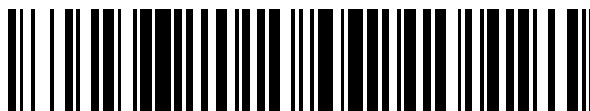


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 813**

51 Int. Cl.:

C07D 239/94 (2006.01)

C07D 215/54 (2006.01)

C07D 405/12 (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: **16.06.2000 E 06116986 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 1731511**

54 Título: **Heterociclos bicíclicos, medicamentos que contienen estos compuestos, su uso y procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:

21.06.1999 DE 19928281

30.07.1999 US 146644 P

11.05.2000 DE 10023085

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.12.2015

73 Titular/es:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.

KG (100.0%)

BINGER STRASSE 173

55216 INGELHEIM, DE

72 Inventor/es:

HIMMELSBACH, FRANK;

LANGKOPF, ELKE;

JUNG, BIRGIT;

BAUM, ANKE;

SOLCA, FLAVIO y

METZ, THOMAS

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

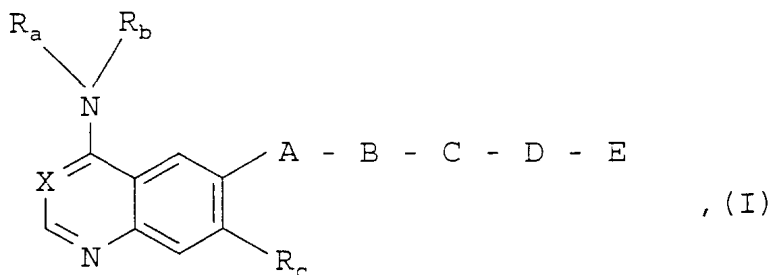
ES 2 552 813 T3

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

DESCRIPCIÓN

Heterociclos bicíclicos, medicamentos que contienen estos compuestos, su uso y procedimiento para su preparación

Objeto de la presente invención son heterociclos bicíclicos de la fórmula general



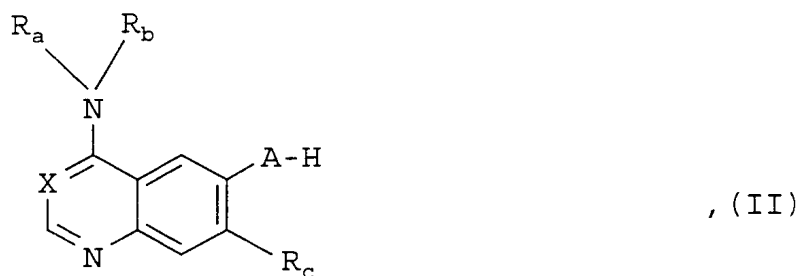
- 5 sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos que presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor sobre la transducción de señales inducida por tirosina quinasas, su uso para el tratamiento de enfermedades, en particular de enfermedades tumorales, de enfermedades de los pulmones y de las vías respiratorias, y su preparación.
- 10 En la fórmula general I anterior, significan
- R_a un átomo de hidrógeno,
- R_b un grupo 1-feniletilo o un grupo fenilo, en el que el núcleo de fenilo está sustituido con los radicales R_1 y R_2 , en donde
- 15 R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo,
- X un átomo de nitrógeno,
- A un grupo imino,
- B un grupo carbonilo,
- C un grupo 1,2-vinileno o etinileno,
- 20 D un grupo metileno,
- E un grupo dimetilamino, dietilamino, bis-(2-metoxi-etil)-amino, N-metil-N-(2-metoxi-etil)-amino, N-etil-N-(2-metoxi-etil)-amino, N-metil-N-ciclopropil-amino, N-metil-N-ciclopropilmetil-amino, N-metil-N-(1-metoxi-2-propil)-amino, N'-metil-N-(2-metoxi-propil)-amino, N-metil-N-(3-metoxi-propil)-amino,
- un grupo pirrolidino, piperidino o morfolino eventualmente sustituido con uno o dos grupos metilo, y
- 25 R_c un grupo ciclopropilmetoxi, ciclobutiloxi o ciclopentiloxi,
- un grupo tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi o tetrahidrofuran-2-ilmetoxi,
- sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.
- A modo de ejemplo se pueden mencionar los siguientes compuestos de la fórmula general I particularmente preferidos:
- 30 (1) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (2) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (3) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (4) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 35 (5) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (6) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,

- (7) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (8) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- (9) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (10) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 5 (11) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- (12) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (13) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- (14) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 10 (15) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (16) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-etil-N-(2-metoxietil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (17) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 15 (18) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2-metil-piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (19) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(pirrolidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (20) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2-metil-pirrolidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 20 (21) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (22) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (23) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 25 (24) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina,
- (25) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(4-dietilamino-metil-piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 30 (26) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-metil-N-ciclopropilmetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (27) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-metil-N-(2-metoxipropil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (28) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-metil-N-(3-metoxipropil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 35 (29) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidropiran-4-il)oxi]-quinazolina,
- (30) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-metil-N-(1-metoxi-2-propil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 40 (31) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (32) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (33) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (34) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

- (35) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-(2-ciclopropil-etoxi)-quinazolina,
- (36) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[bis-(2-metoxi-etil)- amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- 5 (37) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-metil-N-(2-metoxietil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (38) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[(S)-N-metil-N-(1-metoxi-2-propil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- 10 (39) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[(R)-N-metil-N-(1-metoxi-2-propil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (40) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-metil-N-(1-metoxi-2-propil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (41) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-metil-N-(2-metoxipropil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 15 (42) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-metil-N-(3-metoxipropil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (43) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- 20 (44) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropilmetil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (45) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(pirrolidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (46) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2-metil-pirrolidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (47) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- 25 (48) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (49) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2-metil-piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (50) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (51) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(3-metil-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- 30 (52) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(3,5-dimetil-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (53) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-metil-N-(2-metoxietil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)-quinazolina,
- 35 (54) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-metil-N-(2-metoxietil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-(tetrahidrofuran-4-il-oxi)-quinazolina y
- (55) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-metil-N-(2-metoxietil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-(tetrahidrofuran-2-il-metoxi)-quinazolina,

así como sus sales.

- 40 Los compuestos de la fórmula general I se pueden preparar, por ejemplo, según los siguientes procedimientos: a) reacción de un compuesto de la fórmula general



en la que

R_a a R_c, A y X están definidos como se ha mencionado al comienzo, con un compuesto de la fórmula general Z₁ – B – C – D – E , (III) en la que

5 B a E están definidos como se ha mencionado al comienzo, y

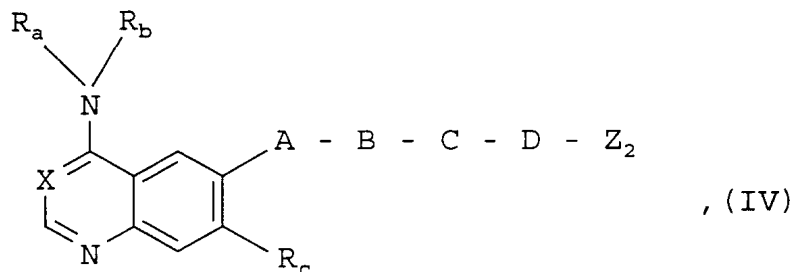
Z₁ representa un grupo lábil tal como un átomo de halógeno, p. ej., un átomo de cloro o bromo, o un grupo hidroxilo.

La reacción se lleva a cabo eventualmente en un disolvente o mezcla de disolventes tal como cloruro de metileno, dimetilformamida, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano, benceno/tetrahidrofurano o dioxano, eventualmente en presencia de una base inorgánica u orgánica y eventualmente en presencia de un agente deshidratante, convenientemente a temperaturas entre -50 y 150°C, preferiblemente a temperaturas entre -20 y 80°C.

Con un compuesto de la fórmula general III, en la que Z₁ representa un grupo lábil, la reacción se lleva a cabo eventualmente en un disolvente o mezcla de disolventes tal como cloruro de metileno, dimetilformamida, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano, benceno/tetrahidrofurano o dioxano, convenientemente en presencia de una base orgánica terciaria tal como trietilamina, piridina o 2-dimetilaminopiridina, en presencia de N-etil-diisopropilamina (base de Hünig), pudiendo servir estas bases orgánicas al mismo tiempo también como disolvente, o en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o lejía de sosa, convenientemente a temperaturas entre -50 y 150°C, preferiblemente a temperaturas entre -20 y 80°C.

Con un compuesto de la fórmula general III, en la que Z₁ representa un grupo hidroxilo, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente deshidratante, p. ej., en presencia de éster isobutílico del ácido clorofórmico, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, hexametildisilazano, N,N'-diclohexilcarbodiimida, N,N'-diclohexilcarbodiimida/N-hidroxisuccinimida o 1-hidroxi-benzotriazol y eventualmente, de manera adicional, en presencia de 4-dimetilamino-piridina, N,N'-carbonildiimidazol o trifetilfosfina/tetracloruro de carbono, convenientemente en un disolvente tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, clorobenceno, dimetilsulfóxido, etilenglicolmonometiléter, etilenglicoldietiléter o sulfolano, y eventualmente en presencia de un acelerador de la reacción tal como 4-dimetilaminopiridina, a temperaturas entre -50 y 150°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -20 y 80°C.

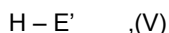
b) Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que el radical E está enlazado con el radical D a través de un átomo de nitrógeno: Reacción de un compuesto de la fórmula general



en la que

R_a a R_c, A a D y X están definidos como se ha mencionado al comienzo y

Z₂ representa un grupo lábil tal como un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o sulfoniloxi sustituido tal como un átomo de cloro o bromo, un grupo metanosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi, con un compuesto de la fórmula general



en la que

E' representa uno de los radicales mencionados al comienzo para E, que está enlazado con el radical D a través de un átomo de nitrógeno.

5 La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como isopropanol, butanol, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, clorobenceno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloruro de metileno, etilenglicolmonometiléter, etilenglicoldietiléter o sulfolano, eventualmente en presencia de una base inorgánica u orgánica terciaria, p. ej., carbonato de sodio o hidróxido de potasio, de una base orgánica terciaria, p. ej., trietilamina. o en presencia de N-etil-diisopropilamina (base de Hünig), pudiendo servir estas bases orgánicas al mismo tiempo también como disolvente, y eventualmente en presencia de un acelerador de la reacción tal como un haluro de metal alcalino, a 10 temperaturas entre -50 y 150°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -10 y 100°C. Sin embargo, la reacción también puede llevarse a cabo sin disolventes o en un exceso del compuesto de la fórmula general V empleado.

Sí, conforme a la invención, se obtiene un compuesto de la fórmula general I que contiene un grupo amino, alquilamino o imino, entonces éste se puede transformar, mediante acilación o sulfonilación, en un correspondiente compuesto acilo o sulfonilo de la fórmula general I, o

15 un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino, alquilamino o imino, entonces éste se puede transformar, mediante alquilación o alquilación reductora, en un correspondiente compuesto alquilo de la fórmula general I, o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo carboxi o hidroxifosforilo, entonces éste se puede transformar, mediante esterificación, en un correspondiente éster de la fórmula general I, o

20 un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo carboxi o éster, entonces éste se puede transformar, mediante reacción con una amina, en una amida correspondiente de la fórmula general I.

La esterificación subsiguiente se lleva a cabo eventualmente en un disolvente o mezcla de disolventes tales como cloruro de metileno, dimetilformamida, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano, benceno/tetrahidrofurano o dioxano o, de manera especialmente ventajosa, en un alcohol correspondiente, eventualmente en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, o en presencia de un agente deshidratante, p. ej., en presencia de éster isobutílico del ácido clorofórmico, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, N,N'-diclohexilcarbodiimida, N,N'-diclohexilcarbodiimida/N-hidroxisuccinimida o 1-hidroxibenzotriazol, y eventualmente en presencia además de 4-dimetilamino-piridina, N,N'-carbonildiimidazol o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono, convenientemente a temperaturas entre 0 y 150°C, preferentemente a temperaturas entre 0 y 80°C.

30 La subsiguiente formación del éster también puede tener lugar mediante reacción de un compuesto que contiene un grupo carboxi o hidroxifosforilo, con un correspondiente haluro de alquilo.

La acilación o sulfonilación subsiguiente se lleva a cabo eventualmente en un disolvente o mezcla de disolventes tales como cloruro de metileno, dimetilformamida, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano, benceno/tetrahidrofurano o dioxano con un derivado de acilo o sulfonilo correspondiente, eventualmente en 35 presencia de una base orgánica terciaria o en presencia de una base inorgánica o en presencia de un agente deshidratante, p. ej., en presencia de éster isobutílico del ácido clorofórmico, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, N,N'-diclohexilcarbodiimida, N,N'-diclohexilcarbodiimida/N-hidroxisuccinimida o 1-hidroxibenzotriazol, y eventualmente en presencia además de 4-dimetilamino-piridina, N,N'-carbonildiimidazol o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono, convenientemente a temperaturas entre 0 y 150°C, preferentemente a temperaturas entre 0 y 80°C.

40 La alquilación subsiguiente se lleva a cabo eventualmente en un disolvente o mezcla de disolventes tales como cloruro de metileno, dimetilformamida, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano, benceno/tetrahidrofurano o dioxano con un agente alquilante tal como un haluro o éster del ácido sulfónico correspondiente, p. ej., con yoduro de metilo, bromuro de etilo, sulfato de dimetilo o cloruro de bencilo, eventualmente en presencia de una base orgánica terciaria o en presencia de una base inorgánica, convenientemente a temperaturas entre 0 y 150°C, preferentemente a temperaturas entre 0 y 100°C.

45 La alquilación reductora subsiguiente se lleva a cabo en un compuesto de carbonilo correspondiente tal como formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, acetona o butiraldehído, en presencia de un hidruro de metal complejo tal como borohidruro de sodio, borohidruro de litio, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, convenientemente a un valor del pH de 6-7 y a la temperatura ambiente, o en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como paladio/carbón, a una presión de hidrógeno de 1 a 5 bares. La metilación también puede llevarse a cabo en presencia de ácido fórmico como agente reductor a temperaturas elevadas, p. ej., a temperaturas entre 60 y 120°C.

55 La formación de amida subsiguiente se lleva a cabo mediante reacción de un derivado de ácido carboxílico reactivo correspondiente con una amina correspondiente, eventualmente en un disolvente o mezcla de disolventes tales como cloruro de metileno, dimetilformamida, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano, benceno/tetrahidrofurano o dioxano, en donde la amina empleada puede servir al mismo tiempo como disolvente, eventualmente en

- presencia de una base orgánica terciaria o en presencia de una base inorgánica o con un ácido carboxílico correspondiente, en presencia de un agente deshidratante, p. ej., en presencia de éster isobutílico del ácido clorofórmico, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida/N-hidroxisuccinimida o 1-hidroxibenzotriazol, y eventualmente en presencia además de 4-dimetilamino-piridina, N,N'-carbonildiimidazol o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono, convenientemente a temperaturas entre 0 y 150°C, preferentemente a temperaturas entre 0 y 80°C. En las reacciones antes descritas, grupos reactivos eventualmente presentes, tales como grupos hidroxilo, carboxi, fosfona, O-alkil-fosfona, amino, alquilamino o imino, son protegidos durante la reacción mediante grupos protectores usuales, que son disociados de nuevo después de la reacción.
- 5
- 10 Por ejemplo, como radical protector para un grupo hidroxilo entra en consideración el grupo trimetilsililo, acetilo, benzoilo, metilo, etilo, terc.-butilo, tritilo, bencilo o tetrahidropiranilo,
- como radicales protectores para un grupo carboxi entran en consideración el grupo trimetilsililo, metilo, etilo, terc.-butilo, bencilo o tetrahidropiranilo,
- 15 como radicales protectores para un grupo fosfona entran en consideración un grupo alquilo tal como el grupo metilo, etilo, isopropilo o n-butilo, el grupo fenilo o bencilo, y
- como radicales protectores para un grupo amino, alquilamino o imino entran en consideración el grupo formilo, acetilo, trifluoroacetilo, etoxicarbonilo, terc.-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, y para el grupo amino entra adicionalmente en consideración el grupo ftalilo.
- 20 La eventual disociación subsiguiente de un radical protector utilizado se efectúa, por ejemplo, hidrolíticamente en un disolvente acuoso, p. ej., en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o bien en presencia de una base alcalina tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o bien de manera aprótica, p. ej., en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0 y 120°C, preferentemente a temperaturas entre 10 y 100°C.
- 25 Sin embargo, la disociación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo tiene lugar, por ejemplo, hidrogenolíticamente, p. ej., con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbón, en un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético o ácido acético glacial, eventualmente con adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0 y 100°C, pero preferentemente a temperaturas ambientes entre 20 y 60°C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bares, pero preferentemente de 3 a 5 bares. No obstante, la disociación de un radical 2,4-dimetoxibencilo tiene lugar preferentemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.
- 30 La disociación de un radical terc.-butilo o terc.-butiloxicarbonilo tiene lugar preferentemente mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o mediante tratamiento con yodotrimetilsilano, eventualmente utilizando un disolvente tal como cloruro de metileno, dioxano, metanol o dietiléter.
- 35 La disociación de un radical trifluoroacetilo tiene lugar preferentemente mediante tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico, eventualmente en presencia de un disolvente tal como ácido acético, a temperaturas entre 50 y 120°C, o mediante tratamiento con lejía de sosa, eventualmente en presencia de un disolvente tal como tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0 y 50°C.
- 40 La disociación de un radical ftalilo se efectúa preferentemente en presencia de hidrazina o de una amina primaria tal como metilamina, etilamina o n-butilamina, en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, tolueno/agua o dioxano, a temperaturas entre 20 y 50°C.
- 45 La disociación de sólo un radical alquilo de un grupo O,O'-dialquilfosfona tiene lugar, por ejemplo, con yoduro de sodio en un disolvente tal como acetona, etil-metilcetona, acetonitrilo o dimetilformamida, a temperaturas entre 40 y 150°C, pero preferentemente a temperaturas entre 60 y 100°C.
- La disociación de los dos radicales alquilo de un grupo O,O'-dialquilfosfona tiene lugar, por ejemplo, con yodotrimetilsilano, bromotrimetilsilano o clorotrimetilsilano/yoduro de sodio, en un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo o acetonitrilo, a temperaturas entre 0°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, pero preferentemente a temperaturas entre 20 y 60°C.
- Además, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, tal como ya se ha mencionado al principio, pueden ser separados en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros. Así, por ejemplo, se pueden separar mezclas cis/trans en sus isómeros cis y trans, y se pueden separar en sus enantiómeros compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo.
- 50 Así, por ejemplo, las mezclas cis/trans obtenidas se pueden separar mediante cromatografía en sus isómeros cis y trans, los compuestos obtenidos de fórmula general I que se presentan como racematos, se pueden separar por métodos en sí conocidos en sus antípodos ópticos (véase Allinger, N. L. y Eliel, E. L., en "Topics in Stereochemistry", volumen 6, Wiley Interscience, (1971)), y compuestos de la fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono
- 55

asimétricos, se pueden separar, en virtud de sus diferencias físico-químicas, por métodos en sí conocidos, p. ej., mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus diastereoisómeros que, en caso de que se presenten en forma racémica, pueden ser separados a continuación en los enantiómeros, tal como se ha mencionado antes.

5 La separación en los enantiómeros tiene lugar preferentemente mediante separación en columna en fases quirales o bien mediante recristalización en un disolvente ópticamente activo, o mediante reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico sales o derivados tales como, p. ej., ésteres o amidas, en especial ácidos y sus derivados activados o alcoholes, y separación de la mezcla salina o derivado diastereoisómero obtenido de este modo, p. ej., en virtud de diferentes solubilidades, con lo cual, a partir de las sales o derivados diastereoisómeros puros se pueden liberar los antípodas libres mediante la acción de agentes apropiados. Ácidos ópticamente activos especialmente usuales son, p. ej., las formas D y L del ácido tartárico o del ácido dibenzoil-tartárico, ácido di-o-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quínico. Como alcohol ópticamente activo entra en consideración, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol, y como radical acilo ópticamente activo en amidas, por ejemplo, (+)- o (-)-mentiloxi-carbonilo.

10 Además, los compuestos obtenidos de la fórmula I pueden ser transformados en sus sales, y especialmente para la aplicación farmacéutica en sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos. Para ello entran en consideración como ácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

15 Además, los nuevos compuestos de la fórmula I, así obtenidos, en caso de que contengan un grupo carboxi, hidroxifosforilo, sulfuro o 5-tetrazolilo, pueden ser transformados a continuación, si se desea, en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, y especialmente para la aplicación farmacéutica en sus sales fisiológicamente tolerables. Como bases entran en consideración en este caso, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, arginina, ciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

20 Los compuestos de fórmulas generales II a V utilizados como sustancias de partida son en parte conocidos en la bibliografía, o bien se obtienen por procedimientos conocidos en la bibliografía (véanse los Ejemplos I a VI).

Por ejemplo, un compuesto de partida de la fórmula general II se obtiene mediante reacción de un compuesto de 7-fluoro-6-nitro, correspondientemente sustituido en la posición 4, con un correspondiente alcoholato y subsiguiente reducción del compuesto nitro, así obtenido, o

25 un compuesto de la fórmula general IV se obtiene mediante reacción de un compuesto de 7-fluoro-6-nitro, correspondientemente sustituido en la posición 4, con un correspondiente alcoholato, subsiguiente reducción del compuesto nitro, así obtenido, y subsiguiente acilación con un compuesto correspondiente.

30 Tal como se ha mencionado ya al principio, los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención y sus sales fisiológicamente tolerables presentan valiosas propiedades farmacológicas, en especial un efecto inhibitorio sobre la transducción de señales mediada por el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGF-R), pudiendo realizarse este efecto, por ejemplo, por una inhibición de la fijación de ligandos, de la dimerización de receptores, o de la tirosina quinasa misma. Es posible, además, que la transmisión de señales quede bloqueada en componentes situados más abajo.

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos se ensayaron de la manera siguiente:

35 La inhibición de la transmisión de señales mediada por EGF-R puede detectarse, p. ej., con células que expresan el EGF-R humano y cuya supervivencia y proliferación dependen de la estimulación mediante EGF o bien TGF-alfa. En este caso se utilizó una línea celular dependiente de interleuquina-3 (IL-3), de origen murínico, que había sido modificada genéticamente de manera tal que expresaba EGF-R humano funcional. Por tanto, la proliferación de estas células, denominadas F/L-HERc, puede ser estimulada o bien por IL-3 murina o bien por EGF (véase von Rüden, T., et al. en EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) y Pierce, J. H., et al. en Science 239, 628-631 (1988)).

40 Sirvió como material de partida para las células F/L-HERc la línea celular FDC-P₁, cuya obtención ha sido descrita por Dexter, T. M., et al. en J. Exp. Med. 152, 1036-1047 (1980). No obstante, también pueden utilizarse de manera alternativa células dependientes de otro factor de crecimiento (véase por ejemplo Pierce, J. H., et al. en Science 239, 628-631 (1988), Shibuya, H. et al. en Cell 70, 57-67 (1992) y Alexander, W. S. et al. en EMBO J. 10, 3683-3691 (1991)). Para la expresión del ADNc de EGF-R humano (véase Ullrich, A. et al. en Nature 309, 418-425 (1984)) se utilizaron retrovirus recombinantes, tal como se describe en von Rüden, T. et al., EMBO J. 7, 2749-2756 (1988), con la diferencia de que sirvió para la expresión del ADNc de EGF-R el vector retroviral LXSN (véase Miller, A. D. et al. en BioTechniques 7, 980-990 (1989)), y como célula de empaquetamiento la línea GP+E86 (véase Markowitz, D. et al. en J. Virol. 62, 1120-1124 (1988)).

El ensayo se realizó de la manera siguiente:

55 Se cultivaron a 37°C y 5% de CO₂ células F/L-HERc en medio RPMI/1640 (BioWhittaker), suplementado con suero fetal de bovino al 10% (FCS, Boehringer Mannheim), glutamina 2 mM (BioWhittaker), antibióticos estándares y EGF

humano 20 ng/ml (Promega). Para investigar la actividad inhibidora de los compuestos de acuerdo con la invención se cultivaron $1,5 \times 10^4$ células por pocillo, por triplicado, en placas de 96 pocillos, con el medio anteriormente indicado (200 μ l), estimulándose la proliferación de las células con EGF (20 ng/ml) o con IL-3 murina. Como fuente de IL-3 sirvieron sobrenadantes de cultivo de la línea celular X63/0 mL-3 (véase Karasuyama, H., et al. en Eur. J. Immunol. 18, 97-104 (1988)). Se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) de 100% los compuestos de acuerdo con la invención, y se añadieron a los cultivos en distintas concentraciones, ascendiendo la concentración máxima de DMSO a 1%. Se incubaron los cultivos durante 48 horas a 37°C.

Para determinar la actividad inhibidora de los compuestos de acuerdo con la invención se midió el número relativo de células con el ensayo de proliferación celular acuoso, no radiactivo, Cell Titer 96™ Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega), en unidades de densidad óptica (O.D.). El número relativo de células se calculó como tanto porcentaje del testigo (células F/LHERc sin inhibidor), y se dedujo la concentración de sustancia activa que inhibía en un 50% la proliferación de las células (CI_{50}). En este caso se obtuvieron los siguientes resultados:

Compuesto (Ejemplo nº)	Inhibición de la proliferación dependiente de EGF	
	CI_{50} [nM]	
1	5	
1(1)	0,2	

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general I inhiben, por tanto, la transducción de señales mediante tirosina quinasas, tal como se ha demostrado en el ejemplo del receptor humano de EGF y, por consiguiente, son útiles para el tratamiento de procesos patofisiológicos que son producidos por una sobrefunción de tirosina quinasas. Son éstos, p. ej., tumores benignos o malignos, en especial tumores de origen epitelial y neuroepitelial, metástasis, así como la proliferación anormal de células endotélicas vasculares (neovascularización).

Los compuestos de acuerdo con la invención son útiles también para la prevención y tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmones, que van acompañadas de una producción de moco incrementada o modificada, que es producida por estimulación de tirosina quinasas tal como ocurre, p. ej., en el caso de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tales como bronquitis crónica, bronquitis obstructiva crónica, asma, bronquiectasias, rinitis o sinusitis alérgicas o no alérgicas, fibrosis quística, deficiencia de α 1-antitripsina o, en el caso de tos, enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar y vías respiratorias hiperreactivas.

Los compuestos son también apropiados para el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal y de los conductos y la vesícula biliar, que van acompañadas de una actividad alterada de las tirosina quinasas como ocurre, p. ej., en alteraciones inflamatorias crónicas tales como colecistitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y úlceras del tracto gastrointestinal, o como ocurre en enfermedades del tracto gastrointestinal que van acompañadas de una secreción incrementada tales como la enfermedad de Ménétrier, el adenoma disecante y el síndrome de pérdida de proteínas.

Además, los compuestos de la fórmula general I y sus sales fisiológicamente compatibles pueden utilizarse para el tratamiento de otras enfermedades que son causadas por una función aberrante de tirosina quinasas tales como, p. ej., hiperproliferación epidérmica (psoriasis), procesos inflamatorios, enfermedades del sistema inmunológico, hiperproliferación de células hematopoyéticas, etc.

En virtud de sus propiedades biológicas, los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser aplicados solos o en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo en la terapia de tumores, en monoterapia o en combinación con otros agentes terapéuticos antitumorales, por ejemplo en combinación con inhibidores de la topoisomerasa (p. ej., etopósidos), inhibidores de la mitosis (p. ej. vinblastina), con compuestos que interactúan con ácidos nucleicos (p. ej. cis-platino, ciclofosfamida, adriamicina), antagonistas de hormonas (p. ej., tamoxifeno), inhibidores de procesos metabólicos (p. ej. 5-FU), citoquinas (p. ej., interferones), anticuerpos, etc. Para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias estos compuestos se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos de las vías respiratorias tales como, p. ej., sustancias con acción secretolítica, broncolítica y/o inhibidora de la inflamación. Para el tratamiento de enfermedades en la región del tracto gastrointestinal estos compuestos pueden administrarse asimismo solos o en combinación con sustancias que influyen en la motilidad o en las secreciones. Estas combinaciones pueden ser administradas de manera simultánea o secuencial.

La aplicación de estos compuestos, ya sea solos o en combinación con otras sustancias activas, puede realizarse por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, por inhalación o por vía transdérmica u oral, siendo apropiadas para la inhalación, en especial, formulaciones en aerosol.

En la aplicación farmacéutica, los compuestos de acuerdo con la invención son utilizados por norma general en vertebrados de sangre caliente, en especial en seres humanos, en dosificaciones de 0,01-100 mg/kg de peso corpo-

5 ral, preferentemente 0,1-15 mg/kg. Para su administración, estos compuestos, junto con uno o varios excipientes y/o agentes diluyentes inertes, usuales, p. ej., con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol estearílico, carboximetilcelulosa o sustancias que contienen grasas tales como grasa consistente, o mezclas apropiadas de los mismos, son elaborados para dar preparaciones galénicas usuales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, disoluciones, nebulizaciones o supositorios.

Los siguientes Ejemplos deben explicar con más detalle la presente invención, sin limitarla:

Preparación de los productos de partida:

10 Ejemplo I

6-amino-4-[(3-bromofenil)amino]-7-[3-(1-metil-piperidin-4-il)propiloxi]-quinazolina

15 1,00 g de 4-[(3-bromofenil)amino]-7-[3-(1-metil-piperidin-4-il)propiloxi]-6-nitro-quinazolina se disuelve en 16 ml de agua, 35 ml de etanol y 1,3 ml de ácido acético glacial y se calienta hasta ebullición. Después se añaden, bajo agitación, 540 mg de polvo de hierro. La mezcla de reacción se calienta todavía durante aprox. 35 minutos a reflujo. Para el tratamiento, la mezcla de reacción enfriada se diluye con 15 ml de etanol, se alcaliniza con lejía de sosa 15 N, se mezcla con 20 g de Extrelut y se agita durante aprox. 20 minutos. El precipitado resultante se filtra con succión y se continúa lavando con 200 ml de etanol caliente. El filtrado se concentra, se mezcla con aprox. 30 ml de agua y se extrae 3 veces, en cada caso con 70 ml de cloruro de metileno/metanol (9:1). Los extractos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y concentran, quedando un sólido de color beige.

20 Rendimiento: 716 mg (76% del teórico)

Punto de fusión: 191-198°C

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 470, 472 [M+H]⁺

Análogamente al Ejemplo I, se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

25 Punto de fusión: 209°C

Valor R_f: 0,68 (gel de sílice, acetato de etilo)

(2) 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina

Valor R_f: 0,32 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 3:4)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 359, 361 [M+H]⁺

30 (3) 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina

Valor R_f: 0,33 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 3:4)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 373, 375 [M+H]⁺

(4) 6-amino-4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina

Valor R_f: 0,28 (gel de sílice, acetato de etilo)

35 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 335 [M+H]⁺

(5) 6-amino-4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Valor R_f: 0,54 (gel de sílice, acetato de etilo)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 335 [M+H]⁺

(6) 6-amino-4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina

40 Valor R_f: 0,20 (gel de sílice, acetato de etilo)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 349 [M+H]⁺

(7) 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[(tetrahidro-furan-2-il)metoxi]-quinazolina

Punto de fusión: 162-164°C

Valor R_f: 0,55 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 1:9)

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 387, 389 [M-H]⁻

(8) 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina

5 Valor R_f: 0,27 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 373, 375 [M-H]⁻

(9) 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[(tetrahidropiran-4-il)oxi]-quinazolina

Valor R_f: 0,41 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 387, 389 [M-H]⁻

10 Ejemplo II

4-[(3-bromofenil)amino]-7-[3-(1-metil-piperidin-4-il)propiloxi]-6-nitro-quinazolina

A una disolución a base de 1,45 g de 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propan-1-ol en 40 ml de tetrahidrofurano se añaden 360 mg de hidruro de sodio. La suspensión blanca resultante se agita durante 15 min a 65°C, se enfría y se mezcla con 1,45 g de 4-[(3-bromofenil)amino]-7-fluoro-6-nitro-quinazolina, tiñéndose bruscamente de rojo oscuro la mezcla. La mezcla de reacción se agita primero todavía durante 10 minutos a la temperatura ambiente y a continuación durante 45 minutos a 65°C. Dado que la reacción todavía no es completa, se añaden de nuevo 150 mg de hidruro de sodio y se agita durante otros 45 minutos a 65°C. El disolvente se separa por destilación en el evaporador rotatorio y el residuo pardo se mezcla agitando con 50 ml de hielo/agua. La fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. Los extractos reunidos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol/disolución concentrada de amoníaco (90:10:0,05).

Rendimiento: 1,30 g (65% del teórico)

Valor R_f: 0,28 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/disolución concentrada de amoníaco = 90:10:0,1)

25 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

Análogamente al Ejemplo II, se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-ciclopropilmetoxi-6-nitro-quinazolina (realización en dimetilformamida con terc.-butilato de potasio como base)

Punto de fusión: 211-213°C

30 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 389, 391 [M+H]⁺

(2) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-ciclobutiloxi-6-nitro-quinazolina (realización en dimetilformamida con terc.-butilato de potasio como base)

Punto de fusión: 235°C

Valor R_f: 0,65 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 3:4)

35 (3) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-ciclopentiloxi-6-nitro-quinazolina (realización en dimetilformamida con terc.-butilato de potasio como base)

Punto de fusión: 230°C

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 403, 405 [M+H]⁺

40 (4) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-7-ciclobutiloxi-6-nitro-quinazolina (realización en dimetilformamida con terc.-butilato de potasio como base)

Punto de fusión: 108-110°C

Valor R_f: 0,54 (gel de sílice, acetato de etilo)

(5) 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-7-ciclopropilmetoxi-6-nitro-quinazolina (realización en dimetilformamida con terc.-butilato de potasio como base)

Punto de fusión: 155°C

Valor R_f: 0,24 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

5 (6) 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-7-ciclopentiloxi-6-nitro-quinazolina (realización en dimetilformamida con terc.-butilato de potasio como base)

Valor R_f: 0,24 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 379 [M+H]⁺

10 (7) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-6-nitro-quinazolina (realización en dimetilformamida con terc.-butilato de potasio como base)

Valor R_f: 0,47 (gel de sílice, acetato de etilo)

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 417, 419 [M-H]⁻

(8) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[(*S*)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-6-nitro-quinazolina (realización en dimetilformamida con terc.-butilato de potasio como base)

15 Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, acetato de etilo)

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 403, 405 [M-H]⁻

(9) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[(tetrahidropiran-4-il)oxi]-6-nitro-quinazolina (realización en dimetilformamida con terc.-butilato de potasio como base)

Valor R_f: 0,41 (gel de sílice, acetato de etilo)

20 Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 417, 419 [M-H]⁻

(10) 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-7-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etoxi]-6-nitro-quinazolina Valor R_f: 0,12 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 439 [M+H]⁺

25 (11) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-{3-[(terc.-butil-dimetilsilil)oxi]-propiloxi}-6-nitro-quinazolina (realización en dimetilformamida con terc.-butilato de potasio como base)

Valor R_f: 0,87 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/disolución concentrada de amoníaco = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 507, 509 [M+H]⁺

Ejemplo III

4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-nitro-7-fluoro-quinazolina

30 A 108,8 g de 4-cloro-6-nitro-7-fluoro-quinazolina en 800 ml de cloruro de metileno se añade gota a gota, bajo enfriamiento, una disolución de 74 ml de (*R*)-1-fenil-etilamina en 100 ml de dioxano. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se separa con agitación con agua, la fase orgánica se seca y concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1).

Rendimiento: 52,9 g (35% del teórico),

35 Punto de fusión: 203°C

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 313 [M+H]⁺

Ejemplo IV

4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-7-[2-(metansulfoniloxi)-etoxi]-6-nitro-quinazolina

40 A 8,08 g de 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-7-(2-hidroxi-etoxi)-6-nitro-quinazolina y 4,53 ml de etilidisopropilamina en 90 ml de cloruro de metileno se añade gota a gota, bajo enfriamiento en un baño de hielo, una disolución a base de 1,79 ml de cloruro del ácido metanosulfónico en 10 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente una hora a la temperatura ambiente, añadiéndose posteriormente en total otros 0,4 ml de cloruro del ácido metanosulfónico y 0,5 ml de etilidisopropilamina hasta que se complete la reacción. La disolución de

reacción se mezcla agitando con hielo/agua y disolución saturada de carbonato de sodio, y la fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo oscuro a modo de resina se lleva a cristalización mediante mezclado con agitación con un poco de terc.-butilmetiléter, se filtra con succión y se seca en el desecador.

5 Rendimiento: 9,72 g (99% del teórico),

Punto de fusión: 128-134°C

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 431 [M-H]⁻

Análogamente al Ejemplo IV, se obtiene el siguiente compuesto:

(1) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(metansulfonilo)-propilo]-6-nitro-quinazolina

10 Valor R_f: 0,75 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/disolución concentrada de amoníaco = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 471, 473 [M+H]⁺

Ejemplo V

4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-7-(2-hidroxi-etoxi)-6-nitro-quinazolina

15 A 8,05 g de 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-7-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etoxi]-6-nitro-quinazolina en 120 ml de metanol se añaden 2 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas a 50°C. Para el tratamiento, la disolución de reacción se neutraliza con disolución saturada de carbonato de sodio y se concentra. El residuo de la evaporación sólido se recoge en acetato de etilo. La disolución se lava luego con agua y disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo amarillento se mezcla agitando con 20 ml de terc.-butilmetiléter, se filtra con succión y se seca en el desecador.

20 Rendimiento: 4,53 g (91% del teórico),

Punto de fusión: 192-194°C

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 353 [M-H]⁻

Ejemplo VI

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-(3-hidroxi-propilo)-6-nitro-quinazolina

25 Preparada a partir de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-[(terc.-butildimetilsilil)oxi]-propilo]-6-nitro-quinazolina mediante disociación del grupo protector sililo con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano.

Rendimiento: 94% del teórico

Valor R_f: 0,61 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/disolución concentrada de amoníaco = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 391, 393 [M-H]⁻

30 Preparación de los productos finales:

Ejemplo 1

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

35 A una disolución a base de 640 mg de ácido 4-bromo-2-butenico en 10 ml de cloruro de metileno se añaden, a temperatura ambiente, 0,67 ml de cloruro de oxalilo y una gota de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita todavía durante aprox. media hora a la temperatura ambiente, hasta que haya finalizado el desprendimiento de gas. El cloruro de ácido resultante se libera ampliamente de disolvente en vacío en el evaporador rotatorio. A continuación, el producto bruto se disuelve en 10 ml de cloruro de metileno y, bajo enfriamiento en un baño de hielo, se añade gota a gota a una mezcla a base de 1,00 g de 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina y 1,60 ml de base de Hünig en 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 1,5

40 horas en un baño de hielo y durante otras 2 horas a la temperatura ambiente. Después se añaden 2,90 ml de dietilamina, y la mezcla se agita durante 2,5 días a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra. El residuo del matraz se purifica mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol (19:1).

45 Rendimiento: 550 mg (40% del teórico)

Punto de fusión: 114°C

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 498, 500 [M+H]⁺

Análogamente al Ejemplo 1, se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

5 Valor R_f: 0,44 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 510, 512 [M-H]⁻

(2) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(4-etil-piperazin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Valor R_f: 0,44 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol/disolución concentrada de amoníaco = 9:1:0,1)

10 Espectro de masas (EI): m/z = 538, 540 [M]⁺

(3) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Punto de fusión: 160°C

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 540, 542 [M+H]⁺

15 (4) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Punto de fusión: 137°C

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 470, 472 [M+H]⁺

(5) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina

Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

20 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 512, 514 [M+H]⁺

(6) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina

Punto de fusión: 143°C

Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

(7) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina

25 Punto de fusión: 111°C

Valor R_f: 0,21 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

(8) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina

Punto de fusión: 105°C

Valor R_f: 0,23 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

30 (9) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina

Valor R_f: 0,33 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

(10) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Valor R_f: 0,37 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

35 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

(11) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina

Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

- Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 502 [M+H]⁺
 (12) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina
 Valor R_f: 0,26 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 4:1)
 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺
- 5 (13) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina
 Valor R_f: 0,31 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 4:1)
 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺
 (14) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
 Valor R_f: 0,15 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)
- 10 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺
 (15) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
 Valor R_f: 0,28 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol/disolución concentrada de amoníaco = 80:20:2)
 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 553, 555 [M+H]⁺
- 15 (16) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
 Valor R_f: 0,51 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)
 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 558, 560 [M+H]⁺
- 20 (17) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-etil-N-(2-metoxietil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
 Valor R_f: 0,33 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)
 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺
 (18) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
 Valor R_f: 0,22 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)
- 25 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 510, 512 [M+H]⁺
 (19) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2-metil-piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
 Valor R_f: 0,21 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)
 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 524, 526 [M+H]⁺
- 30 (20) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(pirrolidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
 Valor R_f: 0,10 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)
 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 496, 498 [M+H]⁺
 (21) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2-metil-pirrolidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 35 Punto de fusión: 108-110°C
 Valor R_f: 0,27 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)
 (22) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
 Valor R_f: 0,27 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 536, 538 [M+H]⁺

(23) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Valor R_f: 0,36 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

5 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 522, 524 [M+H]⁺

(24) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 9:1:0,1)

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 526, 528 [M-H]⁻

10 (25) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina

Punto de fusión: 119°C

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 512, 514 [M-H]⁻

15 (26) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(4-dietilamino-metil-piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Valor R_f: 0,20 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 593, 595 [M-H]⁻

(27) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-metil-N-ciclopropilmetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

20 Valor R_f: 0,73 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 510, 512 [M+H]⁺

(28) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-metil-N-(2-metoxipropil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina (la N-metil-N-(2-metoxipropil)-amina empleada se obtiene mediante reacción de cloruro de ácido 2-metoxi-propiónico y subsiguiente reducción con hidruro de litio y aluminio).

25 Punto de fusión: 123-125°C

Valor R_f: 0,66 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

(29) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-metil-N-(3-metoxipropil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Valor R_f: 0,66 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

30 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺

(30) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidropiran-4-il)oxi]-quinazolina

Valor R_f: 0,47 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 528, 530 [M-H]⁻

35 (31) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-metil-N-(1-metoxi-2-propil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

(La N-metil-N-(1-metoxi-2-propil)-amina empleada se obtiene mediante aminación reductora de metoxiacetona con hidrocloreuro de metilamina y triacetoxiborohidruro de sodio en presencia de acetato de sodio. La reacción se llevó a cabo en tetrahidrofurano).

40 Valor R_f: 0,38 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺.

Análogamente a los Ejemplos precedentes y otros procedimientos conocidos por la bibliografía pueden obtenerse también los siguientes compuestos:

- (1) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- (2) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 5 (3) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- (4) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(pirrolidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- (5) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 10 (6) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropilmetil-N-metilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- (7) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- (8) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- (9) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 15 (10) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- (11) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-bis(2-metoxietil)amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- (12) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 20 (13) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[bis(2-metoxietil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina
- (14) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-metil-N-(2-metoxietil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina
- 25 (15) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[(S)-N-metil-N-(1-metoxi-2-propil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina
- (16) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[(R)-N-metil-N-(1-metoxi-2-propil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina
- (17) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-metil-N-(1-metoxi-2-propil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 30 (18) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-metil-N-(2-metoxipropil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- (19) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-metil-N-(3-metoxipropil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 35 (20) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina
- (21) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropilmetil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina
- (22) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(pirrolidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina
- (23) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2-metil-pirrolidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina
- 40 (24) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina
- (25) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina
- (26) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2-metil-piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina

(27) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina

(28) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(3-metil-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina

5 (29) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(3,5-dimetil-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina

(30) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-metil-N-(2-metoxietil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)-quinazolina

(31) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-metil-N-(2-metoxietil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-(tetrahidropiran-3-il-oxi)-quinazolina

10 (32) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-metil-N-(2-metoxietil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-(tetrahidrofuran-2-il-metoxi)-quinazolina.

Ejemplo 2

Grageas con 75 mg de sustancia activa

1 núcleo de gragea contiene:

15	Sustancia activa	75,0 mg
	Fosfato de calcio	93,0 mg
	Almidón de maíz	35,5 mg
	Polivinilpirrolidona	10,0 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	15,0 mg
20	Estearato de magnesio	1,5 mg
		230,0 mg

Preparación:

25 Se mezcla la sustancia activa con fosfato de calcio, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y la mitad de la cantidad indicada de estearato de magnesio. En una máquina para la formación de comprimidos se preparan comprimidos con un diámetro de aprox. 13 mm, se trituran éstos, en una máquina apropiada, a través de un tamiz de abertura de malla 1,5 mm, y se mezclan con la cantidad restante del estearato de magnesio. Se comprime este granulado para la formación de comprimidos para obtener comprimidos con la forma deseada.

Peso del núcleo: 230 mg

Punzón: 9 mm, abombado

30 Los núcleos de gragea, así preparados, son revestidos con una película que se compone esencialmente de hidroxipropilmetilcelulosa. Las grageas revestidas acabadas son pulidas con cera de abejas.

Peso de la gragea: 245 mg.

Ejemplo 3

Comprimidos que contienen 100 mg de sustancia activa

35 Composición:

1 comprimido contiene:

	Sustancia activa	100,0 mg
	Lactosa	80,0 mg
	Almidón de maíz	34,0 mg
40	Polivinilpirrolidona	4,0 mg
	Estearato de magnesio	2,0 mg

ES 2 552 813 T3

220,0 mg

Proceso de preparación:

5 Se mezclan entre sí la sustancia activa, la lactosa y el almidón y se humedecen de manera homogénea con una disolución acuosa de la polivinilpirrolidona. Tras tamizar la masa húmeda (abertura de malla 2,0 mm) y secar a 50°C en una estufa de secado de soleras, se tamiza nuevamente (abertura de malla 1,5 mm) y se añade el agente lubricante. La mezcla lista para comprimir es elaborada para formar comprimidos.

Peso del comprimido: 220 mg

Diámetro: 10 mm, biplano, con facetas por ambas caras y muesca parcial por una cara.

10 Ejemplo 4

Comprimidos con 150 mg de sustancia activa

Composición:

1 comprimido contiene:

	Sustancia activa	150,0 mg
15	Lactosa en polvo	89,0 mg
	Almidón de maíz	40,0 mg
	Acido silícico coloidal	10,0 mg
	Polivinilpirrolidona	10,0 mg
	Estearato de magnesio	1,0 mg
20		300,0 mg

Preparación:

La sustancia activa, mezclada con la lactosa, el almidón de maíz y el ácido silícico, es humedecida con una disolución acuosa al 20% de polivinilpirrolidona, y se hace pasar a través de un tamiz con apertura de malla 1,5 mm.

25 El granulado, secado a 45°C, es triturado nuevamente a través del mismo tamiz, y se mezcla con la cantidad indicada de estearato de magnesio. De la mezcla se preparan comprimidos.

Peso del comprimido: 300 mg

Punzón: 10 mm, plano

Ejemplo 5

Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de sustancia activa

30 1 cápsula contiene:

	Sustancia activa	150,0 mg
	Almidón de maíz (seco)	aprox. 180,0 mg
	Lactosa (en polvo)	aprox. 87,0 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg
35		aprox. 420,0 mg

Preparación:

Se mezcla la sustancia activa con los coadyuvantes, se hace pasar a través de un tamiz con apertura de malla 0,75 mm y se mezcla de manera homogénea en un aparato apropiado.

ES 2 552 813 T3

La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

Contenido de la cápsula: aprox. 320 mg

Envoltura de la cápsula: cápsula de gelatina dura del tamaño 1.

Ejemplo 6

5 Supositorios con 150 mg de sustancia activa

1 supositorio contiene:

	Sustancia activa	150,0 mg
	Polietilenglicol 1500	550,0 mg
	Polietilenglicol 6000	460,0 mg
10	Monoestearato de polioxietilensorbitán	840,0 mg
		2.000,0 mg

Preparación:

Después de fundir la masa para supositorios, la sustancia activa se distribuye de manera homogénea dentro de la misma, y se vierte la masa fundida en moldes previamente enfriados.

15 Ejemplo 7

Suspensión con 50 mg de sustancia activa

100 ml de suspensión contienen:

	Sustancia activa	1,00 g
	Sal de Na de carboximetilcelulosa	0,10 g
20	Éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	0,05 g
	Éster propílico del ácido p-hidroxibenzoico	0,01 g
	Sacarosa	10,00 g
	Glicerol	5,00 g
	Disolución de sorbitol al 70%	20,00 g
25	Aroma	0,30 g
	Agua destilada	hasta 100 ml

Preparación:

30 Se calienta agua destilada a 70°C. Se disuelven en la misma, con agitación, éster metílico y éster propílico del ácido p-hidroxibenzoico, así como glicerol y sal sódica de carboximetilcelulosa. La disolución se enfría hasta temperatura ambiente y se añade la sustancia activa, y se dispersa en ella de manera homogénea con agitación. Tras añadir y disolver el azúcar, la disolución de sorbitol y el aroma, se aplica vacío a la suspensión, con agitación, para eliminar el aire.

5 ml de suspensión contienen 50 mg de sustancia activa.

Ejemplo 8

35 Ampollas que contienen 10 mg de sustancia activa

Composición:

	Sustancia activa	10,0 mg
	Acido clorhídrico 0,01 N,	c. s.
	Agua bidestilada	hasta 2,0 ml

Preparación:

Se disuelve la sustancia activa en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se ajusta la isotonicidad con sal común, se filtra en condiciones estériles y se transfiere a ampollas de 2 ml.

Ejemplo 9

5 Ampollas con 50 mg de sustancia activa

Composición:

Sustancia activa		50,0 mg
Acido clorhídrico 0,01 N, c.s.		
Agua bidestilada	hasta	10,0 ml

10 Preparación:

Se disuelve la sustancia activa en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se ajusta la isotonicidad con sal común, se filtra en condiciones estériles y se transfiere a ampollas de 10 ml.

Ejemplo 10

Cápsulas para inhalación de polvos con 5 mg de sustancia activa

15

1 cápsula contiene:

Sustancia activa	5,0 mg
Lactosa para inhalación	15,0 mg
	20,0 mg

20 Preparación:

Se mezcla la sustancia activa con lactosa para fines de inhalación. En una máquina encapsuladora se envasa la mezcla en cápsulas (peso de la cápsula vacía aprox. 50 mg).

Peso de la cápsula: 70,0 mg

Tamaño de la cápsula: 3

25 Ejemplo 11

Disolución inhalable para nebulizadores manuales con 2,5 mg de sustancia activa

1 espraí contiene:

Sustancia activa	2,500 mg
Cloruro de benzalconio	0,001 mg

30

Acido clorhídrico 1 N, c.s.

Etanol/agua (50/50) hasta 15,000 mg

Preparación:

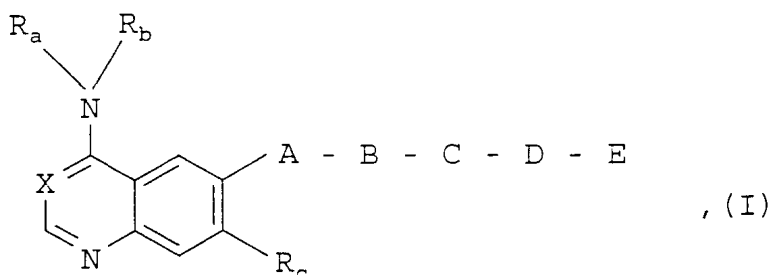
Se disuelven en etanol/agua (50/50) la sustancia activa y el cloruro de benzalconio. Con ácido clorhídrico 1 N se ajusta el valor de pH de la disolución. Se filtra la disolución resultante y se transfiere a recipientes apropiados (cartuchos) para el uso en nebulizadores manuales.

35

Contenido del recipiente: 4,5 g

REIVINDICACIONES

1.- Heterociclos bicíclicos de la fórmula general



en la que significan

- 5 R_a un átomo de hidrógeno,
 R_b un grupo 1-feniletilo o un grupo fenilo, en el que el núcleo de fenilo está sustituido con los radicales R_1 y R_2 , en donde
 R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo,
- 10 X un átomo de nitrógeno,
 A un grupo imino,
 B un grupo carbonilo,
 C un grupo 1,2-vinileno o etinileno,
 D un grupo metileno,
- 15 E un grupo dimetilamino, dietilamino, bis-(2-metoxi-etil)-amino, N-metil-N-(2-metoxi-etil)-amino, N-etil-N-(2-metoxi-etil)-amino, N-metil-N-ciclopropil-amino, N-metil-N-ciclopropilmetil-amino, N-metil-N-(1-metoxi-2-propil)-amino, N-metil-N-(2-metoxi-propil)-amino, N-metil-N-(3-metoxi-propil)-amino,
 un grupo pirrolidino, piperidino o morfolino eventualmente sustituido con uno o dos grupos metilo, y
 R_c un grupo ciclopropilmetoxi, ciclobutiloxi o ciclopentiloxi,
- 20 un grupo tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi o tetrahidrofuran-2-ilmetoxi,
 sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.
- 2.- Los siguientes compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1:
- (1) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
 (2) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
 25 (3) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
 (4) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
 (5) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
 (6) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
 30 (7) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
 (8) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
 (9) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
 (10) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
 (11) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,

- (12) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (13) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- (14) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 5 (15) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (16) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-etil-N-(2-metoxietil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (17) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 10 (18) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2-metil-piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (19) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(pirrolidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (20) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2-metil-pirrolidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 15 (21) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (22) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (23) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 20 (24) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina,
- (25) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(4-dietilamino-metil-piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 25 (26) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-metil-N-ciclopropilmetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (27) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-metil-N-(2-metoxipropil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (28) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-metil-N-(3-metoxipropil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 30 (29) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidropiran-4-il)oxi]-quinazolina,
- (30) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-metil-N-(1-metoxi-2-propil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 35 (31) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (32) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (33) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (34) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 40 (35) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-(2-ciclopropil-etoxi)-quinazolina,
- (36) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (37) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-metil-N-(2-metoxietil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclobutiloxi-quinazolina,

- (38) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[(S)-N-metil-N-(1-metoxi-2-propil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (39) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[(R)-N-metil-N-(1-metoxi-2-propil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- 5 (40) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-metil-N-(1-metoxi-2-propil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (41) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-metil-N-(2-metoxipropil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 10 (42) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-metil-N-(3-metoxipropil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (43) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (44) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N-ciclopropilmetil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- 15 (45) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(pirrolidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (46) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(2-metil-pirrolidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (47) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (48) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- 20 (49) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(2-metil-piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (50) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (51) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(3-metil-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- 25 (52) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(3,5-dimetil-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- (53) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N-metil-N-(2-metoxietil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)-quinazolina,
- (54) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N-metil-N-(2-metoxietil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-(tetrahidrofuran-4-il-oxi)-quinazolina y
- 30 (55) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N-metil-N-(2-metoxietil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-(tetrahidrofuran-2-il-metoxi)-quinazolina,

así como sus sales.

3.- Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según la reivindicación 1 ó 2 con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

35 4.- Medicamento que contiene un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 3, eventualmente junto con uno o varios soportes y/o agentes diluyentes inertes.

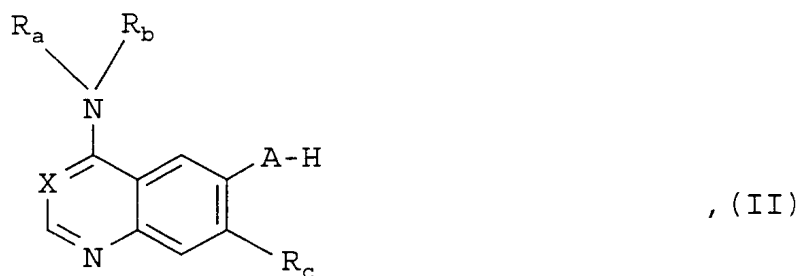
5.- Uso de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento que es adecuado para el tratamiento de tumores benignos o malignos, para la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmones, así como para el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal, de los conductos biliares y la vesícula biliar.

40

6.- Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 4, caracterizado porque, por vía no química, un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3 se incorpora en uno o varios soportes y/o agentes diluyentes inertes.

45 7.- Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula general



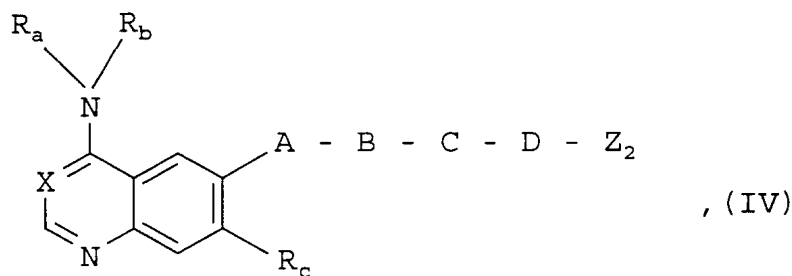
en la que

R_a a R_c, A y X están definidos como en las reivindicaciones 1 ó 2, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general Z₁ - B - C - D - E , (III) en la que

5 B a E están definidos como en las reivindicaciones 1 ó 2, y

Z₁ representa un grupo lábil, o

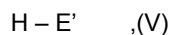
b) para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que el radical E está enlazado con el radical D a través de un átomo de nitrógeno, un compuesto de la fórmula general



10 en la que

R_a a R_c, A a D y X están definidos como en las reivindicaciones 1 ó 2, y

Z₂ representa un grupo lábil, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general



en la que

15 E' representa uno de los radicales mencionados en las reivindicaciones 1 ó 2, que está enlazado con el radical D a través de un átomo de nitrógeno, y

en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo amino, alquilamino o imino, se transforma, mediante acilación o sulfonilación, en un correspondiente compuesto acilo o sulfonilo de la fórmula general I, y/o

20 un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo amino, alquilamino o imino, se transforma, mediante alquilación o alquilación reductora, en un correspondiente compuesto alquilo de la fórmula general I, y/o

un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo carboxi o hidroxifosforilo, se transforma, mediante esterificación, en un correspondiente éster de la fórmula general I, y/o

25 un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo carboxi o éster, se transforma, mediante reacción con una amina correspondiente, en una amida correspondiente de la fórmula general I, y/o

en caso necesario, un grupo protector utilizado durante las reacciones precedentemente descritas se escinde de nuevo, y/o

en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se separa en sus estereoisómeros, y/o

30 un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se convierte en sus sales, particularmente para uso farmacéutico, en sus sales fisiológicamente compatibles.