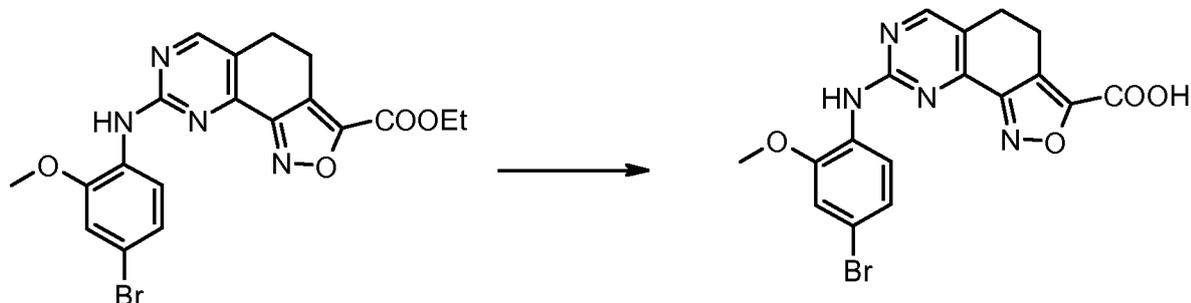
¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,27 (s, 6 H) 2,28 - 2,35 (m, 2 H) 2,54 - 2,63 (m, 4 H) 2,93 (s, 2 H) 3,16 - 3,22 (m, 2 H) 6,88 (d, J=2,69 Hz, 1 H) 6,97 (dd, J=8,91, 2,69 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=8,91 Hz, 1 H) 8,01 (br.s., 1 H) 8,31 (br.s., 1 H) 8,58 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H)

65 MS calc: 518,2122; MS encontrado: 518,2120

Ejemplo 16

Ácido 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxílico

5 Conv.a



10 Se suspendió 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo (45 mg, 0,1 mmol) en EtOH anhidro (2 mL) y se trató con una solución 1,5 M de KOH (0,07 mL, 0,1 eq.) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a sequedad y se disolvió el residuo en H₂O. Después de tratarlo con AcOH, el precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (30 mg, 70% de rendimiento).

15 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,79 - 2,85 (m, 2 H) 2,91 - 2,98 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 7,13 (br.s., 1 H) 7,16 (dd, J=8,61, 2,20 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,15 - 8,23 (m, 2 H) 8,53 (s, 1 H)

MS calc: 417,0193; MS encontrado: 417,0193

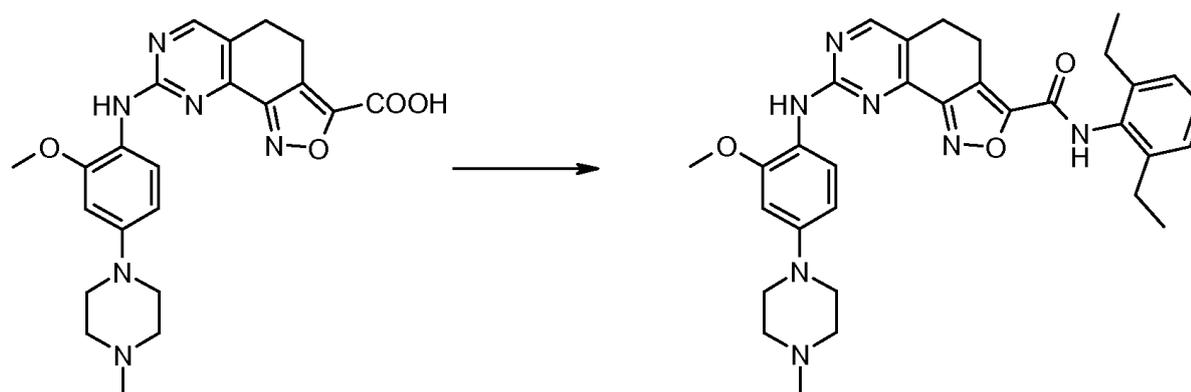
20 De acuerdo con la misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se preparó el siguiente compuesto:

Ácido 8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxílico

25 Ejemplo 17

N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

30 Conv.b



35 Una suspensión de ácido 8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxílico (40 mg, 0,09 mmol) en DMF anhidro (3,0 mL) se trató con DIPEA (0,026 mL, 0,15 mmol) y EDCI (38 mg, 0,20 mmol) y HOBT (27 mg, 0,20 mmol). La mezcla se trató entonces con 2,6-dietilanilina (0,040 mL, 0,25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La reacción se diluyó con H₂O y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. El crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH) para rendir 15 mg (30% de rendimiento) del compuesto del título.

40 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, J=7,53 Hz, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,46 - 2,49 (m, 4 H) 2,55 (q, J=7,53 Hz, 4 H) 2,84 - 2,92 (m, 2 H) 2,99 - 3,07 (m, 2 H) 3,11 - 3,17 (m, 4 H) 3,81 (s, 3 H) 6,50 (dd, J=8,67, 2,32 Hz, 1 H) 6,65

(d, J=2,32 Hz, 1 H) 7,14 - 7,19 (m, 2 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 7,69 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,48 8 (s, 1 H) 10,34 (s, 1 H)

MS calc: 568,3031; MS encontrado: 568,302

5

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

10 [(2S)-2-({[8-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil)amino-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-il]carbonil}amino-2-feniletil]carbamato de terc-butilo

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 (s, 3 H) 1,31 (s, 3 H) 1,34 (s, 9 H) 1,53 - 1,67 (m, 2 H) 1,73 - 1,83 (m, 2 H) 1,90 - 2,04 (m, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,74 - 2,85 (m, 2 H) 2,94 (s, 2 H) 3,35 - 3,49 (m, 2 H) 3,62 - 3,82 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 5,09 - 5,19 (m, 1 H) 7,05 (t, J=6,10 Hz, 1 H) 7,26 (m, 1 H) 7,34 (t, J=7,51 Hz, 2 H) 7,38 - 7,45 (m, 2 H) 7,50 - 7,59 (m, 2 H) 8,12 (d, J=7,57 Hz, 1 H) 8,37 (d, J=8,18 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 9,35 (d, J=8,30 Hz, 1 H)

15

MS calc: 725,377; MS encontrado: 725,378

20 [(2S)-2-({[8-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil)amino-4,4-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-il]carbonil}amino-2-feniletil]carbamato de terc-butilo

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,26 (s, 6 H) 1,35 (s, 9 H) 1,55 - 1,68 (m, 2 H) 1,72 - 1,83 (m, 2 H) 1,95 - 2,08 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,80 - 2,86 (m, 2 H) 3,68 - 3,82 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 5,13 - 5,23 (m, 1 H) 6,98 (t, J=5,98 Hz, 1 H) 7,27 (t, J=6,71 Hz, 1 H) 7,32 - 7,42 (m, 4 H) 7,50 - 7,56 (m, 2 H) 8,12 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 8,33 - 8,42 (m, 2 H) 8,62 (s, 1 H) 9,44 (d, J=8,30 Hz, 1 H)

25

MS calc: 725,377; MS encontrado: 725,3779

5,5-dimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-N-(piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

30

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30 (s, 6 H) 2,82 - 2,93 (m, 5 H) 2,96 (s, 2 H) 3,09 - 3,25 (m, 2 H) 3,47 - 3,62 (m, 2 H) 3,68 - 3,82 (m, 2 H) 4,54 (d, J=6,10 Hz, 1 H) 6,91 - 7,02 (m, 2 H) 7,09 (s, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,44 (d, J=5,98 Hz, 2 H) 7,65 - 7,74 (m, 2 H) 8,58 (d, J=5,98 Hz, 2 H) 8,69 (s, 1 H) 9,62 (t, J=6,10 Hz, 1 H) 9,74 (s, 1 H)

35

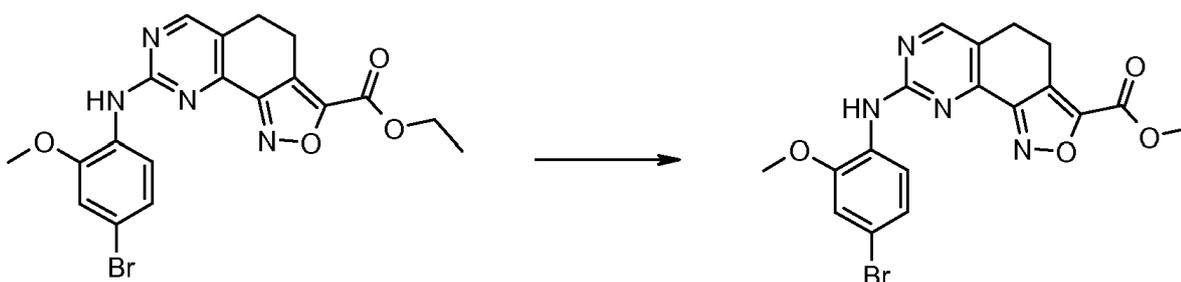
MS calc: 525,2721; MS encontrado: 525,2730

Ejemplo 18

8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de metilo

40

Conv.j



45

A una mezcla de 40 mg (0,090 mmol) de 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo en MeOH, se añadió se agitó durante 20 minutos y entonces el disolvente se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,88 - 2,95 (m, 2 H) 3,01 - 3,08 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 7,16 (dd, J=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H)

50

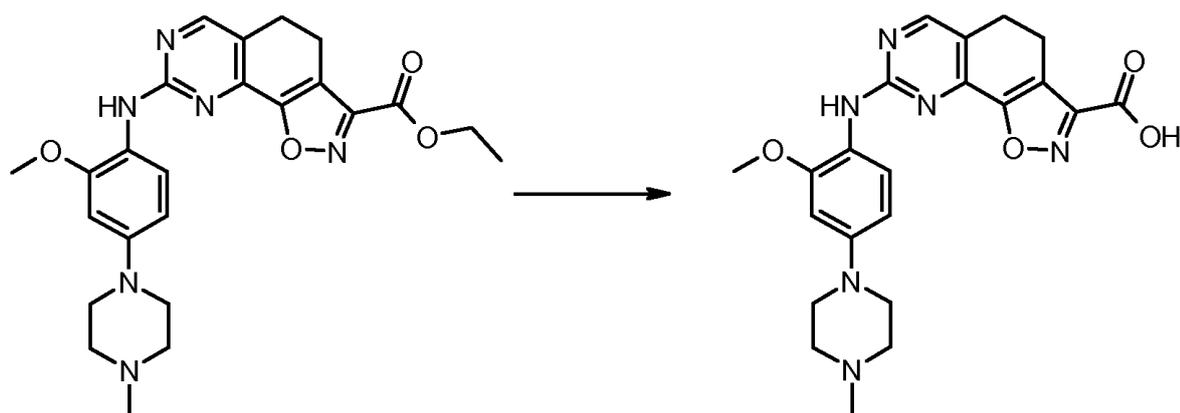
MS calc: 431,035; MS encontrado: 431,0355

Ejemplo 19

55

Ácido 8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxílico

Conv.a



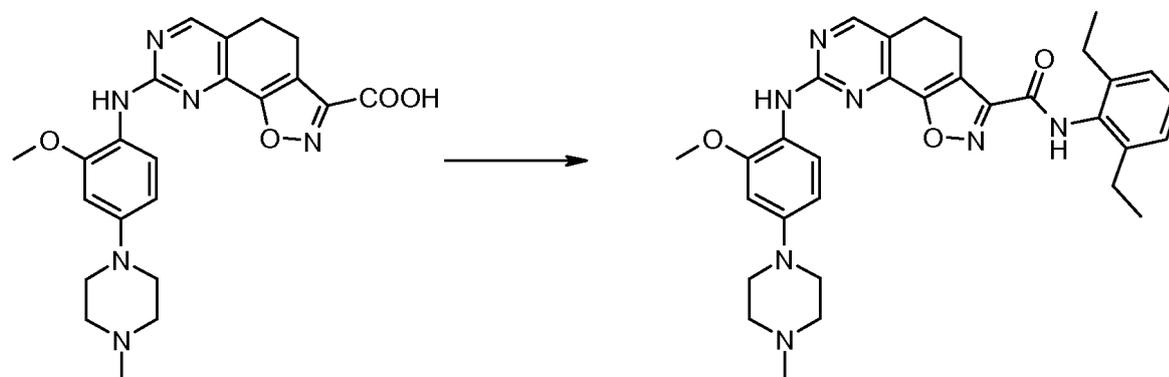
5 8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo (90 mg, 0,2 mmol) se suspendió en EtOH (5 mL) y se trató con una solución 0,1 M de NaOH (2,0 mL, 0,2 mmol) a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se evaporó el disolvente a sequedad y el residuo se disolvió en H₂O. Después de tratar con AcOH, el precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar el título del compuesto (85 mg, 98% de rendimiento).

10 [M+H]⁺ = 437

Ejemplo 20

15 N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

Conv.b



20 Una suspensión de ácido 8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxílico (85 mg, 0,20 mmol) en DMF anhidro (4,0 mL) se trató con DIPEA (0,052 mL, 0,30 mmol), EDCI (75 mg, 0,40 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (54 mg, 0,40 mmol). La mezcla se trató entonces con 2,6-dietilanilina (0,078 mL, 0,50 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se diluyó con H₂O y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. El crudo sólido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH) para rendir 50 mg (45% de rendimiento) del compuesto del título.

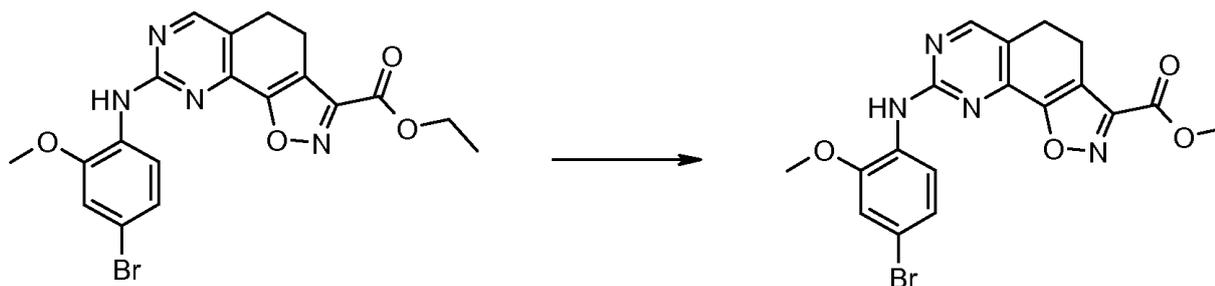
30 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (t, J=7,57 Hz, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,46 - 2,51 (m, 4 H) 2,56 (q, J=7,57 Hz, 3 H) 2,85 - 3,01 (m, 4 H) 3,09 - 3,19 (m, 4 H) 3,81 (s, 3 H) 6,51 (dd, J=8,67, 2,56 Hz, 1 H) 6,64 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 7,05 - 7,21 (m, 1 H) 7,20 - 7,37 (m, 1 H) 7,65 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H)

MS calc: 568,3031; MS encontrado: 568,3027

Ejemplo 21

35 8-[[4-(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de metilo

Conv.j



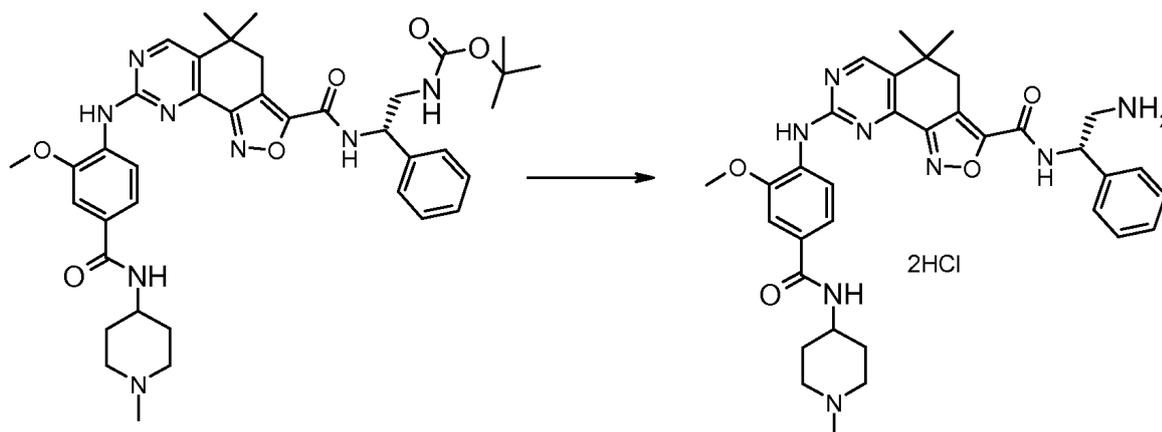
5 A una mezcla de 10 mg (0,002 mmol) de 8-[(4-bromo-2-metoxifenil)amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo en MeOH, se añadió se agitó durante 30 minutos y entonces el disolvente se evaporó a sequedad, para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,97 - 3,00 (m, 4 H) 3,88 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 7,09 - 7,20 (m, 1 H) 7,24 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J=8,54$ Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H)

10 MS calc: 431,035; MS encontrado: 431,0356

Ejemplo 22

15 N-[(1S)-2-amino-1-feniletíl]-8-((2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoíl]fenil)amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida



20 A una mezcla de 110 mg (0,151 mmol) de terc-butil [(2S)-2-((8-((2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoíl]fenil)amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-il)carbonil)amino)-2-feniletíl]carbamoílato en MeOH (1 mL), se añadieron 0,378 mL de HCl 4 N en dioxano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, el disolvente se evaporó a sequedad y el sólido se trató con Et $_2$ O (20 mL) y el precipitado se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (96 mg; 91% de rendimiento).

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 1,81 - 2,08 (m, 4 H) 2,69 - 2,81 (m, 3 H) 2,97 (s, 2 H) 3,03 - 3,16 (m, 4 H) 3,96 (s, 3 H) 3,99 - 4,10 (m, 1 H) 5,26 - 5,46 (m, 1 H) 7,28 - 7,52 (m, 5 H) 7,54 - 7,59 (m, 2 H) 8,14 (br.s., 3 H) 8,36 - 8,39 (m, 1 H) 8,40 - 8,49 (m, 2 H) 8,79 (s, 1 H) 9,62 (d, $J=8,54$ Hz, 1 H) 10,27 (br.s., 1 H)

30 MS calc: 625,3246; MS encontrado: 625,3262

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando derivados sustituidos adecuados, se preparó el siguiente compuesto:

35 N-[(1S)-2-amino-1-feniletíl]-8-((2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoíl]fenil)amino)-4,4-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

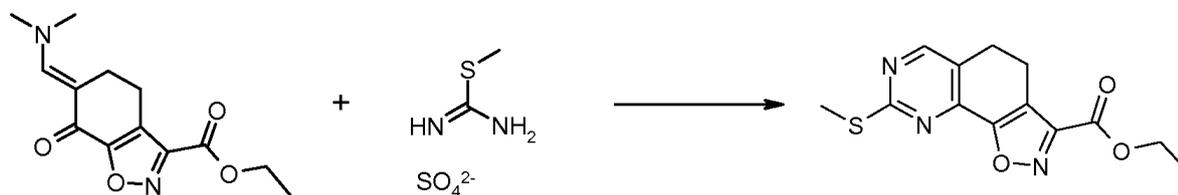
40 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,29 (s, 3 H) 1,40 (s, 3 H) 1,82 - 1,96 (m, 2 H) 1,97 - 2,08 (m, 2 H) 2,71 - 2,76 (m, 3 H) 2,82 (s, 2 H) 3,02 - 3,15 (m, 2 H) 3,40 - 3,52 (m, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 3,99 - 4,12 (m, 1 H) 5,31 - 5,42 (m, 1 H) 7,34 (t, $J=6,84$ Hz, 1 H) 7,39 - 7,44 (m, 2 H) 7,44 - 7,48 (m, 2 H) 7,54 - 7,59 (m, 2 H) 8,14 (br.s., 3 H) 8,35 - 8,47 (m, 3 H) 8,64 (s, 1 H) 9,67 (d, $J=8,54$ Hz, 1 H) 10,22 (br.s., 1 H)

MS calc: 625,3246; MS encontrado: 625,3262

Ejemplo 23

5 8-(metilsulfanil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo

st.A3



10

Una solución de 1,53 g (5,8 mmol) de 6-[(dimetilamino)metiliden]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-bencisoxazol-3-carboxilato de etilo, 1,76 g (6,3 mmol) de sulfato de S-metil tiourea y 1,25 g (12,7 mmol) de acetato potásico en 30 mL de DMF se agitó a 85°C durante 3 horas.

15

Después de enfriar, la reacción se trató con H₂O y AcOEt. Los extractos orgánicos recogidos se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice (eluyente: Hexano/AcOEt 3/2) para dar el producto limpio con un rendimiento del 74%.

20

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,35 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 2,95 - 3,13 (m, 4 H) 4,41 (q, J=7,14 Hz, 2 H) 8,68 (s, 1 H)

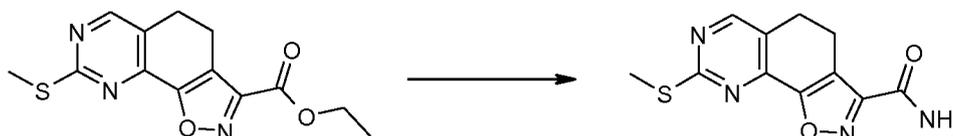
MS calc: 292,0751; MS encontrado: 292,0741

Ejemplo 24

25

8-(metilsulfanil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

Conv.b



30

A una suspensión de 60 mg (0,22 mmol) de 8-(metilsulfanil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo en MeOH, se añadió NH₃ 7 N en MeOH (0,5 mL). La mezcla se dejó reacción durante 2 horas en un vial sellado a 90°C; el disolvente se evaporó entonces a sequedad para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

35

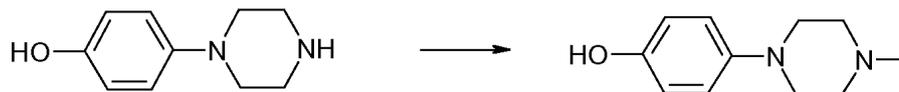
¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,56 (s, 3 H) 2,92 - 3,09 (m, 4 H) 7,92 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H).

40

MS calc: 263,0597; MS encontrado: 263,059

Preparación H

4-(4-metilpiperazin-1-il)fenol



45

2 g (11,24 mmol) de 4-(piperazin-1-il)fenol y formaldehido 4,5 mL (37% en agua, 56 mmol) se suspendieron en una mezcla de THF/AcOH 5/1 y se dejaron bajo agitación a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se añadió en porciones 4,7 g (22,5 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se dejó agitando durante unas pocas horas y se evaporó. El crudo se purificó en gel de sílice con AcOEt/EtOH/(NH₃ en MeOH) 8/2/0,2 para dar 2,3 g de un sólido rosa como base libre.

50

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 2,20 (s, 3 H) 2,38 - 2,45 (m, 4 H) 2,89 - 2,98 (m, 4 H) 6,58 - 6,67 (m, 2 H) 6,72 - 6,80 (m, 2 H) 8,76 (s, 1 H)

MS calc: 193,1336; MS encontrado: 193,1328

5

Ejemplo 25

8-(metilsulfonil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

10 Conv.h



15 Se suspendieron 0,1 g (0,38 mmol) de 8-(metilsulfonil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida en 10 mL de DCM y se hizo reaccionar con 0,26 g (1,52 mmol) de mCPBA durante 3 horas. Se añadieron H_2O y NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se evaporó el disolvente a sequedad. El producto se sometió directamente al siguiente paso sin caracterizar.

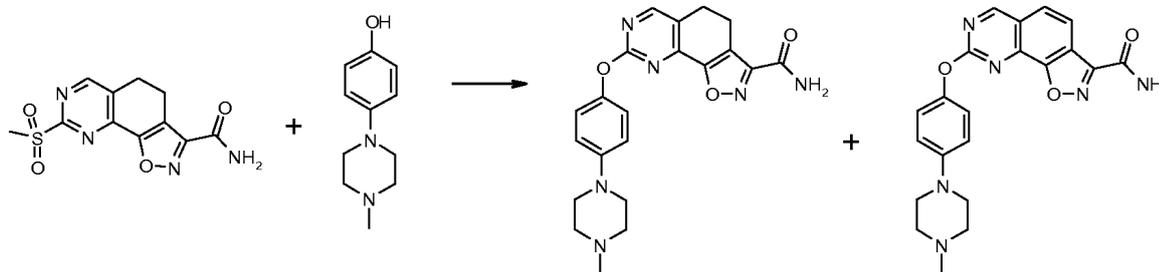
Ejemplo 26

20 8-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida trifluoroacetato

y

25 8-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi]isoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida trifluoroacetato

Conv.k



30

0,07 g (0,24 mmol) de 8-(metilsulfonil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida y 0,05 g (0,26 mmol) de 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenol se hicieron reaccionar en 5 mL de DMF anhidro en presencia de 0,1 g (0,78 mmol) de K_2CO_3 a 70°C durante 2 horas. Después de enfriar, la reacción se secó bajo vacío con una cucharada de sílice y se eluyó rápidamente mediante cromatografía flash (DCM/MeOH/ NH_3 7 N en MeOH 9/1/0,4%) para dar una mezcla 1:1 de los dos compuestos. Cada producto se aisló como sal de trifluoroacetato mediante HPLC preparativo.

35

8-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida trifluoroacetato

40 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 2,82 (br.s., 3 H) 2,96 - 3,05 (m, 4 H) 7,02 - 7,09 (m, 2 H) 7,10 - 7,16 (m, 2 H) 7,93 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 9,64 (br.s., 1 H)

MS calc: 407,1826; MS encontrado: 407,1823

y

45

8-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi] isoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida trifluoroacetato

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 2,81 (br.s., 3 H) 7,09 - 7,14 (m, 2 H) 7,23 - 7,28 (m, 2 H) 8,07 - 8,11 (m, 1 H) 8,12 - 8,15 (m, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 9,75 (s, 1 H)

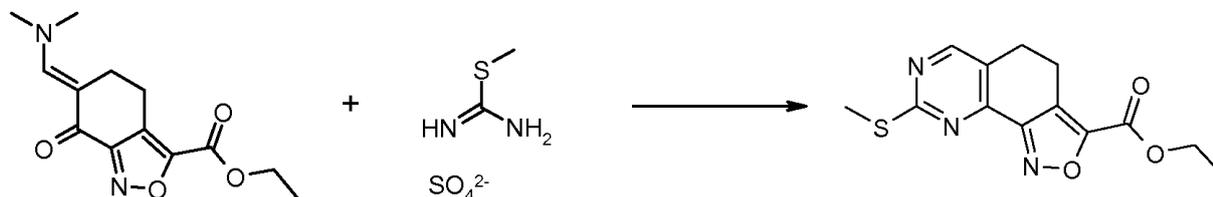
50

MS calc: 405,167; MS encontrado: 405,1663

Ejemplo 27

8-(metilsulfanil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo

5 st.A3



10 Una solución de 0,5 g (1,90 mmol) de 6-[(dimetilamino)metiliden]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-2,1-benzisoxazolo-3-carboxilato de etilo, 0,53 g (1,90 mmol) de sulfato de S-metil tiourea y 0,37 g (3,8 mmol) de acetato potásico en 10 mL de DMF se agitó a 85°C durante 2 horas. Después de enfriar, la reacción se trató con H₂O y AcOEt. Los extractos orgánicos recogidos se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice (Hexano/AcOEt 1/1) para dar el producto limpio con un rendimiento del 85%.

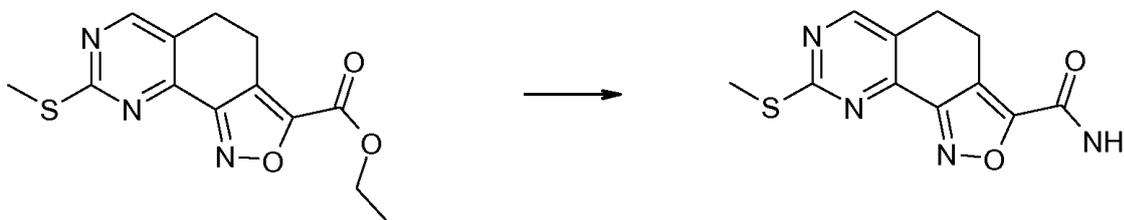
15 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,36 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 2,57 (s, 3 H) 2,95 - 3,02 (m, 2 H) 3,03 - 3,12 (m, 2 H) 4,41 (q, J=7,08 Hz, 2 H) 8,77 (s, 1 H)

20 MS calc: 292,0751; MS encontrado: 292,0746

Ejemplo 28

8-(metilsulfanil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

25 Conv.c



30 En un vial sellado se suspendieron 0,4 g de 8-(metilsulfanil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxilato de etilo en 5 mL de MeOH y se añadieron 3 mL de NH₃ 7 M en MeOH. La mezcla se irradió con microondas a 100°C durante 30 minutos. Después de evaporar, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo.

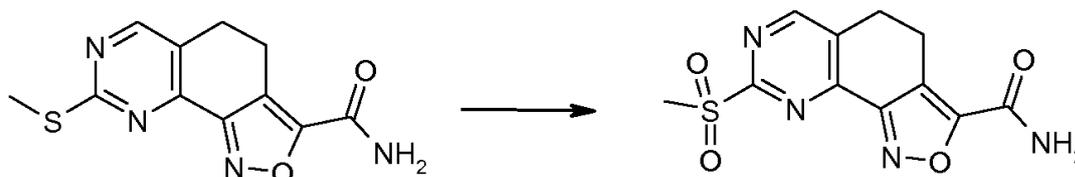
35 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,57 (s, 3 H) 2,92 - 2,99 (m, 2 H) 3,00 - 3,08 (m, 2 H) 8,02 (br.s., 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,75 (s, 1 H)

MS calc: 263,0597; MS encontrado: 263,0587

Ejemplo 29

40 8-(metilsulfonil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

Conv.h



45 Se suspendieron 0,1 g (0,38 mmol) de 8-(metilsulfanil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida en 10

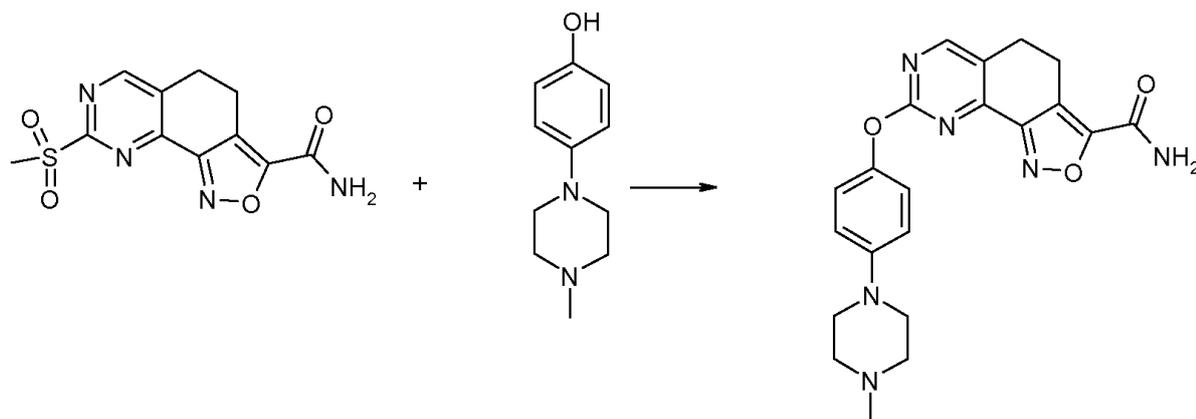
mL de DCM y se hicieron reaccionar con mCPBA 0,26 g (1,52 mmol) durante 3 horas. Se añadieron H₂O y NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se evaporó el disolvente a sequedad; el producto se sometió al siguiente paso sin caracterizar.

5 Ejemplo 30

8-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida

Conv.k

10



15

0,11 g (0,38 mmol) de 8-(metilsulfonil)-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida y 0,80 g (0,41 mmol) de 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenol se hicieron reacción en 5 mL de DMF anhidro en presencia de 0,16 g (1,13 mmol) de K₂CO₃ a 70°C durante 2 horas. Después de enfriar, la reacción se secó bajo vacío y se purificó mediante cromatografía flash (DCM/MeOH/ NH₃ 7 M en MeOH 9/1/0,4) para dar el compuesto del título con un 70% de rendimiento.

20

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 3 H) 2,47 - 2,52 (m, 4 H) 2,93 - 2,99 (m, 2 H) 3,01 - 3,07 (m, 2 H) 3,14 (br.s., 4 H) 6,96 - 7,01 (m, 2 H) 7,03 - 7,10 (m, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H)

MS calc:407,1826; MS encontrado: 407,1826

25

LISTADO SECUENCIAS

<110> Nerviano Medical Sciences S.r.l.

<120> isoxazolo-quinazolina

<130> NMS-073

<150> EP10171375

<151>30-07-2010

<160> 2

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 77

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Oligonucleotido cebador directo

<400> 1

ggggacaagt ttgtacaaaa aagcaggctt actggaagtt ctgttccagg ggccccgcag 60

gcttttccat cctcctc 77

45

<210> 2

<211> 55

<212> DNA

<213> Artificial

50

<220>

<223> Oligonucleotido cebador reverso

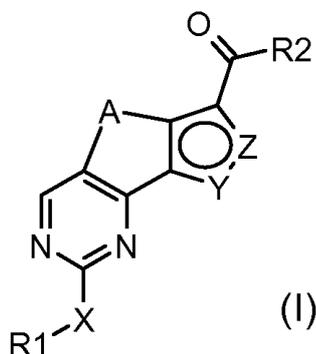
ES 2 539 972 T3

<400> 2

ggggaccact tgtacaaga aagctgggtt ttaattgctt ggcaaagggc tatgg 55

REIVINDICACIONES

1.Un compuesto de fórmula (I):



5

donde:

Y es O y Z es N, o Y es N y Z es O;

10

X es O, S, SO₂ o NH;

R1 es hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo y arilo;

15

R2 es -NR'R'' o -OR', donde R' y R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, arilo y aril-alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, tanto R' como R'' pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S;

20

A es un grupo divalente seleccionado entre -(CH₂)₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂- y -CH=CH-; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

25

donde cualquiera de los grupos anteriores R1, R' y R'' pueden estar opcionalmente sustituidos, en cualquiera de sus posiciones libres, por uno o varios grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente entre: átomo de halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterociclilcarboniloxi, alquilidenaminooxi, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterociclilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclilaminocarbonilo, alcocarbonilamino, hidroxiaminocarbonil, alcoxiiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato; y, a su vez, cada uno de los sustituyentes anteriores pueden estar sustituidos por uno o varios de los grupos mencionados anteriormente.

40

2.Un compuesto de fórmula (I) tal y como se define en la reivindicación 1 donde:

X es O,S o NH;

45

R1 es un heterociclilo o arilo, y

R2 es -NR'R'' o OR' donde R' y R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, arilo y aril-alquilo;

50

donde cualquiera de los grupos R1, R' y R'' anteriores puede ser sustituido opcionalmente tal y como se define en la reivindicación 1.

3.Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 o 2 donde:

R1 es un arilo, sustituido opcionalmente como se define en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 3 donde:

5

R2 es -NR'R" o OR' donde R' y R" son independientemente, hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo y heterociclilo, donde cualquiera de los grupos R' y R" anteriores puede ser sustituido opcionalmente tal y como se define en la reivindicación 1.

10 5. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en las reivindicaciones 1 a 4 el cuál se selecciona del grupo formado por:

N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

15

8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

20 N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il]-2-metoxifenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

25

8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

5,5-dimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

30

N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-[[2-(dimetilamino)etil]carbamoil]-2-metoxifenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]-2-metoxifenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

35

N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-[[2-(2S)-2-(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il]carbonil]fenil]amino]-2-metoxifenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

40 N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-[[2-(2R)-2-(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il]carbonil]fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

45

8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

50

N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-2-metoxifenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

5,5-dimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

55

8-[[2-metoxi-4-[[1-metilpiperidin-4-il]carbamoil]fenil]amino]-4,4-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

8-[[2-metoxi-4-[[1-metilpiperidin-4-il]carbamoil]fenil]amino]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

60

N-[(1S)-2-amino-1-feniletil]-8-[[2-metoxi-4-[[1-metilpiperidin-4-il]carbamoil]fenil]amino]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

65 N-[(1S)-2-amino-1-feniletil]-8-[[2-metoxi-4-[[1-metilpiperidin-4-il]carbamoil]fenil]amino]-4,4-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida,

N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,

8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,

5 N-(2,6-dietilfenil)-8-[[2-metoxi-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,

10 N-(2,6-dietilfenil)-8-([4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metoxifenil]amino)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,

N-(2,6-dietilfenil)-8-([4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil]amino)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,

15 N-(2,6-dietilfenil)-8-([4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]-2-metoxifenil]amino)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,

5,5-dimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,

20 8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida

N-(2,6-dietilfenil)-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,

25 8-([2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,

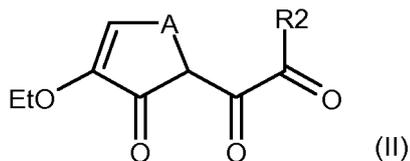
N-[(2R)-2-amino-2-feniletil]-8-([2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida,

30 N-[(1R)-2-amino-1-feniletil]-8-([2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]fenil]amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida y

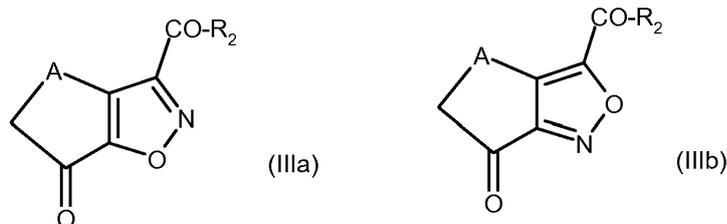
35 5,5-dimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-h]quinazolin-3-carboxamida.

6.Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal y como se define en la reivindicación 1, el cual está formado por:

40 Etapa A1) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II):



45 donde R2 es alquilo -O(C₁-C₄), A es un grupo divalente seleccionado de entre -(CH₂)₂-, -CH₂-C(CH₃)₂- y -C(CH₃)₂-CH₂-, con hidroxilamina HO-NH₂·HCl, opcionalmente en presencia de un alquilalcohol C₁-C₄ y separando los compuestos resultantes (IIIa) y (IIIb):



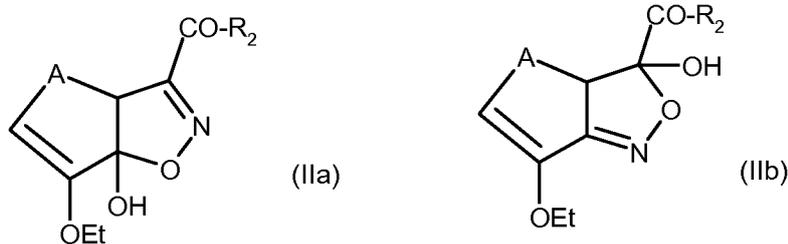
50 donde R2 y A se definen como anteriormente;

o

Etapa A1/a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se define anteriormente, con hidroxilamina

HO-NH₂·H₂O en ácido acético y un alquil C₁-C₄ alcohol, separando los compuestos individuales;

Etapa A1/b) deshidratando en condiciones ácidas el compuesto resultante de fórmula (IIa) y (IIb):

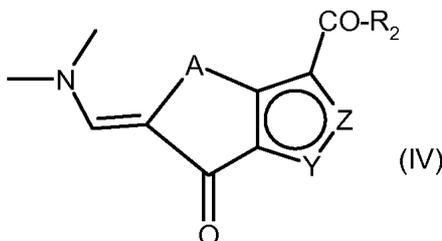


5

donde R₂ y A son tal y como se ha definido anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (IIIa) y (IIIb) como se ha definido anteriormente;

10 Etapa A2) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb), obtenido en la etapa A1 o en la etapa A1/b, con un derivado de N,N-dimetilformamida;

Etapa A3) haciendo reaccionar el compuesto resultante de fórmula (IV):

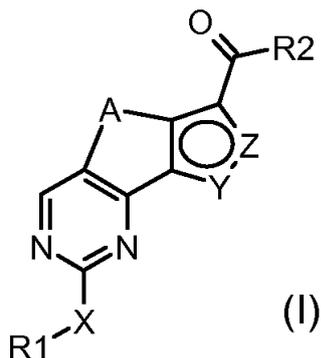


15

donde Y y Z son como se define en la reivindicación 1, R₂ y A son como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (V):

20 R¹-X-C(=NH)NH₂(V)

donde R¹ es como se define en la reivindicación 1, y X es como se define en la reivindicación 1 excepto SO₂, para dar un compuesto de fórmula (I):



25

donde R¹, Y y Z son como se ha definido anteriormente, R₂ es alquilo -O(C₁-C₄), A es un grupo divalente seleccionado de entre -(CH₂)₂-, -CH₂-C(CH₃)₂- y -C(CH₃)₂-CH₂-, y X está definido como anteriormente excepto SO₂, y opcionalmente convirtiendo un compuesto de fórmula (I), y si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en el compuesto libre (I).

30

7. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, caracterizado por que este compuesto se puede obtener por conversión de un primer compuesto de fórmula (I) con una de los siguientes métodos:

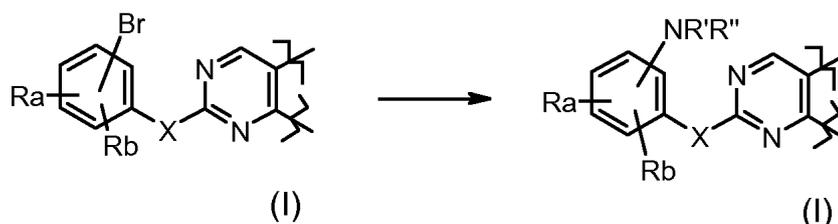
35

Conv.a) convirtiendo un primer compuesto de fórmula (I) donde R₂ es alquilo -O(C₁-C₄) en un compuesto de fórmula (I) donde R₂ es un grupo hidroxilo o la sal correspondiente mediante hidrólisis en condiciones ácidas o básicas;

5 Conv.b) convirtiendo un primer compuesto de fórmula (I) donde R2 es -OH o su sal correspondiente en un compuesto de fórmula (I) donde R2 es un grupo -NR'R'', donde R' y R'' son tal y como se define en la reivindicación 1, mediante la reacción con una amina de fórmula R'R''-NH (VI) donde R' y R'' son como se ha definido anteriormente, en condiciones básicas y en la presencia de un agente adecuado de condensación;

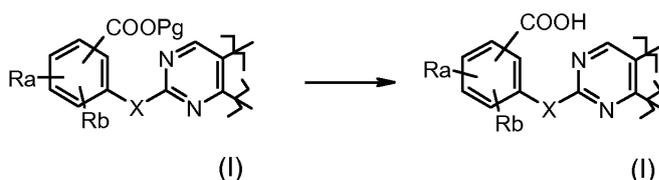
10 Conv.c) convirtiendo un primer compuesto de fórmula (I) donde R2 es alquilo -O(C₁-C₄) en un compuesto de fórmula (I) donde R2 es un grupo -NR'R'', donde R' y R'' son como se ha definido anteriormente, mediante tratamiento con una amina de fórmula R'R''-NH (VI), como se ha definido anteriormente;

15 Conv.d) convirtiendo un primer compuesto de fórmula (I) donde X es como se define en la reivindicación 1 excepto SO₂ y R1 es un arilo, p.ej. fenilo, sustituido por NR'R'' mediante tratamiento con una amina de fórmula R'R''-NH (VI), donde R' y R'' son como se ha definido anteriormente:



20 donde Ra y Rb son independientemente un átomo de halógeno, excepto bromo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociclioxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterocicliilcarboniloxi, alquilidenaminooxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, heterocicliiloxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicliilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicliilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicliilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonil alcoxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicliilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicliilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicliilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquilfosfonato.

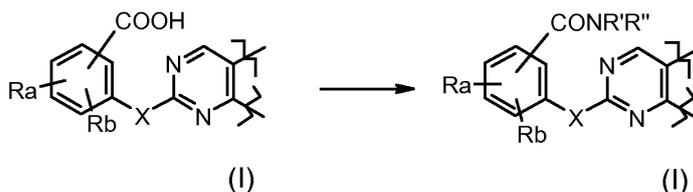
30 Conv.e) convirtiendo un primer compuesto de fórmula (I) donde X se define como en la reivindicación 1 y R1 es una arilo, p.ej. fenilo, sustituido por -COOPg, donde Pg es un grupo protector adecuado, en un compuesto de fórmula (I) donde R1 es una arilo, p.ej. fenilo, sustituido por -COOH, en condiciones bien conocidas en la literatura (ver Teodora W. Green, PereG.M.Wuts):



40 donde Ra y Rb son independientemente un átomo de halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociclioxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterocicliilcarboniloxi, alquilidenaminooxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, heterocicliiloxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicliilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicliilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicliilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonil alcoxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicliilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicliilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicliilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquilfosfonato.

50 Conv.f) convirtiendo un primer compuesto de fórmula (I) donde X se define como en la reivindicación 1 y R1 es un arilo, p.ej. fenilo, sustituido por -COOH, en un compuesto de fórmula (I) donde R1 es un arilo, p.ej. fenilo, sustituido por -CONR'R'', donde R' y R''son como se ha definido anteriormente, mediante tratamiento con una amina de

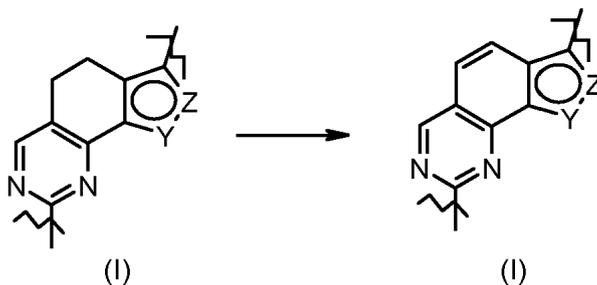
fórmula R'R"-NH (VI), en la presencia de agentes de condensación adecuados:



5 donde Ra y Rb se definen como en Conv.e);

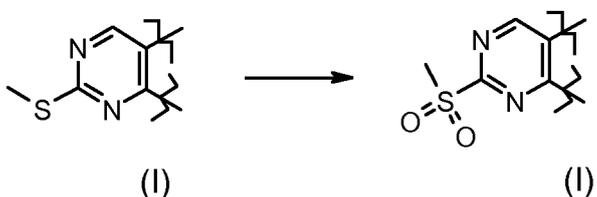
Conv.g) convirtiendo un primer compuesto de fórmula (I) donde A es un grupo -CH₂-CH₂- en un compuesto de fórmula (I) donde A es un grupo -CH=CH-, operando en condiciones de deshidrogenación en presencia de un catalizador de Pd o Pt o con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ):

10



Conv.h) convirtiendo un primer compuesto de fórmula (I) donde X es -S- y R1 es alquilo, p.ej. metilo, en un compuesto de fórmula (I) donde X es SO₂ en condiciones oxidantes:

15

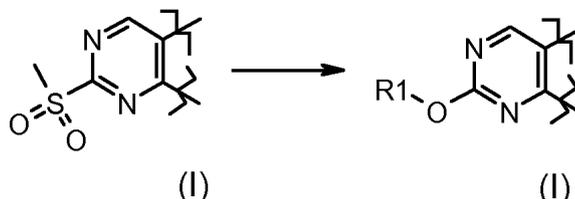


Conv.j) convirtiendo un primer compuesto de fórmula (I) donde R2 es un grupo alquilo -O(C₁-C₄) en un compuesto de fórmula (I) donde R2 es un grupo alquilo -O(C₁-C₄) diferente, mediante la reacción con un alcohol de fórmula HO-(C₁-C₄) (VIII);

20

Conv.k) convirtiendo un primer compuesto de fórmula (I) donde R1 es p.ej. metilo y X es SO₂ en un compuesto de fórmula (I) donde R1 es como se ha definido anteriormente y X es -O-, mediante la reacción de un derivado sulfonilo con un compuesto de fórmula R1-OH (VII):

25



8.Un método in vitro para la inhibición de la actividad proteína cinasa que comprende el contacto de la proteína mencionada con una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1.

30

9.Una composición farmacéutica compuesta por una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35

10.Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 compuesta adicionalmente por uno o varios agentes quimioterapéuticos.

11.Un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, o composiciones farmacéuticas del mismo como se define en la reivindicación 9 y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.

5

12.Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para su uso como medicamento.

10

13.Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para su uso como método de tratamiento del cáncer.