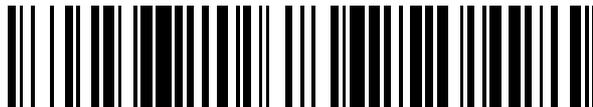


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 664**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2011 E 11760695 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2621919**

54 Título: **Derivados de fenilquinazolina**

30 Prioridad:

29.09.2010 DE 102010046837

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

28.03.2016

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**EGGENWEILER, HANS-MICHAEL;
SIRRENBURG, CHRISTIAN y
BUCHSTALLER, HANS-PETER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 564 664 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de fenilquinazolina

Antecedentes de la invención

5 La invención se basó en el objetivo de encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, especialmente aquellos que pueden usarse para la producción de fármacos.

La presente invención se refiere a compuestos en los que desempeña un papel la inhibición, regulación y/o modulación de HSP90, además a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades en las que HSP90 desempeña un papel.

10 El correcto plegamiento y conformación de proteínas en células se garantiza mediante chaperonas moleculares y es crítico para la regulación del equilibrio entre síntesis y degradación de proteínas. Las chaperonas son importantes para la regulación de muchas funciones centrales de células como por ejemplo la proliferación celular y apoptosis (Jolly y Morimoto, 2000; Smith *et al.*, 1998; Smith, 2001).

Proteínas de choque térmico (*heat shock proteins*, HSP)

15 Las células de un tejido reaccionan al estrés externo como por ejemplo calor, hipoxia, estrés oxidativo o sustancias tóxicas tales como metales pesados o alcoholes con la activación de una serie de chaperonas, que se conocen con la denominación "*heat shock proteins*" (HSP).

La activación de las HSP protege a la célula frente a lesiones que se desencadenan mediante tales factores de estrés, acelera el restablecimiento del estado fisiológico y conduce a un estado tolerante al estrés de la célula.

20 Además de este mecanismo de protección mediado por las HSP descubierto originariamente en caso de estrés externo, con el transcurso del tiempo se han descrito funciones de chaperona importantes adicionales para HSP individuales también en condiciones normales libres de estrés. Así, diferentes HSP regulan, por ejemplo, el correcto plegamiento, la función y localización intracelular o la degradación regulada de una serie de proteínas biológicamente importantes de células.

25 Las HSP forman una familia de genes con productos génicos individuales, cuya expresión celular, función y localización se diferencian en diferentes células. El nombre y la clasificación dentro de la familia tienen lugar debido a su peso molecular, por ejemplo HSP27, HSP70 y HSP90.

30 Algunas enfermedades humanas se basan en un plegamiento incorrecto de proteínas (véase la revisión, por ejemplo, de Tytell *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 1998). Por tanto, el desarrollo de terapias, que actúen sobre el mecanismo del plegamiento de proteínas dependiente de chaperona, podría ser útil en tales casos. Por ejemplo, en el caso de la enfermedad de Alzheimer, enfermedades por priones o el síndrome de Huntington, proteínas plegadas incorrectamente conducen a una agregación de proteína con evolución neurodegenerativa. Mediante un plegamiento incorrecto de proteínas también puede producirse una pérdida de la función de tipo natural, que puede tener como consecuencia una función molecular y fisiológica regulada incorrectamente.

35 A las HSP también se les atribuye una gran importancia en las enfermedades tumorales. Existen por ejemplo indicios de que la expresión de determinadas HSP está relacionada con el estadio de progresión de tumores (Martin *et al.*, 2000; Conroy *et al.*, 1996; Kawanishi *et al.*, 1999; Jameel *et al.*, 1992; Hoang *et al.*, 2000; Lebeau *et al.*, 1991).

El hecho de que HSP90 desempeñe un papel en varias rutas de señalización oncogénicas centrales en la célula y ciertas sustancias naturales con actividad inhibitoria del cáncer seleccionen como diana la HSP90, llevó al concepto de que una inhibición de la función de HSP90 tendría sentido en el tratamiento de enfermedades tumorales.

40 Un inhibidor de HSP90, 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina, se encuentra actualmente en fase de ensayo clínico.

HSP90

45 HSP90 representa aproximadamente el 1-2% de la masa proteica celular total. Se encuentra habitualmente en la célula como dímero y está asociada con un gran número de proteínas, las denominadas co-chaperonas (véase por ejemplo Pratt, 1997). HSP90 es esencial para la vitalidad de las células (Young *et al.*, 2001) y desempeña un papel clave en la respuesta al estrés celular mediante la interacción con muchas proteínas, cuyo plegamiento nativo se vio modificado por estrés externo, como por ejemplo choque térmico, para restablecer el plegamiento original o impedir

la agregación de las proteínas (Smith *et al.*, 1998).

Hay también indicios de que HSP90 es importante como amortiguador contra los efectos de mutaciones, presumiblemente mediante la corrección de un plegamiento incorrecto de proteínas provocado por la mutación (Rutherford y Lindquist, 1998).

5 Además, HSP90 también tiene importancia desde el punto de vista de la regulación. En condiciones fisiológicas la HSP90, junto con su homólogo en el retículo endoplásmico, GRP94, desempeña un papel en el mantenimiento celular para garantizar la estabilidad de la conformación y maduración de diferentes proteínas clave "cliente". Estas pueden dividirse en tres grupos: receptores para hormonas esteroideas, Ser/Thr o tirosina cinasas (por ejemplo ERBB2, RAF-1, CDK4 y LCK) y un conjunto de diferentes proteínas como por ejemplo p53 mutada o la subunidad catalítica de la telomerasa hTERT. Cada una de estas proteínas adopta un papel clave en la regulación de procesos fisiológicos y bioquímicos de células.

15 La familia de HSP90 conservada del ser humano está compuesta por cuatro genes, HSP90 α citosólica, la isoforma HSP90 β inducible (Hickey *et al.*, 1989), GRP94 en el retículo endoplásmico (Argon *et al.*, 1999) y HSP75/TRAP1 en la matriz mitocondrial (Felts *et al.*, 2000). Se asume que todos los miembros de la familia tienen un modo de funcionamiento similar, pero, según su localización en la célula, se unen a diferentes proteínas "cliente". Por ejemplo, ERBB2 es una proteína "cliente" específica de GRP94 (Argon *et al.*, 1999), mientras que se ha demostrado que el receptor de tipo 1 del factor de necrosis tumoral (TNFR1) o la proteína de retinoblastoma (Rb) son "clientes" de TRAP1 (Song *et al.*, 1995; Chen *et al.*, 1996).

20 HSP90 participa en una serie de interacciones complejas con un gran número de proteínas "cliente" y proteínas reguladoras (Smith, 2001). Aunque aún no se han aclarado los detalles moleculares precisos, experimentos y estudios bioquímicos con ayuda de cristalografía de rayos X han podido descifrar en los últimos años cada vez más detalles de la función de chaperona de HSP90 (Prodromou *et al.*, 1997; Stebbins *et al.*, 1997). Según estos, HSP90 es una chaperona molecular dependiente de ATP (Prodromou *et al.*, 1997), siendo la dimerización importante para la hidrólisis de ATP. La unión de ATP da como resultado la formación de una estructura dimérica toroidal, en la que los dos dominios N-terminales entran en un contacto íntimo entre sí y provocan un "cambio" en la conformación (Prodromou y Pearl, 2000).

Inhibidores de HSP90 conocidos

30 La primera clase de inhibidores de HSP90 que se descubrió fueron las ansamicinas de benzoquinona con los compuestos herbimicina A y geldanamicina. Originariamente se demostró con ellos la reversión del fenotipo maligno en fibroblastos, que se había inducido por transformación con el oncogén v-Src (Uehara *et al.*, 1985).

Posteriormente se mostró una fuerte actividad antitumoral *in vitro* (Schulte *et al.*, 1998) e *in vivo* en modelos de animales (Supko *et al.*, 1995).

35 La inmunoprecipitación y los estudios en matrices de afinidad mostraron entonces que el principal mecanismo de acción de la geldanamicina implica una unión a HSP90 (Whitesell *et al.*, 1994; Schulte y Neckers, 1998). Además, mediante estudios de cristalografía de rayos X se mostró que la geldanamicina compete por el sitio de unión a ATP e inhibe la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 (Prodromou *et al.*, 1997; Panaretou *et al.*, 1998). De este modo se impide la generación del complejo HSP90 multimérico, con su propiedad de actuar como chaperona para proteínas "cliente". Como consecuencia se degradan proteínas "cliente" a través de la ruta de ubiquitina-proteasoma.

40 El derivado de geldanamicina 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG) mostró una propiedad inalterada en la inhibición de HSP90, la degradación de proteínas "cliente" y la actividad antitumoral en cultivos celulares y en modelos tumorales de xenoinjerto (Schulte *et al.*, 1998; Kelland *et al.*, 1999), pero tenían una citotoxicidad hepática claramente menor que la geldanamicina (Page *et al.*, 1997). Actualmente se está sometiendo a prueba 17AAG en ensayos clínicos de fase I/II.

45 Radicol, un antibiótico macrocíclico, mostró igualmente reversión del fenotipo maligno inducido por v-Src y v-Ha-Ras de fibroblastos (Kwon *et al.*, 1992; Zhao *et al.*, 1995). Radicol degrada un gran número de proteínas de señalización como consecuencia de la inhibición de HSP90 (Schulte *et al.*, 1998). Estudios de cristalografía de rayos X mostraron que radicol también se une a los dominios N-terminales de HSP90 e inhibe la actividad ATPasa intrínseca (Roe *et al.*, 1998).

50 Los antibióticos de tipo cumarina se unen de manera conocida al sitio de unión a ATP del homólogo de HSP90, ADN girasa, en bacterias. La cumarina, novobiocina, se une al extremo carboxilo-terminal de HSP90, es decir a otro sitio en HSP90 que las ansamicinas de benzoquinona y radicol, que se unen al extremo N-terminal de HSP90 (Marcu *et al.*, 2000b).

La inhibición de HSP90 mediante novobiocina da como resultado la degradación de un gran número de proteínas de señalización dependientes de HSP90 (Marcu *et al.*, 2000a).

Con PU3, un inhibidor de HSP90 derivado de purinas, pudo mostrarse la degradación de proteínas de señalización, por ejemplo ERBB2. PU3 provoca la detención del ciclo celular y diferenciación en líneas celulares de cáncer de mama (Chiosis *et al.*, 2001).

HSP90 como diana terapéutica

Mediante la participación de HSP90 en la regulación de un gran número de rutas de señalización, que tienen una importancia decisiva en el fenotipo de un tumor, y el descubrimiento de que determinadas sustancias naturales ejercen su efecto biológico mediante la inhibición de la actividad de HSP90, actualmente se está sometiendo a prueba HSP90 como nueva diana para el desarrollo de un agente terapéutico antitumoral (Neckers *et al.*, 1999).

El mecanismo principal del modo de funcionamiento de la geldanamicina, 17AAG, y radicicol incluye la inhibición de la unión de ATP al sitio de unión a ATP en el extremo N-terminal de la proteína y la inhibición resultante de esto de la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 (véase por ejemplo Prodromou *et al.*, 1997; Stebbins *et al.*, 1997; Panaretou *et al.*, 1998). La inhibición de la actividad ATPasa de HSP90 impide el reclutamiento de co-chaperonas y favorece la unión de un heterocomplejo de HSP90, que suministra proteínas "cliente" a través de la ruta de ubiquitina-proteasoma para la degradación (véase, por ejemplo Neckers *et al.*, 1999; Kelland *et al.*, 1999). El tratamiento de células tumorales con inhibidores de HSP90 conduce a una degradación selectiva de proteínas importantes con una importancia fundamental para procesos tales como proliferación celular, regulación del ciclo celular y apoptosis. Estos procesos están a menudo desregulados en tumores (véase por ejemplo Hostein *et al.*, 2001).

Un fundamento atractivo para el desarrollo de un inhibidor de HSP90 es que mediante la degradación simultánea de varias proteínas, que están relacionadas con el fenotipo transformado, puede conseguirse una fuerte acción terapéutica antitumoral.

Más detalladamente la presente invención se refiere a compuestos, que inhiben, regulan y/o modulan la HSP90, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a procedimientos para su uso para el tratamiento de enfermedades inducidas por HSP90, tales como enfermedades tumorales, enfermedades virales como por ejemplo hepatitis B (Waxman, 2002); la inmunosupresión en el caso de trasplantes (Bijlmakers, 2000 y Yorgin, 2000); enfermedades inducidas por inflamación (Bucci, 2000) tales como artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis e enfermedad inflamatoria del intestino; fibrosis quística (Fuller, 2000); enfermedades relacionadas con la angiogénesis (Hur, 2002 y Kurebayashi, 2001) como por ejemplo retinopatía diabética, hemangioma, endometriosis y angiogénesis tumoral; enfermedades infecciosas; enfermedades autoinmunitarias; isquemia; fomento de la regeneración de nervios (Rosen *et al.*, documento WO 02/09696; Degranco *et al.*, documento WO 99/51223; Gold, documento US 6.210.974 B1); enfermedades fibrogenéticas, como por ejemplo esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar (Strehlow, documento WO 02/02123).

La invención se refiere también al uso de los compuestos según la invención para proteger células normales frente a toxicidad provocada por quimioterapia, así como al uso en enfermedades en las que el plegamiento incorrecto o agregación de proteínas es un factor causal principal, como por ejemplo encefalopatía esponjiforme ovina, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Huntington o Alzheimer (Sittler, Hum. Mol. Genet., 10, 1307, 2001; Tratzelt *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci., 92, 2944, 1995; Winklhofer *et al.*, J. Biol. Chem., 276, 45160, 2001).

En el documento WO 01/72779 se describen compuestos de purina, así como su uso para el tratamiento de enfermedades inducidas por GRP94 (homólogo o parólogo de HSP90), tales como enfermedades tumorales en las que el tejido canceroso comprende un sarcoma o carcinoma, seleccionado del grupo compuesto por fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomasarcoma, rhabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, adenocarcinomas quísticos, carcinoma de médula ósea, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de las vías biliares, carcinoma coriónico, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor de testículos, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de las cadenas pesadas.

En el documento WO 01/72779 se da a conocer además el uso de los compuestos mencionados en el mismo para

el tratamiento de enfermedades virales, seleccionándose el patógeno viral del grupo compuesto por hepatitis tipo A, hepatitis tipo B, hepatitis tipo C, influenza, varicela, adenovirus, herpes simple tipo I (VHS-I), herpes simple tipo II (VHS-II), peste bovina, rinovirus, ecovirus, rotavirus, virus respiratorio sincitial (VRS), papilomavirus, papovavirus, citomegalovirus, virus equino, arbovirus, hantavirus, virus Coxsackie, virus de las paperas, virus del sarampión, virus de la rubeola, virus de la poliomielitis, virus de la inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-I) y virus de la inmunodeficiencia humana tipo II (VIH-II).

En el documento WO 01/72779 se describe además el uso de los compuestos mencionados en el mismo para la modulación de GRP94, provocando la actividad de GRP94 biológica modulada una reacción inmunitaria en un individuo, transporte de proteínas desde el retículo endoplásmico, recuperación de un estrés hipóxico/anóxico, recuperación de desnutrición, recuperación de un estrés térmico, o combinaciones de los mismos, y/o siendo la alteración un tipo de cáncer, una enfermedad infecciosa, una alteración asociada con un transporte de proteínas alterado desde el retículo endoplásmico, una alteración asociada con isquemia/reperfusión, o combinaciones de los mismos, siendo la alteración asociada con isquemia/reperfusión una consecuencia de parada cardíaca, asistolia y arritmias ventriculares retardadas, operación de corazón, operación de derivación cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula ósea, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular tromboembólico, accidente cerebrovascular hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonía, hipoglucemia, estado epiléptico, un ataque epiléptico, ansiedad, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o estrés del recién nacido.

En el documento WO 01/72779 se describe finalmente el uso de una cantidad eficaz de un modulador de proteína GRP94 para la producción de un medicamento, para modificar una reacción celular posterior a un estado isquémico en un sitio de tejido en un individuo, mediante el tratamiento de las células en el sitio de tejido con el modulador de proteína GRP94, para que la actividad de GRP94 en células se potencie de tal manera que se modifique una reacción celular posterior a un estado isquémico, siendo el estado isquémico posterior preferiblemente la consecuencia de parada cardíaca, asistolia y arritmias ventriculares retardadas, operación de corazón, operación de derivación cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula ósea, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular tromboembólico, accidente cerebrovascular hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonía, hipoglucemia, estado epiléptico, un ataque epiléptico, ansiedad, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o estrés del recién nacido, o siendo el sitio de tejido el tejido de donante para un trasplante.

A. Kamal *et al.* describen en Trends in Molecular Medicine, vol. 10, n.º 6, junio de 2004, aplicaciones terapéuticas y de diagnóstico de la activación de HSP90, entre otros para tratar enfermedades del sistema nervioso central y de enfermedades cardiovasculares.

Por tanto es deseable la identificación de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente HSP90, y constituye un objetivo de la presente invención.

Se encontró que los compuestos según la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena tolerancia.

En particular presentan propiedades inhibitoras de HSP90.

El objeto de la presente invención son por ello compuestos según la invención como fármacos y/o principios activos de fármacos en el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas y el uso de compuestos según la invención para la producción de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas que comprende la administración de uno o más compuestos según la invención a un paciente que necesita una administración de este tipo.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, especialmente seres humanos; animales roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganado vacuno, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son de interés para los ensayos experimentales, poniendo a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

Estado de la técnica

Otros derivados de quinazolina se describen como inhibidores de HSP90 en el documento EP 2 164 833 y en el documento WO 2010/066324.

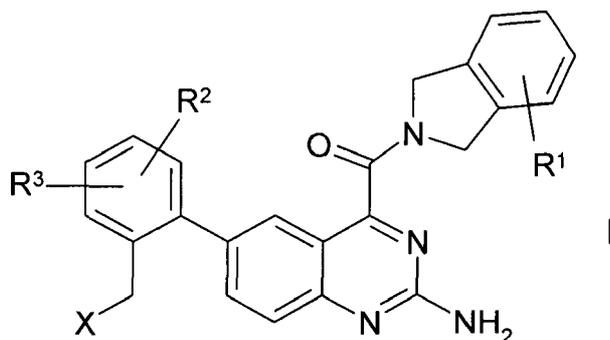
En el documento WO 00/53169 se describe la inhibición de HSP90 con cumarina o un derivado de cumarina.

En el documento WO 03/041643 A2 se dan a conocer derivados de zearalanol que inhiben HSP90.

Por los documentos WO 06/010595 y WO 02/083648 se conocen derivados de indazol que inhiben HSP90.

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos individuales según la reivindicación 1 comprendidos por la fórmula I



5

en la que

R¹ significa H, Hal o A'',

R², R³ significan en cada caso independientemente entre sí H, Hal, OH u OA,

R² y R³ significan conjuntamente también OCH₂O,

10 X significa OR⁴, O(CO)R⁴, O(CO)OR⁴, O(CO)NR⁴R⁵, ONR⁴R⁵, OP(=O)(OH)₂, OP(=O)(OA'')₂, NR⁴OR⁵, NR⁴R⁵, NR⁴(CO)R⁵, NR⁴(CO)NR⁵ o NR⁴(CO)OR⁵,

R⁴, R⁵, R⁶ significan en cada caso independientemente entre sí H, A, Y-Het o Y-Ar,

R⁴ y R⁵ o

15 R⁵ y R⁶ también significan, junto con el heteroátomo al que están unidos, un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático, no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, NHCOA, NA'COA, CONH₂, CONHA, CONAA', OC(=O)(CH₂)_nNH₂ y/o =O (oxígeno carbonílico), que puede contener de 1 a 3 átomos de N, O y/o S adicionales, y en los que un átomo de N también puede estar oxidado,

20 Ar significa fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con A, Hal, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nCN, SA, SOA, SO₂A, NO₂, C≡CH, (CH₂)_nCOOH, CHO, (CH₂)_nCOOA, CONH₂, CONHA, CONAA', NHCOA, CH(OH)A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNAA', (CH₂)_nNHSO₂A, SO₂NH(CH₂)_nNH₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', CONH(CH₂)_nCOOA, CONH(CH₂)_nCOOH, NHCO(CH₂)_nCOOA, NHCO(CH₂)_nCOOH, CONH(CH₂)_nNH₂, CONH(CH₂)_nNHA, CONH(CH₂)_nNAA', CONH(CH₂)_nCN y/o (CH₂)_nCH(NH₂)COOH,

25 Het significa un heterociclo con uno o dos núcleos, saturado, insaturado o aromático con de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que no está sustituido o puede estar mono-, di- o trisustituido con A, OA, OH, fenilo, SH, S(O)_mA, Hal, NO₂, CN, COA, COOA, COObencilo, CONH₂, CONHA, CONAA', SO₂NH₂, NH₂, NHA, NAA', NHCOA, NHSO₂A y/o =O (oxígeno carbonílico),

30 A, A' significan en cada caso independientemente entre sí alquilo no ramificado o ramificado con 1-16 átomos de C, en el que 1-6 grupos CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NH, NMe, NEt, NZ, S, SO, SO₂, NHCO, CONH, NHCOO, NA'COO, NHSO₂, SO₂NH y/o grupos CH pueden estar sustituidos por N y/o también 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl, OH, OZ, NH₂, SH y/o SZ,

o alquilo cíclico con 3-8 átomos de C,

A'' significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,

Y significa alquileo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-3 grupos CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NH, NMe, NEt, S, SO, SO₂ y/o grupos CH pueden estar sustituidos por N y/o también 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl, OH y/o NH₂,

5 W, W' significan alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-3 grupos CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NH, NMe, NEt, S, SO, SO₂ y/o grupos CH pueden estar sustituidos por N y/o también 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por Ar, Het, F, Cl, OH y/o NH₂,

o alquilo cíclico con 3-8 átomos de C,

Z significa -COW, -COOW, -CONWW', -SOW o -SO₂W,

Hal significa F, Cl, Br o I,

10 m significa 0, 1 ó 2,

n significa 0, 1, 2, 3 ó 4,

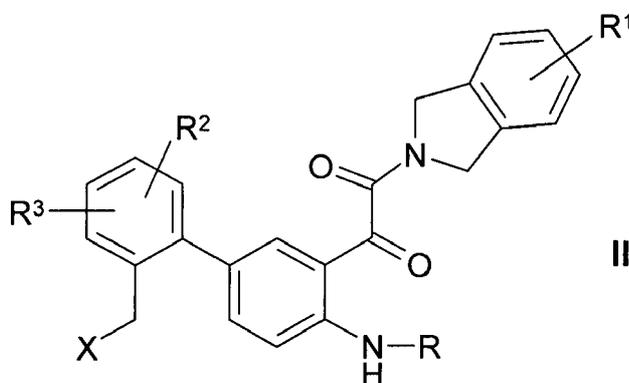
así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

15 El objeto de la solicitud se refiere a la definición de las reivindicaciones; toda divulgación que vaya más allá del alcance de las reivindicaciones sirve sólo para fines de información.

Son objeto de la invención los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales así como un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, caracterizado porque

a)

20 se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que

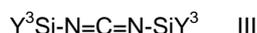
R¹, R², R³ y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

R significa un grupo protector de amino,

25 y

A'' tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de fórmula III



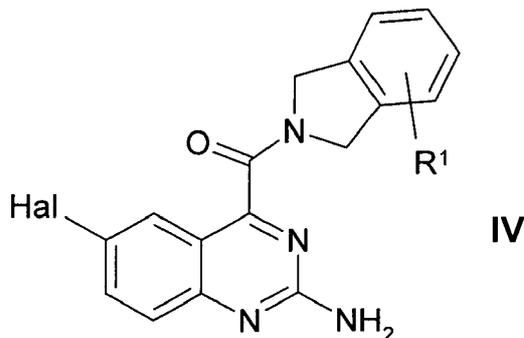
en la que

Y significa alquilo con 1-4 átomos de C,

o

b)

se hace reaccionar un compuesto de fórmula IV

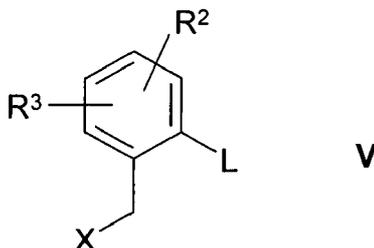


5

en la que R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

y Hal significa bromo o yodo,

con un compuesto de fórmula V



10

en la que X, R² y R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y L significa un resto ácido borónico o éster de ácido borónico,

y/o se convierte una base o un ácido de fórmula I en una de sus sales.

Por compuestos de fórmula I se entienden también los hidratos y solvatos de estos compuestos, además derivados farmacéuticamente útiles.

15 Son objeto de la invención también los estereoisómeros (isómeros E, Z) así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden fijaciones de moléculas de disolvente inertes a los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Solvatos son por ejemplo mono- o dihidratos o alcoholatos.

Naturalmente, por compuestos de fórmula I se entienden también los solvatos de las sales.

20 Por derivados farmacéuticamente útiles se entienden por ejemplo las sales de los compuestos según la invención.

La expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano, que busca o pretende, por ejemplo, un investigador o médico.

25 Además la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente, que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

tratamiento curativo mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un

estado patológico, de una afección, de una alteración o de efectos secundarios o también la disminución en la progresión de una enfermedad, de una afección o de una alteración.

La denominación "cantidad terapéuticamente eficaz" comprende también las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

- 5 También son objeto de la invención mezclas de los compuestos según la invención, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. A este respecto se trata de manera especialmente preferible de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

Para todos los restos que aparecen varias veces es aplicable que sus significados son independientes entre sí.

- 10 Anteriormente y a continuación, los restos o parámetros R^1 , R^2 , R^3 y X tienen los significados indicados en la fórmula I, siempre que no se indique expresamente lo contrario.

Carbamoilo significa aminocarbonilo.

BOC o Boc significa terc-butiloxicarbonilo.

- 15 A o A' significa preferiblemente alquilo, no está ramificado (es lineal) o está ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16 átomos de C. A o A' significa de manera especialmente preferible metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo.

- 20 A o A' significa de manera muy especialmente preferible alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

- 25 A, A' también significan en cada caso independientemente entre sí alquilo no ramificado o ramificado con 1-16 átomos de C, en el que 1-6 grupos CH_2 no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NH, NMe, NEt, NHCO, CONH, NHCOO, $\text{NA}'\text{COO}$ y/o grupos CH pueden estar sustituidos por N y/o también 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl, OH y/o NH_2 , tal como, por ejemplo, 2-metoxietilo o 3-metilamino-propilo. A o A' significa también alquilo cíclico (cicloalquilo). Cicloalquilo o alquilo cíclico significa preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

A'' significa preferiblemente alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

R^4 , R^5 , R^6 significan preferiblemente, en cada caso independientemente entre sí, H o A.

- 30 R^4 y R^5 o R^5 y R^6 también significan, junto con el heteroátomo al que están unidos, un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático, no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOA}$, NHCOA , $\text{NA}'\text{COA}$, CONH_2 , CONHA , CONAA' , $\text{OC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ y/o $=\text{O}$ (oxígeno carbonílico), que pueden contener de 1 a 3 átomos de N, O y/o S adicionales, y en el que un átomo de N también puede estar oxidado.

- 35 El heterociclo se selecciona preferiblemente del grupo de piperidina, pirrolidina, piperazina, [1,2]oxazinanano, [1,2,5]oxadiazinanano, [1,3]oxazinanano, hexahidropirimidinilo, morfolinilo, imidazolidina, oxazolidina, dihidroindol, isoindolina, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinoxalina.

- 40 X significa preferiblemente OR^4 , $\text{O}(\text{CO})\text{R}^4$, $\text{O}(\text{CO})\text{OR}^4$, $\text{O}(\text{CO})\text{NR}^4\text{R}^5$, ONR^4R^5 , $\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{OP}(=\text{O})(\text{OA}'')_2$, NR^4OR^5 , NR^4R^5 , $\text{NR}^4(\text{CO})\text{R}^5$, $\text{NR}^4(\text{CO})\text{NR}^5$, $\text{NR}^4(\text{CO})\text{OR}^5$, 1-A-piperazin-4-il-COO, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, [1,2]oxazinan-2-ilo, [1,2,5]oxadiazinan-2-ilo, [1,3]oxazinan-3-ilo, hexahidropirimidinilo o morfolinilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOA}$, NHCOA , $\text{NA}'\text{COA}$, CONH_2 , CONHA , CONAA' y/o $=\text{O}$.

Y significa preferiblemente metileno, etileno o propileno.

- 45 W, W' significan preferiblemente, en cada caso independientemente entre sí, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Z significa preferiblemente acetilo, propionilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, SOCH_3 o SO_2CH_3 .

Ar significa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetil-fenilo, o-, m- o p-carboximetoxi-fenilo, más preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar significa de manera especialmente preferible fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con A, Hal y/u OA.

Het significa, a pesar de sustituciones adicionales, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]-oxazinilo, más preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los restos heterocíclicos también pueden estar parcial o completamente hidrogenados.

Por tanto, Het también puede significar por ejemplo 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferiblemente 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, isoindolinilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, más preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

Het significa preferiblemente piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzo[1,4]dioxano, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, bencimidazolilo, indazolilo, indolilo, 1,3-dihidro-isoindolilo, benzofuranilo, dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, piperazinilo, pirazinilo, piridazinilo, morfolinilo, azepanilo, azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con A, OA, OH, Hal, CN y/o =O (oxígeno carbonílico).

n significa preferiblemente 0, 1 ó 2.

Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o varios centros quirales y por tanto estar presentes en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

Los compuestos según la invención y también las sustancias de partida para su producción se obtienen por lo demás según métodos en sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en textos convencionales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), concretamente en condiciones de reacción, que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. A este respecto, pueden usarse también variantes en sí conocidas que no se mencionan más detalladamente en el

presente documento.

Las sustancias de partida, si se desea, también pueden formarse *in situ*, de modo que no se aíslan a partir de la mezcla de reacción, sino que se hacen reaccionar adicionalmente de manera inmediata para dar los compuestos según la invención.

- 5 Los compuestos de partida son por regla general conocidos. En caso de que sean nuevos, podrán producirse sin embargo según métodos en sí conocidos.

Pueden obtenerse preferiblemente compuestos de fórmula I, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III.

- 10 En los compuestos de fórmula II, R significa un grupo protector de amino, preferiblemente terc-butiloxicarbonilo (BOC).

En las 1,3-bis(trialquilsilil)carbodiimidias de fórmula III, alquilo significa preferiblemente alquilo C1, C2, C3 o C4, tal como, por ejemplo, N,N'-bis(trimetilsilil)-carbodiimida.

- 15 Como disolventes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.
- 20

La reacción tiene lugar en un disolvente adecuado, preferiblemente THF o acetonitrilo, y a temperaturas de entre 10 y 50°C.

- 25 El tiempo de reacción se sitúa según las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente 0° y 150°, normalmente entre 15° y 120°, de manera especialmente preferible entre 20° y 60°C.

- 30 La expresión "grupo protector de amino" es en general conocida y se refiere a grupos, que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que pueden eliminarse fácilmente, después de que se haya realizado la reacción química deseada en otras partes de la molécula. Para este tipo de grupos son típicos en particular grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Como los grupos protectores de amino se eliminan tras la reacción (o serie de reacciones) deseada, su tipo y tamaño por lo demás no es crítico; sin embargo se prefieren aquellos con 1-20, en particular 1-8 átomos de C. La expresión "grupo acilo" deberá entenderse en relación con el presente procedimiento en el sentido más amplio. Abarca grupos acilo derivados de ácidos sulfónicos o ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos así como en particular grupos alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y sobre todo aralcoxicarbonilo. Ejemplos de este tipo de grupos acilo son alcanóilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanóilo como fenilacetilo; aroílo como benzoílo o toluílo; ariloxialcanoílo como POA; alcoxicarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (terc-butiloxicarbonilo), 2-yodoetoxicarbonilo; aralquilocarbonilo como CBZ ("carbobenzoxilo"), 4-metoxibenciloxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo como Mtr. Grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.
- 35
- 40

- 45 La liberación de los compuestos de fórmula I a partir de sus derivados funcionales se consigue, según el grupo protector utilizado, por ejemplo con ácidos fuertes, convenientemente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como ácido benceno o p-toluenosulfónico. La presencia de un disolvente inerte adicional es posible, pero no siempre necesaria. Como disolventes inertes son adecuados preferiblemente los orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, además también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Además se tienen en cuenta mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. TFA se utiliza preferiblemente en exceso sin adición de un disolvente adicional, ácido perclórico en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la proporción 9:1. Las temperaturas de reacción para la separación se encuentran convenientemente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, preferiblemente se trabaja entre 15 y 30° (temperatura ambiente).
- 50

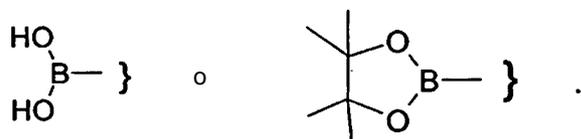
Los grupos BOC, OBut, y Mtr pueden separarse por ejemplo preferiblemente con TFA en diclorometano o con HCl

de aproximadamente 3 a 5 N en dioxano a 15-30°, el grupo FMOC con una disolución a de aproximadamente el 5 al 50% de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

5 Grupos protectores que pueden eliminarse de manera hidrogenolítica (por ejemplo CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino a partir de su derivado de oxadiazol) pueden separarse por ejemplo mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble como paladio, convenientemente sobre un vehículo como carbono). Como disolventes son adecuados, a este respecto, los indicados anteriormente, en particular por ejemplo alcoholes como metanol o etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se realiza por regla general a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se consigue, por ejemplo, con Pd/C a del 5 al 10% en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) con Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Además pueden obtenerse preferiblemente compuestos de fórmula I, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V. La reacción tiene lugar en condiciones conocidas para el experto para una reacción de Suzuki.

15 Los compuestos de partida de fórmulas IV y V son por regla general conocidos. En caso de que sean nuevos, podrán producirse sin embargo según métodos en sí conocidos. En los compuestos de fórmula V, L significa preferiblemente



20 La reacción tiene lugar en las condiciones convencionales de un acoplamiento de Suzuki. El tiempo de reacción se sitúa según las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100°, en particular entre aproximadamente 60° y aproximadamente 90°.

25 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahydrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere especialmente etanol, tolueno, dimetoxietano y/o agua.

30 Además es posible convertir un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I, reduciendo por ejemplo grupos nitro, por ejemplo mediante hidrogenación en níquel Raney o Pd/carbono en un disolvente inerte tal como metanol o etanol, para dar grupos amino y/o

convirtiendo un grupo éster en un grupo carboxilo o

35 esterificando grupos carboxilo mediante reacción con alcoholes y/o

transformando grupos carboxilo o cloruros de ácido mediante reacción con una amina en una amida de ácido.

Pueden saponificarse ésteres, por ejemplo, con ácido acético o con NaOH o KOH en agua, agua-THF o agua-dioxano a temperaturas de entre 0 y 100°.

40 Además pueden acilarse grupos hidroxilo y/o amino libres de la manera habitual con un cloruro o anhídrido de ácido o alquilarse con un halogenuro de alquilo no sustituido o sustituido, convenientemente en un disolvente inerte tal como diclorometano o THF y/o en presencia de una base tal como trietilamina o piridina a temperaturas de entre -60 y +30°.

45 Las separaciones de éter se producen según métodos conocidos para el experto. La reacción tiene lugar en un disolvente adecuado, como se indicó anteriormente, preferiblemente mediante la adición de tribromuro de boro. La reacción tiene lugar de manera especialmente preferible en diclorometano a una temperatura de reacción de entre aproximadamente -30° y 50°, normalmente de entre -20° y 20°, en particular de entre aproximadamente -15° y

aproximadamente 0°.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos según la invención mencionados pueden utilizarse en su forma definitiva distinta a la de sal. Por otro lado la presente invención comprende también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas, que pueden derivarse de diferentes ácidos y bases orgánicas e inorgánicas según las maneras de proceder conocidas en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente inocuas de los compuestos según la invención se producen en su mayor parte de manera convencional. Siempre que el compuesto según la invención contenga un grupo ácido carboxílico, puede formarse una de sus sales adecuadas porque se hace reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 también se encuentran entre ellos. Con determinados compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden formarse sales de adición de ácido porque se tratan estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo halogenuros de hidrógeno como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como sulfato, nitrato o fosfato y similares así como sulfonatos de alquilo y monoarilo como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De manera correspondiente se encuentran entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I según la reivindicación I las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación.

Además, se encuentran entre las sales básicas de los compuestos según la invención sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación. Entre las sales mencionadas anteriormente se prefieren amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos según la invención, que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente inocuas, se encuentran las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitlohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con contenido en nitrógeno, con agentes tales como halogenuros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; halogenuros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con sales de este tipo pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite.

Entre las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren se encuentran acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos según la invención se producen poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, obteniéndose la sal de manera habitual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera habitual. Las formas de bases libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas de sal en cuanto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de bases libres.

Como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente inocuas de los compuestos según la invención se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

5 Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, obteniéndose la sal de manera habitual. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de manera habitual. Las formas de ácidos libres se distinguen en cierto sentido de sus formas de sal correspondientes en cuanto a determinadas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente inocuas de este tipo, entonces la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sal múltiples típicas se encuentran, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación.

15 En cuanto a lo indicado anteriormente se observa que por la expresión "sal farmacéuticamente inocua" en el presente contexto se entenderá un principio activo que contiene un compuesto según la invención en forma de una de sus sales, particularmente cuando esta forma de sal le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo que se utilizó con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente inocua del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influir positivamente en la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Los compuestos según la invención, debido a su estructura molecular, pueden ser quirales y de manera correspondiente pueden aparecer en diferentes formas enantioméricas. Por tanto, pueden estar presentes en forma racémica o en forma ópticamente activa.

Puesto que puede distinguirse la eficacia farmacéutica de los racematos o de los estereoisómeros de los compuestos según la invención, puede ser deseable utilizar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o bien ya los productos intermedios pueden dividirse en compuestos enantioméricos, con medidas químicas o físicas conocidas para el experto, o ya utilizarse como tales en la síntesis.

30 En el caso de aminas racémicas a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de separación ópticamente activo, se forman diastereómeros. Como agentes de separación son adecuados, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-protegidos de manera adecuada (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina) o los diferentes ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa una separación de enantiómeros por cromatografía con ayuda de un agente de separación ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato derivatizados de manera quiral fijados sobre gel de sílice). Como eluyente son adecuados para ello mezclas de disolventes acuosas o alcohólicas como por ejemplo hexano/isopropanol/acetonitrilo por ejemplo en la proporción 82:15:3.

40 Es objeto de la invención además el uso de los compuestos y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la producción de un fármaco (preparación farmacéutica), en particular de manera no química. A este respecto, pueden aplicarse junto con al menos un vehículo o excipiente sólido, líquido y/o semilíquido y dado el caso en combinación con uno o varios principios activos adicionales en una forma farmacéutica adecuada.

45 Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Una unidad de este tipo puede contener por ejemplo de 0,1 mg a 3 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera especialmente preferible de 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, según el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además tales formulaciones farmacéuticas pueden producirse con un procedimiento conocido en general en el sector farmacéutico.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de este tipo pueden producirse con todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, juntando por ejemplo el principio activo con el o los vehículos o excipientes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden administrarse como unidades separadas como, por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De esta manera, puede combinarse, por ejemplo, en la administración oral en forma de comprimido o cápsula el componente de principio activo con un vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente inocuo como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua y similares. Se producen polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado de manera similar como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y llenando con ella cubiertas de gelatina moldeadas. Pueden añadirse agentes de deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Asimismo puede añadirse un adyuvante de disolución o un solubilizante como, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta de la cápsula.

Además, en caso deseado o necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y adyuvantes de disolución adecuados así como colorantes a la mezcla. Entre los aglutinantes adecuados se encuentran almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, goma natural y sintética, como por ejemplo goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación se encuentran oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Entre los adyuvantes de disolución se encuentran, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla en polvo, granulándola o comprimiéndola en seco, añadiendo un lubricante y un adyuvante de disolución y comprimiendo todo para dar comprimidos. Se produce una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación la mezcla en polvo puede hacerse pasar por una máquina de preparación de comprimidos, formándose grumos de forma no homogénea que se rompen en granulados. Los granulados pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para evitar que se peguen a los moldes de vertido de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime entonces para dar comprimidos. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un vehículo inerte de flujo libre y a continuación comprimirse directamente para dar comprimidos sin realizar las etapas de granulación o compresión en seco. Puede haber una capa de protección transparente o no transparente compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes para poder diferenciar entre las diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales, como por ejemplo una disolución, jarabes y elixires, pueden producirse en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden producirse disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se obtienen utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulgentes, como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados y éter de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo esencia de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden incorporarse dado el caso en microcápsulas. La formulación también puede producirse de modo que se alargue o retarde la liberación, como por ejemplo mediante recubrimiento o inserción de material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos según la invención así como las sales y solvatos de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamelares pequeñas, vesículas

unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

5 Los compuestos según la invención así como las sales y solvatos de los mismos también pueden suministrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de productos farmacéuticos específicos. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con restos palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un producto farmacéutico, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(epsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto más prolongado, estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el principio activo puede suministrarse desde el parche por medio de iontoforesis, como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

20 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópica. En caso de formulación para dar un ungüento, el principio activo puede utilizarse con una base de crema o bien de parafina o bien miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en el ojo pertenecen las gotas oftálmicas, estando el principio activo disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las que la sustancia portadora es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira el rapé, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un recipiente con el polvo, que se sujeta muy cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora comprenden disoluciones de principio activo en agua o aceite.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración mediante inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas, que pueden generarse por medio de diferentes tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.

40 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral pertenecen las disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación pasa a ser isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis individual o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesario añadir el líquido portador estéril, por ejemplo agua con fines de inyección, directamente antes de su uso. Las disoluciones inyectables y las suspensiones producidas según la receta pueden producirse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

50 Se entiende que las formulaciones además de los componentes mencionados en particular anteriormente pueden contener otros agentes habituales en el sector con respecto al tipo respectivo de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del ser humano o animal, el estado patológico exacto, que requiere el tratamiento, así como de su grado de gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en última instancia la determina el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo una cantidad eficaz de un compuesto según la invención para el tratamiento se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera especialmente típica en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para un mamífero adulto de 70 kg de peso la cantidad real por día se encontraría habitualmente entre 70 y 700 mg, pudiendo administrarse esta cantidad como dosis individual por día o de manera más habitual en una serie de dosis parciales (como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de la misma puede determinarse como porcentaje de la cantidad eficaz del compuesto según la invención en sí misma. Puede suponerse que dosificaciones similares son adecuadas para el tratamiento de los demás estados patológicos mencionados anteriormente.

Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo de producto farmacéutico adicional.

Como principios activos de fármaco adicionales se prefieren agentes quimioterápicos, en particular aquellos que inhiben la angiogénesis y de ese modo inhiben el crecimiento y la propagación de células tumorales; a este respecto se prefieren inhibidores de receptores de VEGF, que contienen robozimas y antisentido, que se dirigen hacia receptores de VEGF, así como angiostatina y endostatina.

Ejemplos de agentes antineoplásicos, que pueden usarse en combinación con los compuestos según la invención, contienen en general agentes alquilantes, antimetabolitos; epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona o complejos de coordinación de platino.

Los agentes antineoplásicos se seleccionan preferiblemente de las siguientes clases:

antraciclinas, sustancias farmacológicas de la vinca, mitomicinas, bleomicinas, nucleósidos citotóxicos, epotilonas, discodermolidas, pteridinas, diinenos y podofilotoxinas.

En las clases mencionadas se prefieren especialmente, por ejemplo, carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, diclorometotrexato, mitomicina C, porfiromicina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, gemcitabina, citosinarabinósido, podofilotoxina o derivados de podofilotoxina, como por ejemplo etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido, melfalán, vinblastina, vincristina, leurosina, vindesina, leurosina y paclitaxel. Otros agentes antineoplásicos preferidos se seleccionan del grupo estramustina, carboplatino, ciclofosfamida, bleomicina, gemcitabina, ifosamida, melfalán, hexametilmelamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, camptotecina, CPT-11, topotecán, arabinosil-citosina, bicalutamida, flutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoindol, interferonas e interleucinas.

Es objeto de la invención también un conjunto (kit), compuesto por envases separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional.

El conjunto contiene recipientes adecuados, tales como cajas o cartones, frascos individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede contener por ejemplo ampollas separadas, en las que en cada caso hay una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional disuelta o en forma liofilizada.

Uso

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en particular para el ser humano, en el tratamiento de enfermedades en las que HSP90 desempeña un papel.

La presente invención comprende el uso de los compuestos según la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento de enfermedades tumorales, como por ejemplo fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de

ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, adenocarcinomas quísticos, carcinoma de médula ósea, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de las vías biliares, carcinoma coriónico, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor de testículos, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, asma, septicemia, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino; fibrosis quística; enfermedades relacionadas con angiogénesis como por ejemplo retinopatía diabética, hemangioma, endometriosis, angiogénesis tumoral; enfermedades infecciosas; enfermedades autoinmunitarias; isquemia; fomento de la regeneración de nervios; enfermedades fibrogenéticas, como por ejemplo esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar.

Los compuestos según la invención pueden inhibir en particular el crecimiento de cáncer, células tumorales y metástasis tumorales y por ello son adecuados para la terapia antitumoral.

La presente invención comprende además el uso de los compuestos según la invención y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para proteger células normales frente a toxicidad provocada por quimioterapia, así como para tratar enfermedades, siendo el plegamiento incorrecto o agregación de proteínas un factor causal principal, como por ejemplo encefalopatía esponjiforme ovina, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Huntington o Alzheimer.

La invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para tratar enfermedades del sistema nervioso central, de enfermedades cardiovasculares y caquexia.

En una forma de realización adicional, la invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para la modulación de HSP90, provocando la actividad HSP90 biológica modulada una reacción inmunitaria en un individuo, transporte de proteínas desde el retículo endoplásmico, recuperación de un estrés hipóxico/anóxico, recuperación de desnutrición, recuperación de un estrés térmico, o combinaciones de los mismos, y/o siendo la alteración un tipo de cáncer, una enfermedad infecciosa, una alteración asociada con un transporte de proteínas alterado desde el retículo endoplásmico, una alteración asociada con isquemia/reperfusión, o combinaciones de los mismos, siendo la alteración asociada con isquemia/reperfusión una consecuencia de parada cardíaca, asistolia y arritmias ventriculares retardadas, operación de corazón, operación de derivación cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula ósea, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular tromboembólico, accidente cerebrovascular hemorrágico, vasoespasmo cerebral, hipotonía, hipoglucemia, estado epiléptico, un ataque epiléptico, ansiedad, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o estrés del recién nacido.

En una forma de realización adicional, la invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento de isquemia como consecuencia de parada cardíaca, asistolia y arritmias ventriculares retardadas, operación de corazón, operación de derivación cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula ósea, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular tromboembólico, accidente cerebrovascular hemorrágico, vasoespasmo cerebral, hipotonía, hipoglucemia, estado epiléptico, un ataque epiléptico, ansiedad, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o estrés del recién nacido.

Son objeto de la invención los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para su uso para el tratamiento o la prevención de enfermedades tumorales, enfermedades virales, para la inmunosupresión en el caso de trasplantes, enfermedades inducidas por inflamación, fibrosis quística, enfermedades relacionadas con la angiogénesis, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunitarias, isquemia, enfermedades fibrogenéticas, para fomentar la regeneración de nervios, para inhibir el crecimiento de cáncer, células tumorales y metástasis tumorales, para proteger células normales frente a toxicidad provocada por quimioterapia, para tratar enfermedades en las que el plegamiento incorrecto o agregación de proteínas es un factor causal principal.

5 Son además objeto de la invención los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para su uso para el tratamiento o la prevención de tumores, infecciones virales, malaria, reacciones de rechazo de trasplantes, enfermedades inflamatorias, esclerosis múltiples, Alzheimer, artritis reumatoide, asma, EPOC, diabetes tipo 1, lupus, psoriasis, fibrosis quística, retinopatía diabética, hemangioma, endometritis, enfermedades inducidas por angiogénesis, así como para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares o caquexia.

Procedimiento de prueba para la medición de inhibidores de HSP90

10 La unión de geldanamicina o 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG) y su inhibición competitiva en HSP90 pueden aprovecharse para determinar la actividad inhibidora de los compuestos según la invención (Carreras *et al.* 2003, Chiosis *et al.* 2002). En el caso especial se usa una prueba de filtración-unión de radioligando. A este respecto, como radioligando se usa 17-alilamino-geldanamicina marcada con tritio, [3H]17AAG. Esta prueba de filtración-unión permite una búsqueda dirigida de inhibidores que interfieren con el sitio de unión a ATP.

Material

15 HSP90 α humana recombinante (expresada en *E. coli*, pureza del 95%); [3H]17AAG (17-alilamino-geldanamicina, [alilamino-2,3-³H. Actividad específica: 1,11x10¹² Bq/mmol (Moravek, MT-1717); tampón de filtración HEPES (HEPES 50 mM, pH 7,0, MgCl₂ 5 mM, BSA al 0,01%) placa de filtración Multiscreen-FB (1 μ m) (Millipore, MAFBNOB 50).

Método

20 En primer lugar se lavan con agua las placas de filtración de microtitulación de 96 pocillos y se recubren con polietilenimina al 0,1%.

Se realiza la prueba en las siguientes condiciones:

Temperatura de reacción 22°C

Tiempo de reacción: 30 min, agitación a 800 upm

Volumen de prueba: 50 μ l

25 Concentraciones finales:

HEPES-HCl 50 mM, pH 7,0, MgCl₂ 5 mM, BSA al 0,01% (p/v)

HSP90: 1,5 μ g/ensayo

[3H]17AAG: 0,08 μ M.

30 Al final de la reacción se succiona el residuo en la placa de filtración con ayuda de un distribuidor de vacío (Multiscreen Separation System, Millipore) y se lava el filtro dos veces.

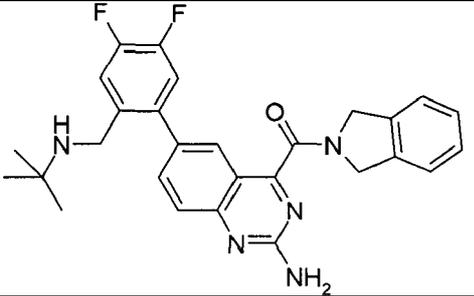
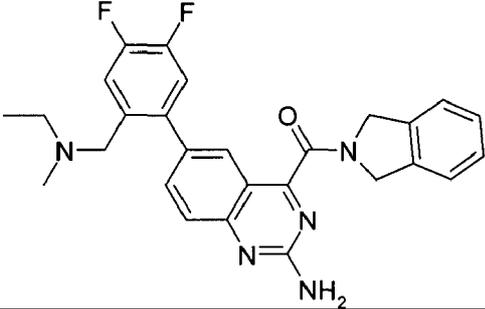
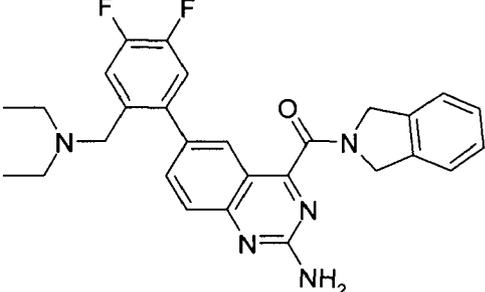
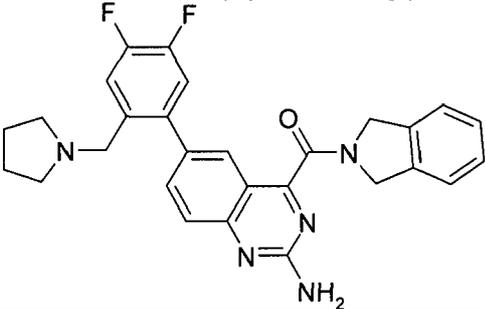
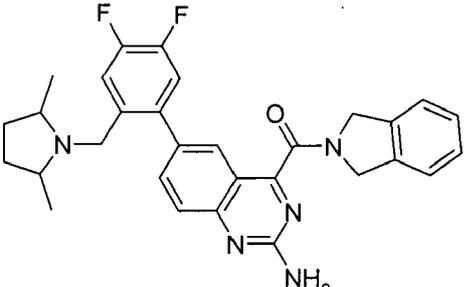
Entonces se miden las placas de filtración en un instrumento Beta-counter (Microbeta, Wallac) con escintilador (Microscint 20, Packard).

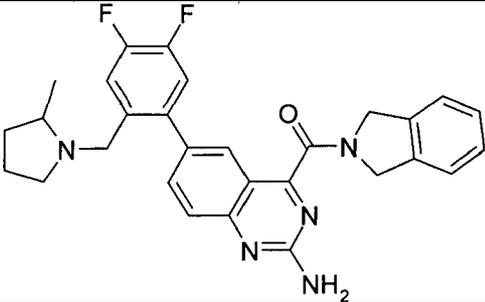
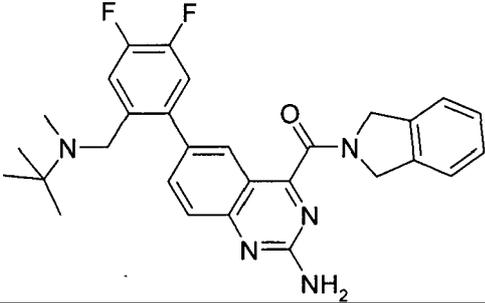
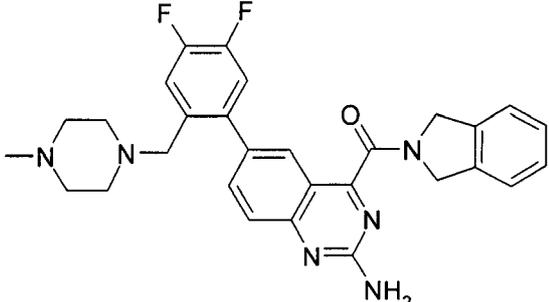
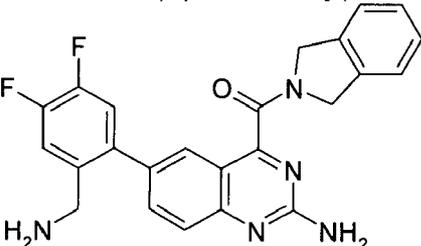
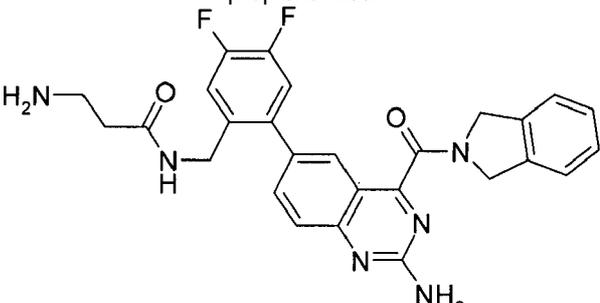
A partir de los valores de "cuentas por minutos" se determina el "% de control" y a partir de éste se calcula el valor de CI-50 de un compuesto.

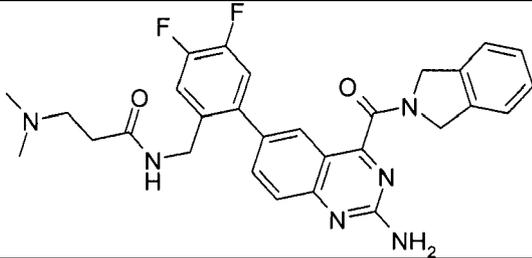
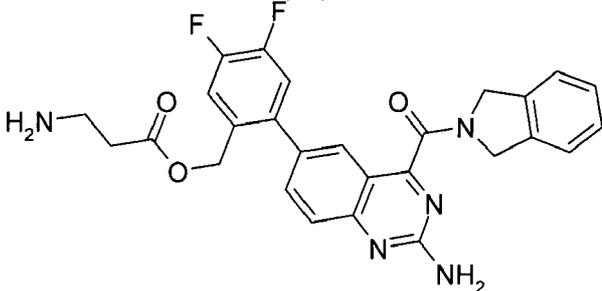
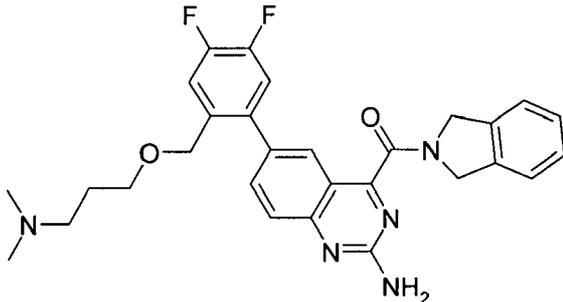
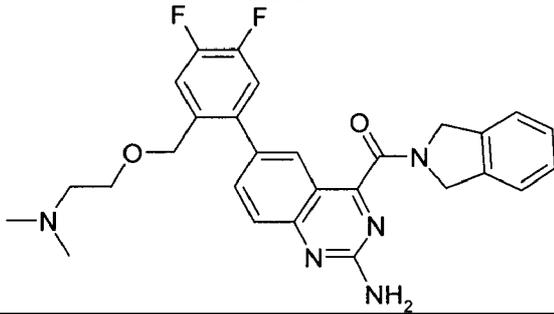
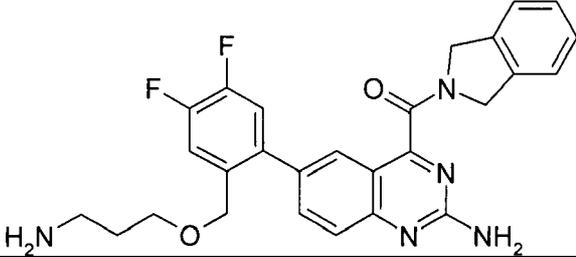
35 Tabla I

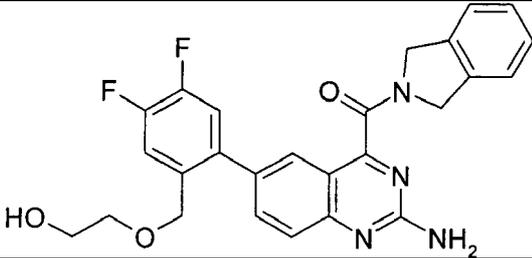
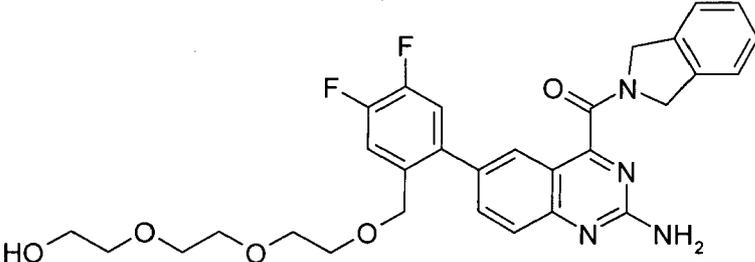
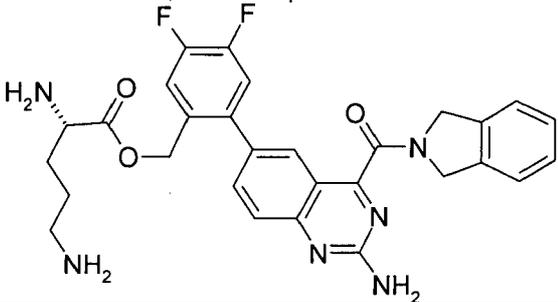
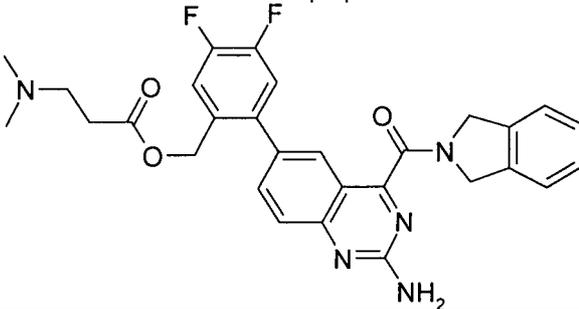
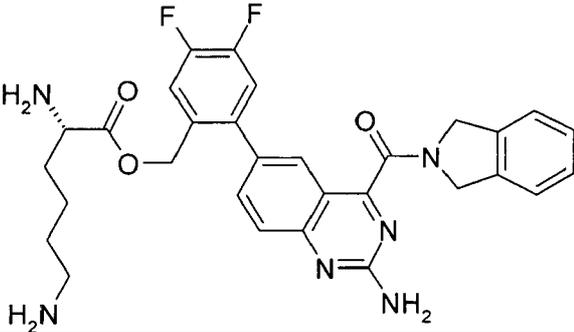
Inhibición de HSP90 mediante compuestos según la invención

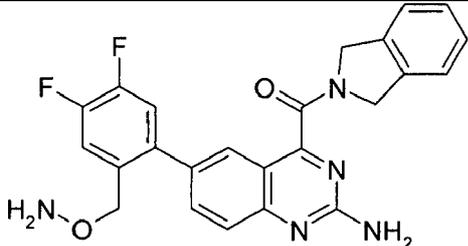
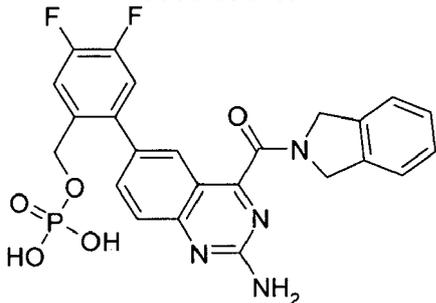
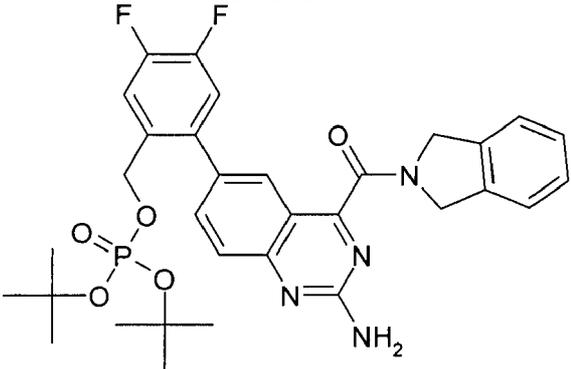
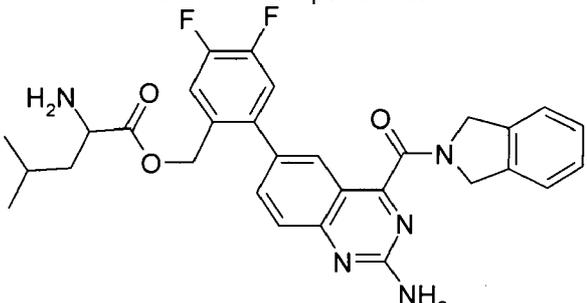
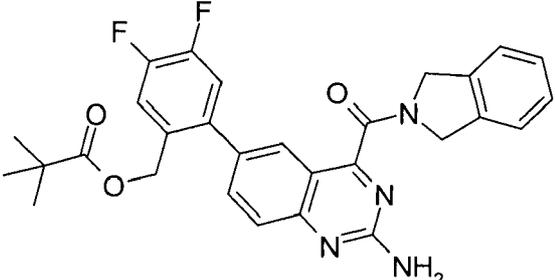
Compuesto n.º	CI ₅₀
{2-amino-6-[2-(terc-butilamino-metil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	A

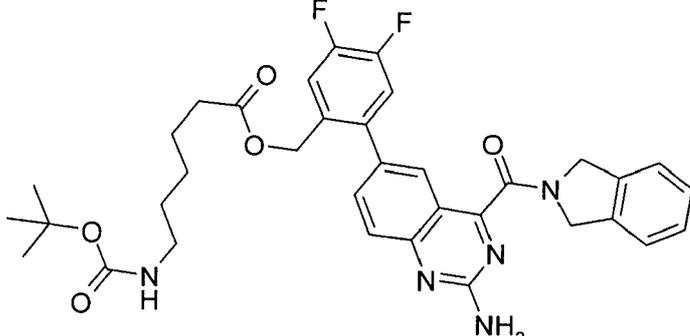
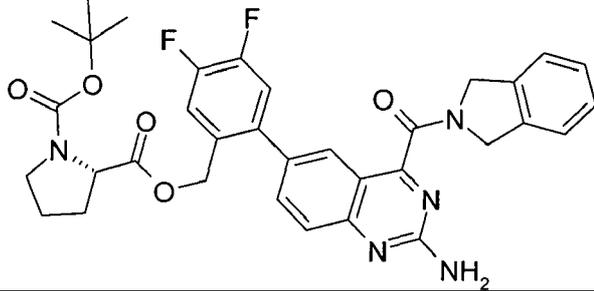
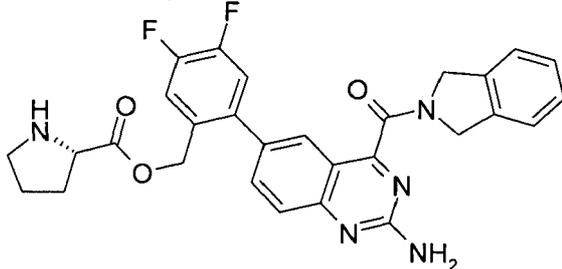
Compuesto n.º	Cl ₅₀
 <p>(2-amino-6-((tert-butylamino)methyl)-4,5-difluorophenyl)quinazolin-4-yl-(1,3-dihydroisoindol-2-yl)metanona</p>	A
 <p>[2-amino-6-(2-diethylaminometil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>	A
 <p>[2-amino-6-(2-diethylaminometil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>	A
 <p>[2-amino-6-(4,5-difluoro-2-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>	A
 <p>{2-amino-6-[2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>	A
 <p>{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>	A

Compuesto n.º	Cl ₅₀
	
<p data-bbox="209 595 1305 651">(2-amino-6-{2-[(terc-butil-metil-amino)-metil]-4,5-difluoro-fenil}-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p> 	A
<p data-bbox="209 954 1305 1010">{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p> 	A
<p data-bbox="252 1312 1262 1346">[2-amino-6-(2-aminometil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p> 	A
<p data-bbox="261 1592 1252 1648">3-amino-N-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencil}-propionamida</p> 	A
<p data-bbox="229 1951 1291 2013">N-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencil}-3-dimetilamino-propionamida</p>	A

Compuesto n.º	Cl ₅₀
	
<p>éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 3-amino-propiónico</p> 	A
<p>{2-amino-6-[2-(3-dimetilamino-propoximetil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p> 	A
<p>{2-amino-6-[2-(2-dimetilamino-etoximetil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p> 	A
<p>{2-amino-6-[2-(3-amino-propoximetil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p> 	A
<p>{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(2-hidroxi-etoximetil)-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>	A

Compuesto n.º	Cl ₅₀
	
<p data-bbox="229 551 1286 607">[2-amino-6-(4,5-difluoro-2-(2-[2-(2-hidroxi-etoxy)-etoxy]-etoximetil)-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p> 	A
<p data-bbox="217 869 1305 925">éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2,5-diamino-pentanoico</p> 	A
<p data-bbox="225 1227 1297 1283">éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 3-dimetilamino-propiónico</p> 	A
<p data-bbox="213 1592 1302 1648">éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 2,6-diamino-hexanoico</p> 	A
<p data-bbox="237 1980 1278 2007">[2-amino-6-(2-aminooximetil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>	A

Compuesto n.º	Cl ₅₀
	
<p>éster mono-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico} del ácido fosfórico</p> 	A
<p>éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico y éster di-terc-butílico del ácido fosfórico</p> 	A
<p>éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 2-amino-4-metil-pentanoico</p> 	A
<p>éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico</p> 	A
<p>éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 6-</p>	A

Compuesto n.º	Cl ₅₀
terc-butoxicarbonilamino-hexanoico 	
éster 2-[2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencilico] y éster 1-terc-butílico del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 	A
éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencilico del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico 	A

Cl₅₀: 10 nM - 1 µM = A
 1 µM - 10 µM = B
 > 10 µM = C

- 5 Anteriormente y a continuación todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos “procesamiento habitual” significa: En caso necesario se añade agua, en caso necesario, según la constitución del producto final, se ajustan valores de pH entre 2 y 10, se realiza una extracción con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización.

10 Condiciones de LC-MS

Las mediciones de LC/MS tienen lugar con un sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 con las siguientes características: fuente de iones: electrospray (modo positivo); barrido: 100-1000 m/z; tensión de fragmentación: 60 V; temperatura del gas: 300°C, UV: 220 nm.

Tasa de flujo: 2,4 ml/min.

- 15 Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4.6

Disolvente: Calidad LiChrosolv de la empresa Merck KGaA

Disolvente A: H₂O (ácido fórmico al 0,05%)

Disolvente B: ACN (ácido fórmico al 0,04%)

Gradiente "patrón":

4% de B → 100% de B: de 0 min a 2,8 min

100% de B: de 2,8 min a 3,3 min

5 100% de B → 4% de B: de 3,3 min a 3,4 min

Gradiente "polar":

0% de B: de 0 min a 0,5 min

0% de B → 100% de B: de 0,5 min a 2,6 min

100% de B: de 2,6 min a 3 min

10 100% de B → 10% de B: de 3 min a 3,1 min

Gradiente "apolar":

20% de B → 100% de B: de 0 min a 2,8 min

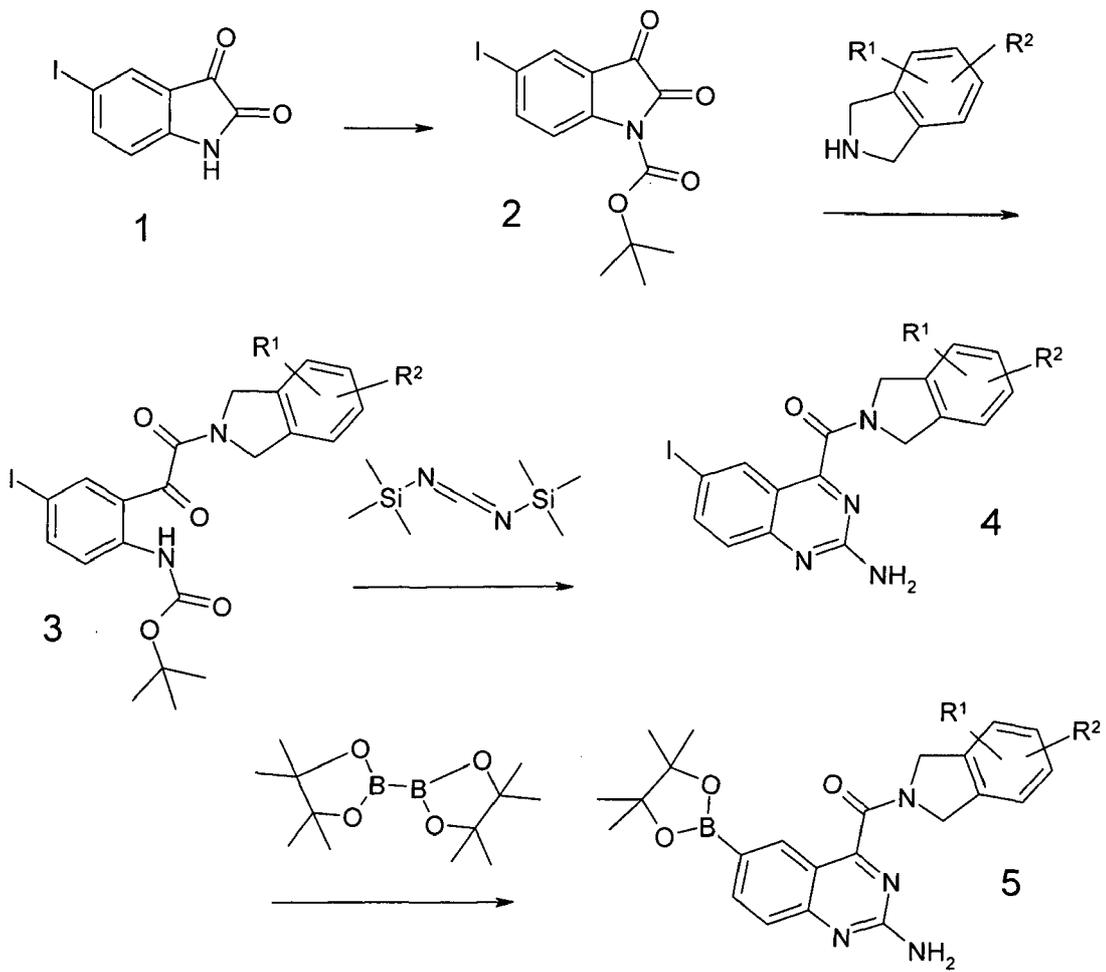
100% de B: de 2,8 min a 3,3 min

100% de B → 20% de B: de 3,3 min a 3,4 min

15 Cuando no se aportan datos adicionales con respecto al tiempo de retención, se usa el gradiente "patrón".

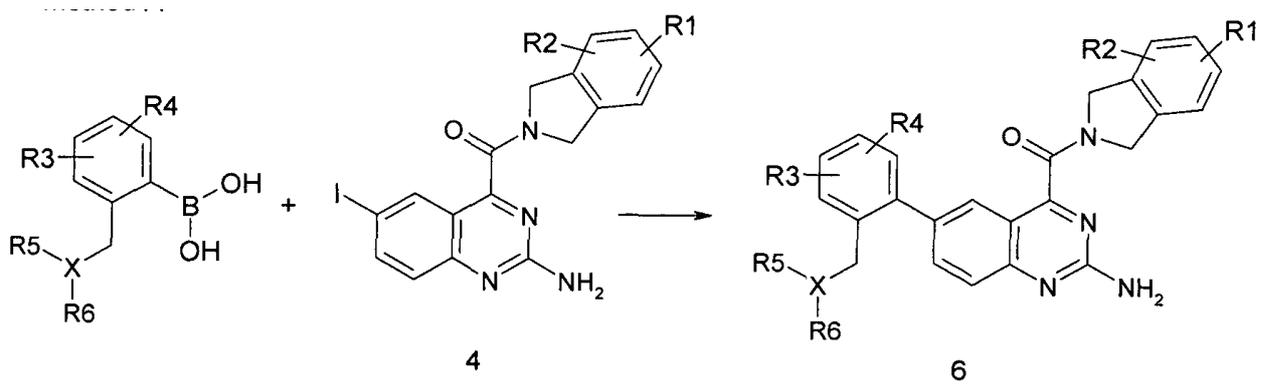
Esquemas de síntesis generales:

Esquema 1

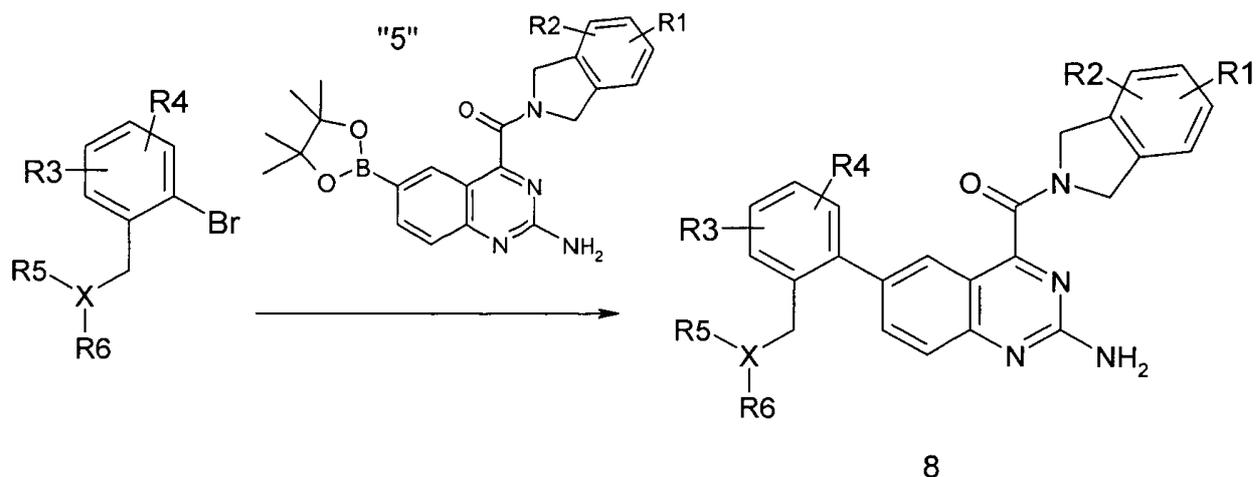


Esquema 2: Síntesis de fenilquinazolina

Método A

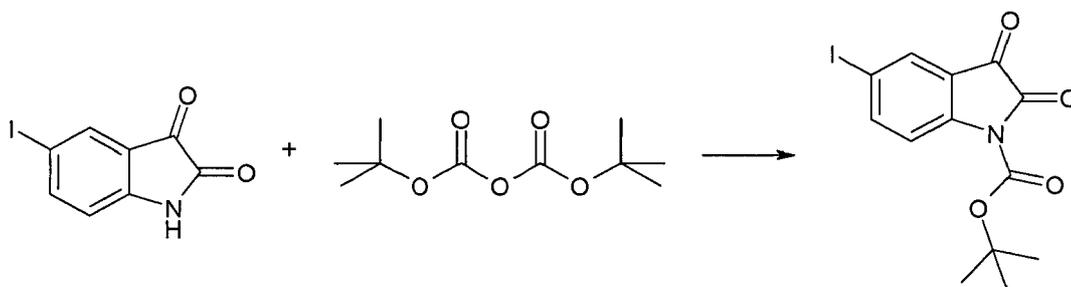


5 Método B



Síntesis según el esquema 1

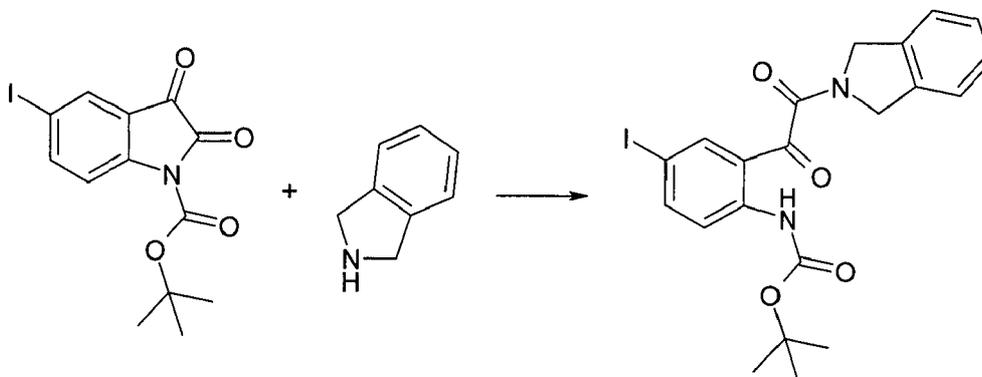
Éster terc-butílico del ácido 5-yodo-2,3-dioxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico ("2")



- 5 Se disuelven 50 g de 5-yodo-1H-indol-2,3-diona en 500 ml de THF, se enfría hasta 10°C y se mezcla con 43,97 g de carbonato de di-terc-butilo. Se agita 16 h a 23°C y a continuación se concentra la mezcla a vacío hasta sequedad. Se lleva a éter de petróleo y THF y se cristaliza a -20°C. Se filtra el sólido amarillo así obtenido y se seca a 30°C en estufa de secado.

10 Rendimiento: 62,41 g de éster terc-butílico del ácido 5-yodo-2,3-dioxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico; tiempo de retención LC-MS: 2,11 min.

Éster terc-butílico del ácido {2-[2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-acetil]-4-yodo-fenil}-carbámico ("3")

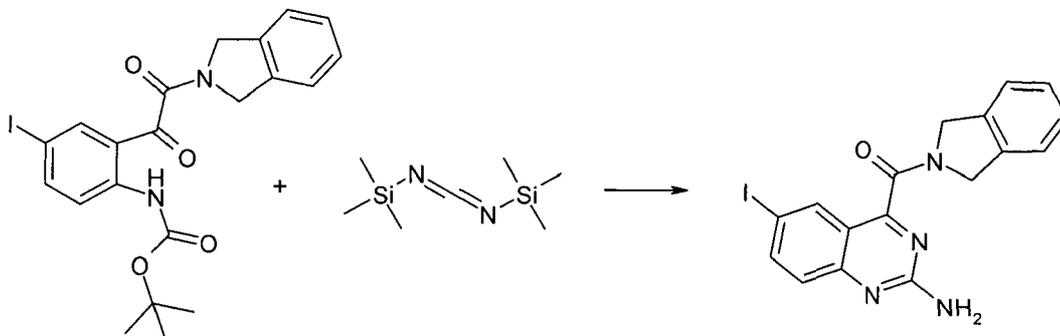


- 15 Se disuelven 62,41 g de éster terc-butílico del ácido 5-yodo-2,3-dioxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico en THF seco y se mezcla con 18,98 ml de 2,3-dihidro-1H-isoindol. Se agita 30 min a 25°C, se concentra a vacío hasta sequedad y se bate el residuo con éter de petróleo. La filtración proporciona 82,3 g de éster terc-butílico del ácido {2-[2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-acetil]-4-yodo-fenil}-carbámico (sólido beis); tiempo de retención LC-MS: 2,63 min;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₄): δ [ppm] 8,014 (d, 1H), 7,962 (dd, 1H), 7,913 (d, 1H), 7,391 (d, 1H), 7,326-

7,292 (m, 3H), 4,901 (s, 2H), 4,872 (s, 2H), 1,398 (s, 9H).

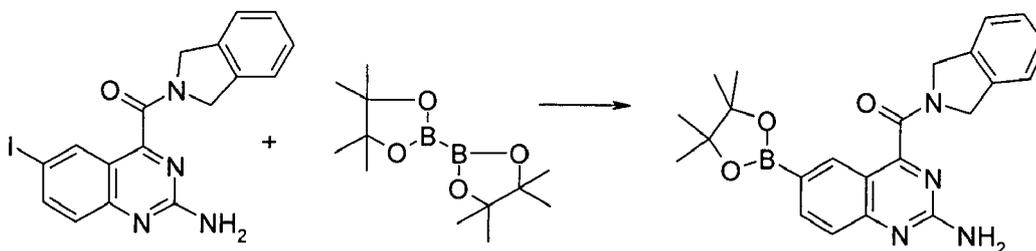
(2-Amino-6-yodo-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("4")



5 Se disuelven 24,50 g de éster terc-butílico del ácido {2-[2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-acetil]-4-yodo-fenil}-carbámico en 500 ml de acetonitrilo bajo argón. Se añaden 0,756 g de fluoruro de cesio y se añaden gota a gota a lo largo de 5 min 16,887 ml de bis(trimetilsilil)carbodiimida a la disolución. Se agita 15 min a temperatura ambiente y se mezcla con 400 ml de diclorometano. Tras la adición de 400 ml de ácido clorhídrico (1 N) el producto precipita como sólido blanco; Rendimiento: 14 g de (2-amino-6-yodo-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona; tiempo de retención LC-MS: 1,66 min;

10 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO) 8,143 (d, 1H), 7,957 (dd, 1H), 7,451 (d, 1H), 7,361-7,256 (m, 4H), 7,213 (s, 2H), 4,993 (s, 2H), 4,745 (s, 2H).

[2-Amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("5")



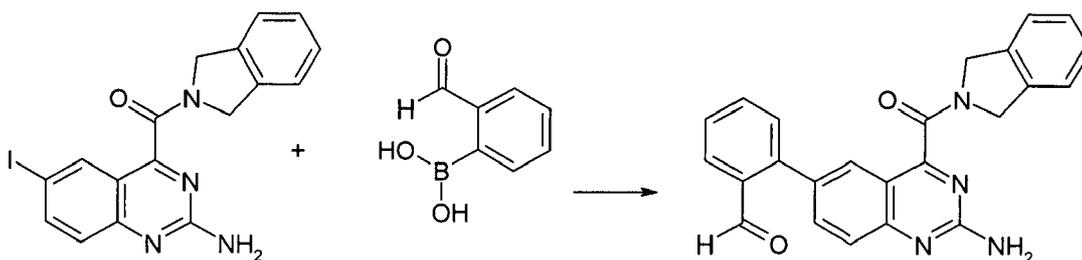
15 Se disuelven 10 g de (2-amino-6-yodo-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("4") bajo atmósfera de argón en 500 ml de dimetilsulfóxido. Se añaden 6,1 g de bis(pinacolato)diboro, 8,017 g de acetato de potasio y 981 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) a esta disolución y se calienta durante 60 min hasta 80°C. Tras el enfriamiento, se mezcla la mezcla con 250 ml de dietil éter y se extrae cuatro veces con en cada caso 100 ml de agua. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra el filtrado, hasta que aparece un aceite rojo. Se bate este aceite con acetonitrilo, generándose cristales de color beis claro. Se
20 filtra el precipitado y se seca en estufa de secado a 50°C durante 12 h. Se sigue haciendo reaccionar el producto generado sin purificación adicional.

Rendimiento: 6,45 g de (65%) [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona; tiempo de retención LC-MS: 2,08 min;

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,38 (d, J = 0,6, 1H), 8,29 (dd, J = 8,4, 1,2, 1H), 7,78 (d, J = 8,5, 1H), 7,45 (d, J = 7,3, 1H), 7,33 (dt, J = 15,1, 6,5, 2H), 7,24 (d, J = 7,2, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 1,33 (s, 12H).

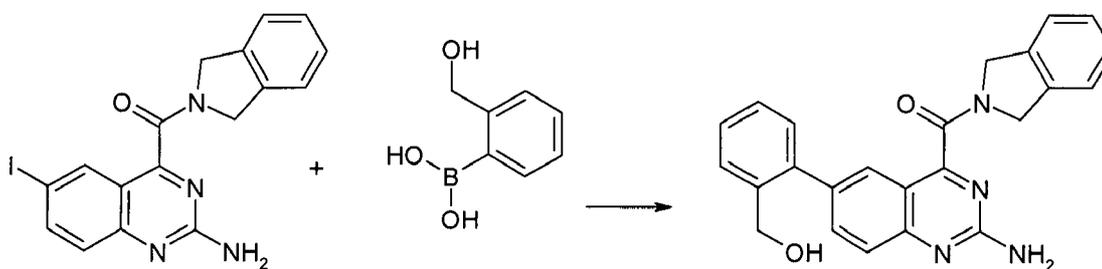
Esquema 2, método A

2-[2-Amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzaldehído



- 5 Se disuelve 1 g de (2-amino-6-yodo-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona en 10 ml de etanol. Se añaden 468,3 mg de ácido 2-formilfenilborónico, 664 mg de carbonato de potasio, 58,9 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) y 3 ml de agua a esta disolución y se calienta bajo argón durante 30 min hasta 130°C. A este respecto, se forma un precipitado, que se filtra y se seca en estufa de secado a 50°C durante 12 h. Se sigue haciendo reaccionar el producto generado sin purificación adicional. Rendimiento 910 mg de 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzaldehído; tiempo de retención LC-MS: 1,86 min.

[2-Amino-6-[2-(hidroximetil)fenil]quinazolin-4-il]-isoindolin-2-il-metanona ("A1") (ejemplo comparativo)

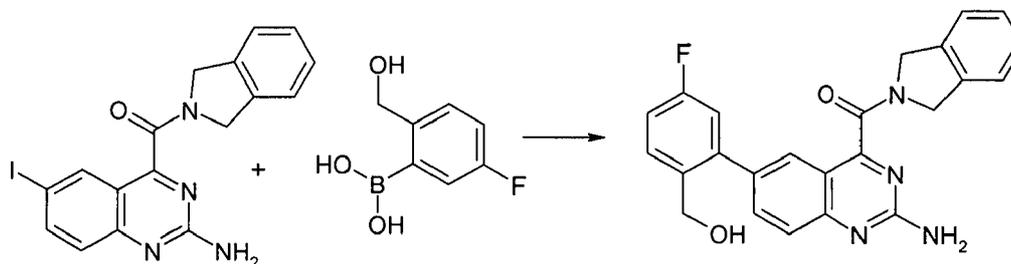


- 10 Se disuelven 100 mg de (2-amino-6-yodo-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona en 2 ml de etilenglicol dimetil éter. Se añaden 48 mg de ácido 2-hidroximetilfenilborónico, 66 mg de carbonato de potasio, 14 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) y 50 µl de agua a esta disolución y se calienta bajo argón durante 30 min hasta 130°C. Se filtra en caliente a través de Celite y se evapora la disolución a presión reducida hasta sequedad. Se bate el residuo rojizo obtenido con acetonitrilo, precipitando un sólido beis. Éste se filtra, se lava con acetonitrilo y se seca durante la noche en estufa de secado a 40°C.

Rendimiento: 16 mg (17%) de [2-amino-6-[2-(hidroximetil)fenil]quinazolin-4-il]-isoindolin-2-il-metanona; tiempo de retención HPLC: 1,83 min;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,18 - 8,11 (m, 2H), 7,87 (d, J = 9,2, 1H), 7,61 (d, J = 7,5, 1H), 7,48 - 7,28 (m, 6H), 7,26 (d, J = 7,0, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,40 (s, 2H).

- 20 [2-Amino-6-[5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]quinazolin-4-il]-isoindolin-2-il-metanona ("A2") (ejemplo comparativo)



- 25 Se disuelven 10,405 g de (2-amino-6-yodo-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona en 450 ml de etanol. Se añaden 5 g de ácido 5-fluoro-2-hidroximetilfenilborónico, 10,4 g de carbonato de potasio, 1 g de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) y 450 µl de agua a esta disolución y se calienta bajo argón durante 1 h hasta 100°C. Se filtra en caliente a través de Celite y se lava posteriormente con 500 ml de etanol caliente. Se concentra el filtrado a vacío hasta sequedad y se bate el residuo rojizo obtenido con 50 ml de acetonitrilo, precipitando un sólido beis. Éste se filtra, se lava con 20 ml de acetonitrilo y se seca 16 h en estufa de secado a 40°C.

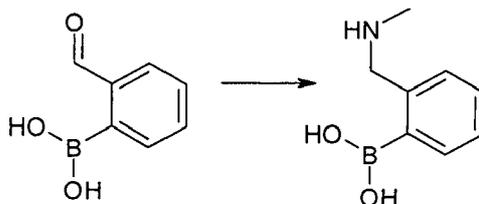
Rendimiento: 9,7 g (94%) de [2-amino-6-[5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-quinazolin-4-il]-isoindolin-2-il-metanona;

tiempo de retención HPLC: 1,92 min;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,14 - 8,08 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 7,8, 1,6, 1H), 7,58 (dd, J = 8,6, 6,1, 1H), 7,41 (d, J = 7,2, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 9,6, 2,7, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,31 (s, 2H).

5 [2-Amino-6-[2-(metilaminometil)fenil]quinazolin-4-il]-isoindolin-2-il-metanona ("A3") (ejemplo comparativo)

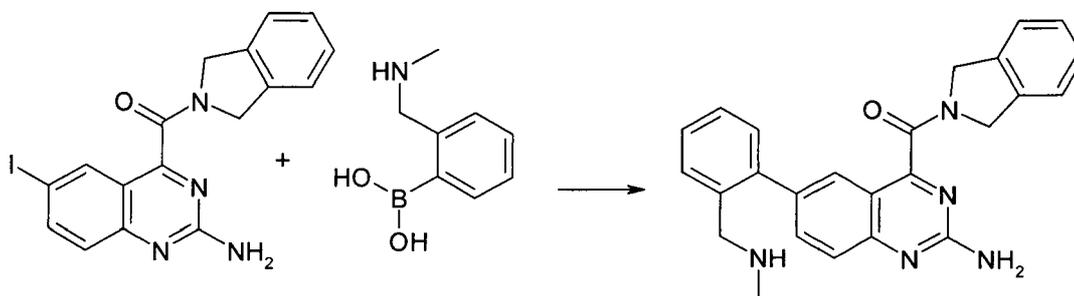
a)



10 Se disuelven 500 mg de ácido 2-formilfenilborónico en 5 ml de metanol. A esta disolución se le añaden 628 µl de metilamina (al 33% en etanol), se enfría hasta 0°C y se añaden 63 de borohidruro de sodio. Se agita 1 h a 22°C, se añaden 10 ml de agua y se lava tres veces con en cada caso 10 ml de acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentra el filtrado hasta sequedad. El sólido obtenido se utiliza sin purificación adicional en la reacción siguiente.

Rendimiento: 400 mg (73%) de ácido 2-metilaminometilfenilborónico; tiempo de retención LCMS: 0,34 min (gradiente "polar").

15 b)

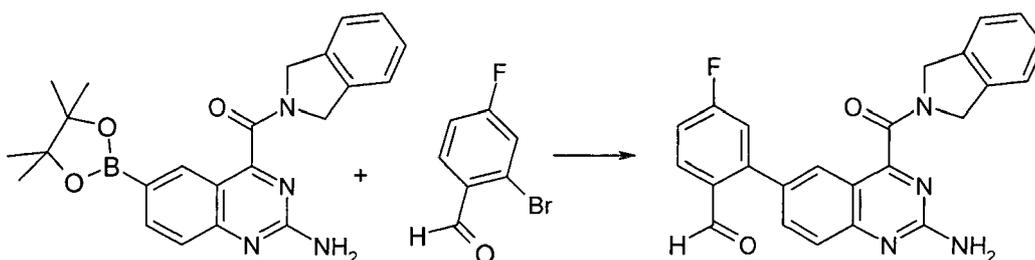


20 Se disuelven 100 mg de (2-amino-6-yodo-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona en 2 ml de etanol. Se añaden 79 mg de ácido 2-metilaminometilfenilborónico, 66 mg de carbonato de potasio, 6 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) y 450 µl de agua a esta disolución y se calienta bajo argón durante 1 h hasta 100°C. Se filtra en caliente a través de Celite y se lava posteriormente con 500 ml de etanol caliente. Se evapora la mezcla de reacción a presión reducida hasta sequedad, se disuelve en 2 ml de DMSO, se filtra y se someta a cromatografía por medio de HPLC preparativa (empresa Agilent). A continuación se concentran y se liofilizan las fracciones de producto obtenidas. Rendimiento: 20 mg (21%) de [2-amino-6-[2-(metilaminometil)fenil]quinazolin-4-il]-isoindolin-2-il-metanona; tiempo de retención HPLC: 1,42 min;

25 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,08 - 8,05 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 8,6, 2,0, 1H), 7,85 (d, J = 8,6, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,28 (dt, J = 19,8, 7,1, 2H), 7,21 (d, J = 7,3, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

Esquema 2. método B

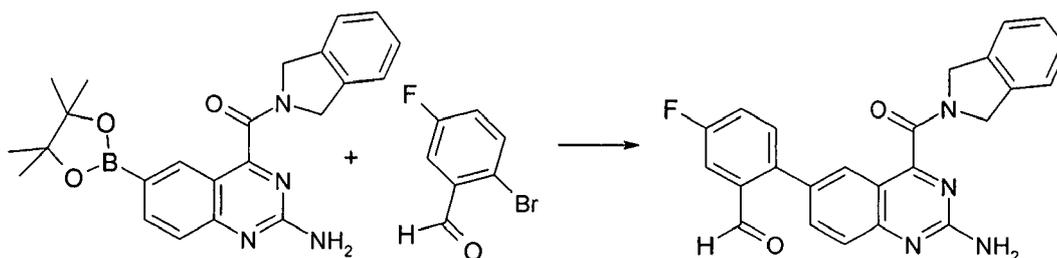
2-[2-Amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-4-fluoro-benzaldehído



5 A una disolución de 500 mg de [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-metanona en 12 ml de etanol bajo argón se le añaden 244 mg de 2-bromo-4-fluoro-benzaldehído, 0,35 g de carbonato de potasio, 4 μ l de agua y 98 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II). Se calienta durante 4 h hasta 120°C; entonces se deja enfriar, depositándose un precipitado. Se separa mediante filtración el precipitado, se lleva a 10 ml de acetato de etilo y se lava tres veces con en cada caso 10 ml de agua. Tras secar sobre sulfato de sodio se filtra y se concentra a vacío hasta sequedad; rendimiento: 495 mg (91%) de 2-[2-amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-4-fluoro-benzaldehído; tiempo de retención HPLC: 1,73 min;

10 1 H-RMN (500 MHz, DMSO- d_6 /TFA- d_1) δ [ppm] 9,78 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,7, 1H), 8,08 (dd, J = 8,7, 2,0, 1H), 8,02 (dd, J = 8,6, 6,0, 1H), 7,82 (d, J = 8,7, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 3H), 7,26 (dt, J = 12,8, 6,8, 2H), 7,19 (d, J = 6,9, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,82 (s, 2H).

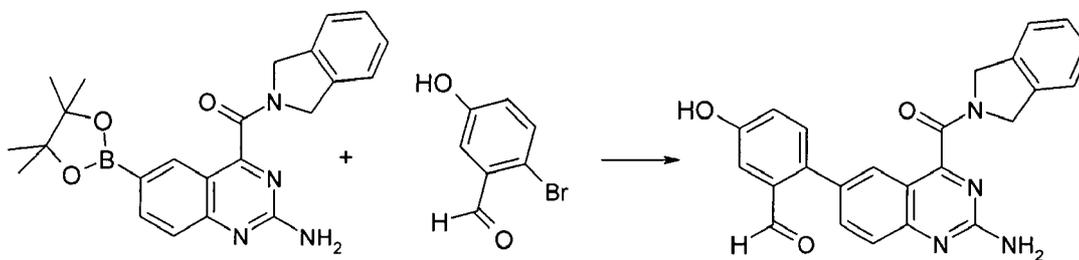
2-[2-Amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-5-fluoro-benzaldehído



15 A una disolución de 2 g de [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-metanona en 200 ml de etanol bajo argón se le añaden 244 mg de 2-bromo-5-fluoro-benzaldehído, 1,7 g de carbonato de potasio, 87 μ l de agua y 196 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). Se calienta durante 30 min hasta 120°C; se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas y se concentra el filtrado. Se bate el residuo obtenido con 2 ml de acetonitrilo y se succiona el precipitado generado.

20 Rendimiento: 1,9 mg (95%) de 2-[2-amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-5-fluoro-benzaldehído; tiempo de retención HPLC: 2,74 min (gradiente "polar").

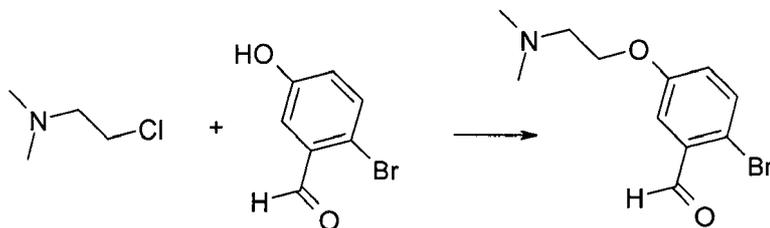
2-[2-Amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-5-hidroxi-benzaldehído



25 A una disolución de 150 mg de [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-metanona en 3 ml de etanol bajo argón se le añaden 72 mg de 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído, 100 mg de carbonato de potasio, 1 ml de agua y 15 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II). Se calienta durante 30 min hasta 120°C; se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas y se concentra el filtrado. Se batió el residuo obtenido con 2 ml de acetonitrilo y se succionó el precipitado generado. Rendimiento: 56 mg (38%) de 2-[2-amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-5-hidroxi-benzaldehído; tiempo de retención HPLC: 1,67 min.

2-[2-Amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-5-(2-dimetilaminoetoxi)benzaldehído

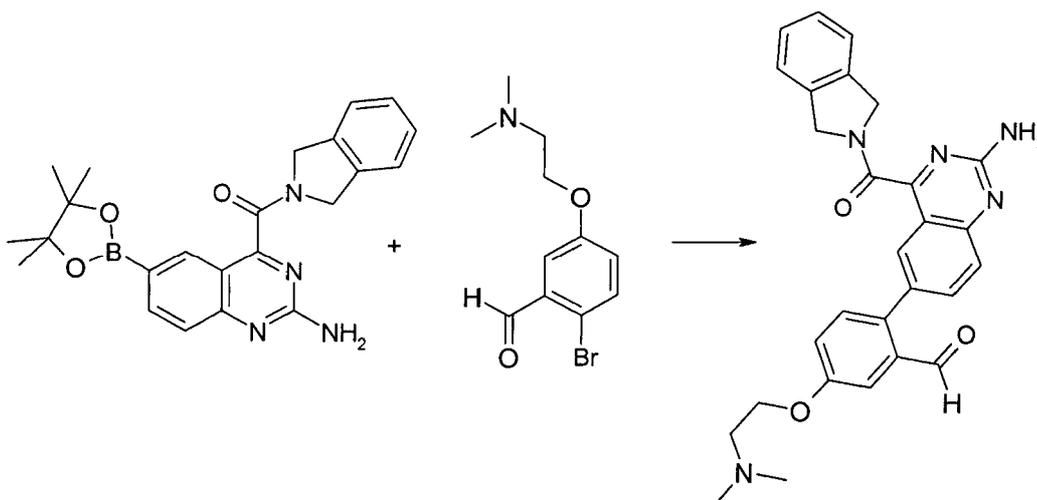
a)



5 A una disolución de 200 mg de 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído y 648 mg de carbonato de cesio en 5 ml de tolueno se le añaden 143 mg de clorhidrato de (2-cloro-etil)-dimetil-amina junto con 5 mg de yoduro de tetrabutilamonio y se calienta 1 h a reflujo. Tras el enfriamiento hasta 22°C se separa mediante filtración del residuo, se mezcla con 5 ml de acetato de etilo y se lava tres veces con en cada caso 5 ml de sosa cáustica 2 N. Tras secar sobre sulfato de sodio se filtra y se concentra a vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de fase inversa.

10 Rendimiento: 116 mg (43%) de 2-bromo-5-(2-dimetilaminoetoxi)benzaldehído; tiempo de retención HPLC: 1,18 min.

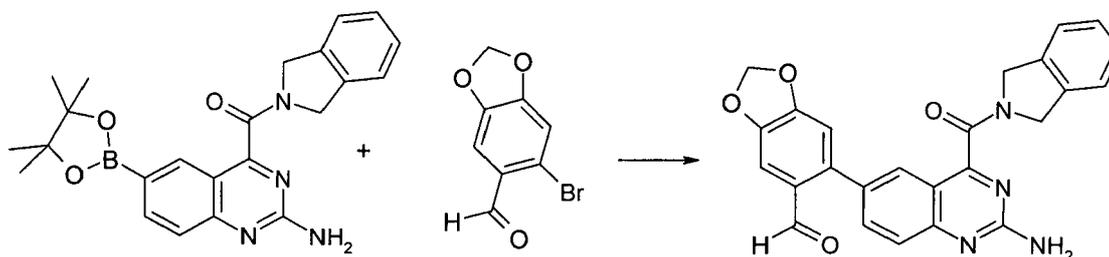
b)



15 A una disolución de 150 mg de [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-metanona en 3 ml de etanol bajo argón se le añaden 98 mg de 2-bromo-5-(2-dimetilaminoetoxi)benzaldehído, 100 mg de carbonato de potasio, 1 ml de agua y 15 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). Se calienta durante 30 min hasta 120°C; se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas y se concentra el filtrado. Se bate el residuo obtenido con 2 ml de acetonitrilo y se succiona el precipitado generado.

20 Rendimiento: 150 mg (86%) de 2-[2-amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-5-(2-dimetilaminoetoxi)benzaldehído; tiempo de retención HPLC: 1,37 min.

6-[2-Amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído

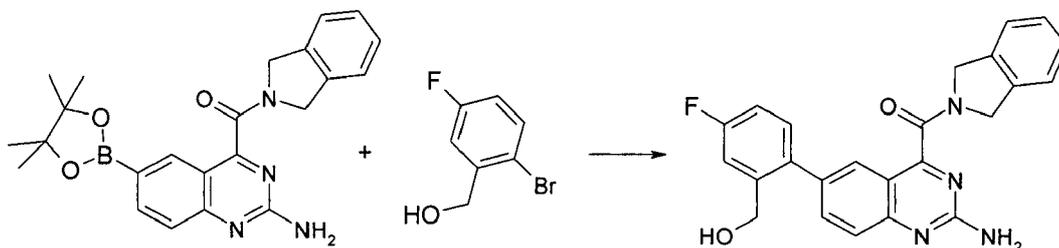


5 A una disolución de 500 mg de [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-metanona en 50 ml de etanol bajo argón se le añaden 280 mg de 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído, 331 mg de carbonato de potasio, 22 μ l de agua y 49 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). Se calienta durante 4 h hasta 120°C; se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas y se concentra el filtrado. Se batió el residuo obtenido con 2 ml de acetonitrilo y se succionó el precipitado generado.

Rendimiento: 370 mg (70%) de 6-[2-amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído; tiempo de retención HPLC: 2,57 min (gradiente "polar");

10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 9,64 (s, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,4, 1H), 7,44 (d, J = 7,3, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,3, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,21 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,85 (s, 2H).

[2-Amino-6-[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]quinazolin-4-il]-isoindolin-2-il-metanona ("A4") (ejemplo comparativo)



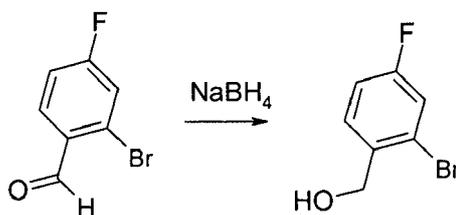
15 A una disolución de 150 mg de [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-metanona en 3 ml de etanol bajo argón se le añaden 74 mg de (2-bromo-5-fluoro-fenil)-metanol, 100 mg de carbonato de potasio, 1 ml de agua y 15 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II). Se calienta durante 30 min hasta 120°C; se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas y se concentra el filtrado a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa.

Rendimiento: 8 mg (5%) de [2-amino-6-[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]quinazolin-4-il]-isoindolin-2-il-metanona; tiempo de retención HPLC: 1,51 min;

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,08 - 8,02 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,7, 1H), 7,42 (d, J = 7,2, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 4H), 7,24 (d, J = 6,9, 1H), 7,16 (td, J = 8,5, 2,8, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,36 (s, 2H).

[2-Amino-6-[5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]quinazolin-4-il]-isoindolin-2-il-metanona ("A5") (ejemplo comparativo)

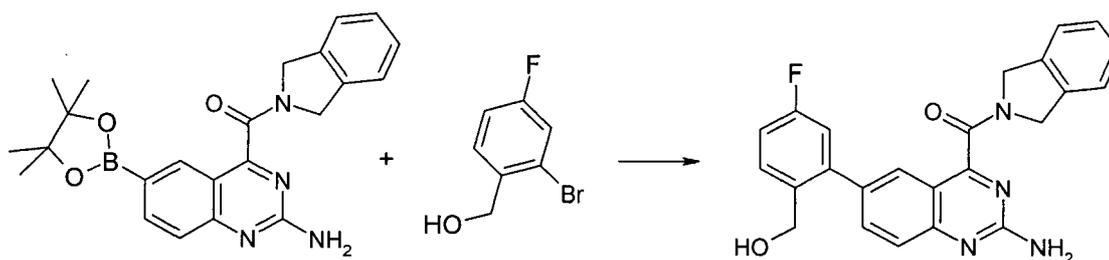
a)



25 Se añaden 304 mg de 2-bromo-4-fluorobenzaldehído a 22°C por porciones con agitación a una disolución de 28 mg de borohidruro de sodio y 5 ml de metanol y se agita 1 h a 22°C. Se vierte sobre agua, se extrae tres veces con diclorometano y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se concentra el filtrado hasta sequedad y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

Rendimiento 250 mg (81%) de (2-bromo-4-fluoro-fenil)-metanol; tiempo de retención LC-MS: 1,39 min.

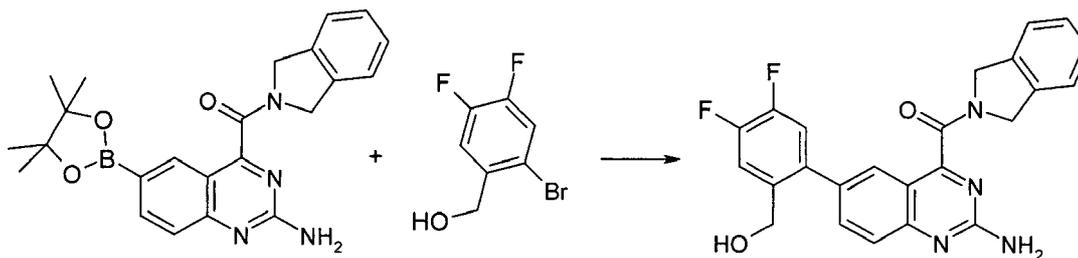
30 b)



5 Se pesan 150 mg de [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona, 80 mg de (2-bromo-4-fluoro-fenil)-metanol y 15 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) en un vial de microondas y se inertiza con argón. Con una jeringa se añaden bajo atmósfera de argón a través del tapón 1 ml de DMF y 500 μ l de disolución de sosa 2 N. A continuación se trata a lo largo de 30 min en el microondas a 50 W y 120°C. Se lleva la suspensión de color verde aceituna generada a acetato de etilo y se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se bate el residuo obtenido con 2 ml de acetonitrilo y se succiona el precipitado generado. Rendimiento: 56 mg (38%) de [2-amino-6-[5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]quinazolin-4-il]-isoindol-2-il-metanona; tiempo de retención HPLC: 1,51 min;

10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,14 - 8,08 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 7,8, 1,6, 1H), 7,58 (dd, J = 8,6, 6,1, 1H), 7,41 (d, J = 7,2, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 9,6, 2,7, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,31 (s, 2H).

[2-Amino-6-[4,5-difluoro-2-(hidroximetil)fenil]quinazolin-4-il]-isoindol-2-il-metanona ("A6")



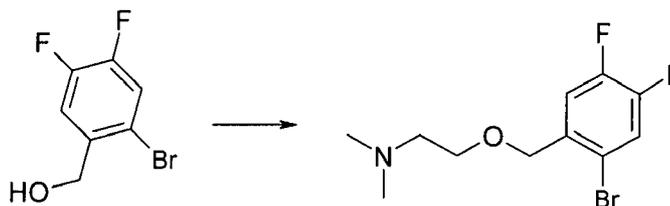
15 A una disolución de 100 mg de [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona en 10 ml de etanol bajo argón se le añaden 43 mg de (2-bromo-4,5-difluoro-fenil)-metanol, 80 mg de carbonato de potasio, 4 μ l de agua y 16 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II). Se calienta durante 30 min hasta 120°C, formándose un precipitado. Tras el enfriamiento hasta 22°C se añaden 10 ml de agua y se separa mediante filtración el precipitado. Se lava el residuo tres veces con en cada caso 25 ml de etanol y se seca a 40°C a vacío.

20 Rendimiento: 52 mg (63%) de [2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(hidroximetil)fenil]-quinazolin-4-il]-isoindol-2-il-metanona; tiempo de retención HPLC: 1,98 min;

25 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,09 - 8,04 (m, 2H), 7,83 - 7,79 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 11,8, 8,3, 1H), 7,41 (d, J = 7,3, 1H), 7,37 (dd, J = 11,1, 8,0, 1H), 7,30 (dt, J = 14,9, 7,0, 2H), 7,23 (d, J = 7,3, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,31 (s, 2H).

[2-Amino-6-[2-(2-dimetilaminoetoximetil)-4,5-difluoro-fenil]quinazolin-4-il]-isoindol-2-il-metanona ("A8")

a)

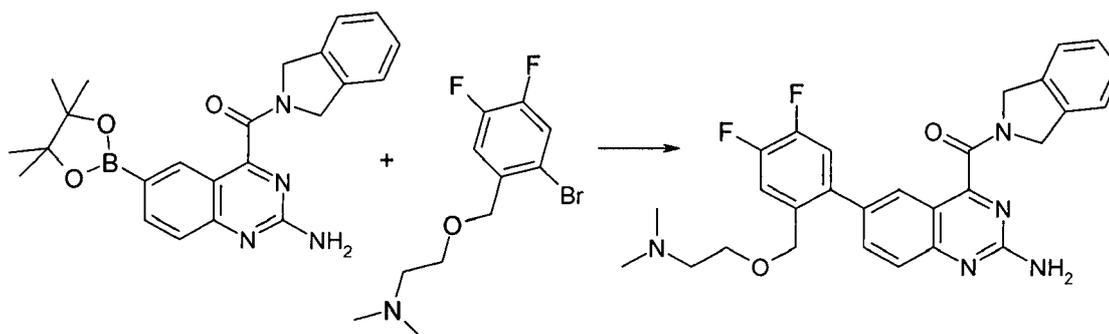


30 A una disolución de 100 mg de (2-bromo-4,5-difluoro-fenil)-metanol y 78 mg de clorhidrato de (2-cloro-etil)-dimetilamina en 3 ml de tetrahidrofurano se le añaden 2 ml de sosa cáustica (al 32%) y 5 mg de yoduro de

tetrabutilamonio. Se agita 14 h a 80°C y se enfría hasta 22°C. Se lava tres veces con 5 ml de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra el filtrado a vacío hasta sequedad. El aceite obtenido se utiliza sin purificación adicional en la etapa siguiente.

5 Rendimiento: 102 mg (77%) de [2-(2-bromo-4,5-difluoro-benciloxi)-etil]-dimetilamina; tiempo de retención HPLC: 1,29 min

b)



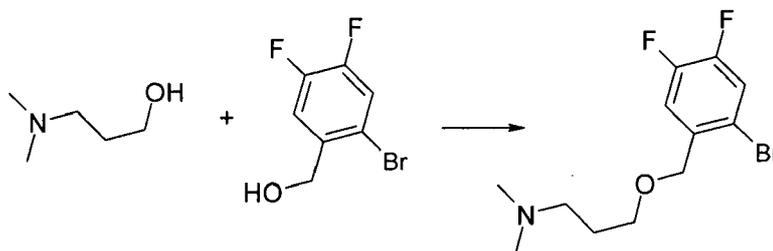
10 A una disolución de 150 mg de [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona en 2 ml de etanol bajo argón se le añaden 85 mg de [2-(2-bromo-4,5-difluoro-benciloxi)-etil]-dimetil-amina, 80 mg de carbonato de potasio, 5 μ l de agua y 12 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). Se calienta durante 60 min hasta 120°C. A continuación se succiona a través de tierra de diatomeas y se concentra el filtrado a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 1 ml de DMSO y se somete a cromatografía por medio de HPLC preparativa (empresa Agilent). A continuación se concentraron y se liofilizaron las fracciones de producto obtenidas.

15 Rendimiento: 54 mg (62%) de [2-amino-6-[2-(2-dimetilaminoetoximetil)-4,5-difluoro-fenil]quinazolin-4-il]-isoindolin-2-il-metanona; tiempo de retención HPLC: 1,67 min;

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /TFA- d_1) δ [ppm] 8,08 (dd, J = 6,4, 2,0, 2H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 11,4, 8,6, 1H), 7,46 (dd, J = 11,1, 8,3, 2H), 7,34 (dt, J = 19,3, 6,9, 2H), 7,26 (d, J = 7,3, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,67 - 3,60 (m, 2H), 3,33 - 3,25 (m, 2H), 2,80 (s, 6H).

20 [2-Amino-6-[2-(3-dimetilaminopropoximetil)-4,5-difluoro-fenil]quinazolin-4-il]-isoindolin-2-il-metanona ("A9")

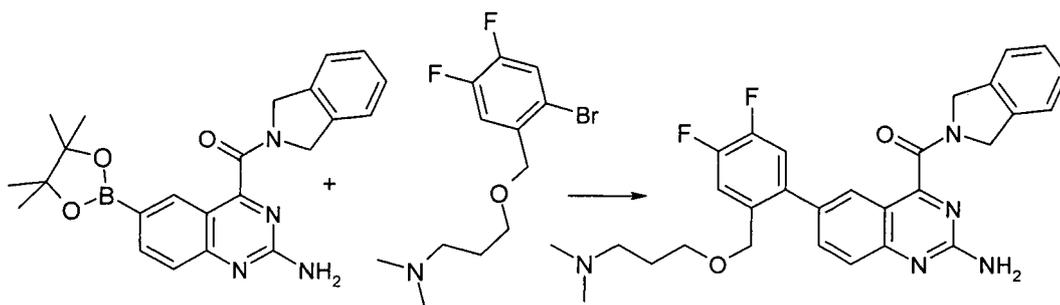
a)



25 A una disolución de 200 mg de (2-bromo-4,5-difluoro-fenil)-metanol y 170 mg de clorhidrato de (3-cloro-propil)-dimetilamina en 4 ml de tetrahidrofurano se le añaden 4 ml de sosa cáustica (al 32%) y 5 mg de yoduro de tetrabutilamonio. Se agita 14 h a 80°C y se enfría hasta 22°C. Se lava tres veces con 5 ml de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra el filtrado a vacío hasta sequedad. El aceite obtenido se utiliza sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Rendimiento: 230 mg (83%) de [2-(2-bromo-4,5-difluoro-benciloxi)-etil]-dimetilamina; tiempo de retención HPLC: 1,32 min

30 b)

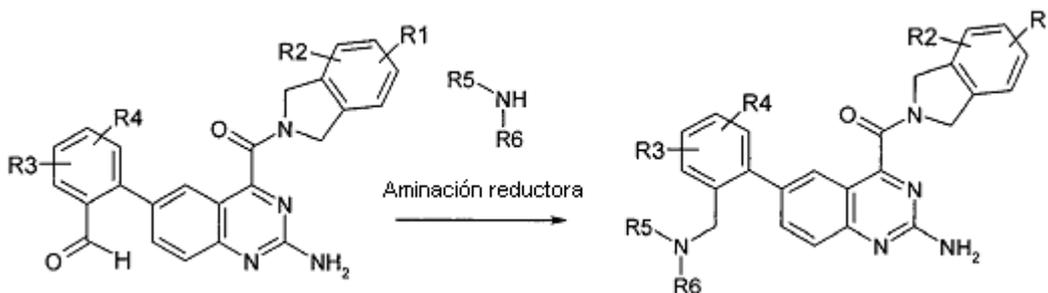


5 A una disolución de 150 mg de [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona en 2 ml de etanol bajo argón se le añaden 88 mg de [3-(2-bromo-4,5-difluoro-benciloxi)-propil]-dimetil-amina, 80 mg de carbonato de potasio, 5 μ l de agua y 12 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II). Se calienta durante 60 min hasta 120°C. A continuación se succiona a través de tierra de diatomeas y se concentra el filtrado a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 1 ml de DMSO y se somete a cromatografía por medio de HPLC preparativa (empresa Agilent). A continuación se concentran y se liofilizan las fracciones de producto obtenidas.

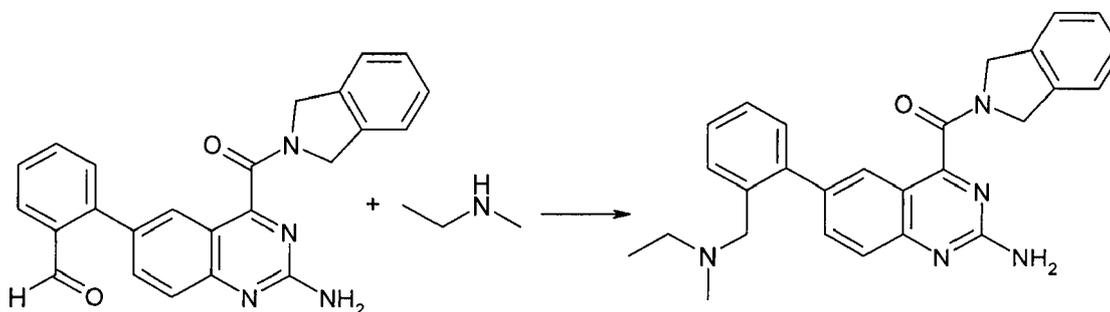
10 Rendimiento: 54 mg (62%) de [2-amino-6-[2-(2-dimetilaminoetoximetil)-4,5-difluoro-fenil]quinazolin-4-il]-isoindolin-2-il-metanona; tiempo de retención HPLC: 1,67 min;

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /TFA- d_4) δ [ppm] 8,07 (s, 2H), 7,86 (d, J = 7,7, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,80 (s, 6H), 1,86 (m, 2H).

Síntesis de bencilaminas por medio de aminación reductora



15 (2-Amino-6-[2-[(etil-metil-amino)-metil]-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A10") (ejemplo comparativo)



20 Se disuelven 100 mg de 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzaldehído en 2 ml de 1,2-dicloroetano y 2 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 44 μ l de metiletilamina y 15 μ l de ácido acético glacial y se agita 6 h a 60°C. Tras el enfriamiento hasta 25°C se añaden 170 mg de triacetoxiborohidruro de sodio y se agita 12 h más a 25°C. Se vierte sobre agua, se extrae tres veces con diclorometano y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se concentra el filtrado hasta sequedad y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

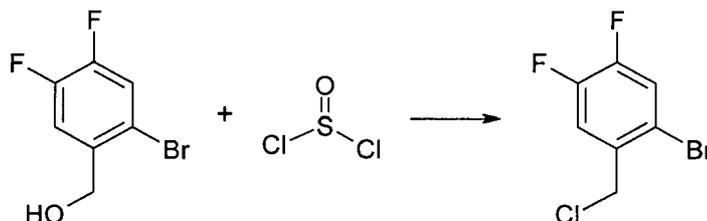
25 Rendimiento: 36 mg (33%) de (2-amino-6-[2-[(etil-metil-amino)-metil]-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;

tiempo de retención LC-MS: 1,41 min;

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,101 (s, 1H), 8,050 (d, 1H), 7,888 (d, 1H), 7,708-7,554 (m, 1H), 7,574-7,507 (m, 2H), 7,442-7,424 (m, 2H), 7,347 (t, 1H), 7,285 (t, 1H), 7,296 (d, 1H), 5,028 (s, 2H), 4,356-4,163 (m, 2H), 3,056-2,794 (m, 2H), 2,508 (s, 3H), 0,992 (t, 3H).

5 Síntesis de bencilaminas por medio de alquilación

1-Bromo-2-clorometil-4,5-difluoro-benceno

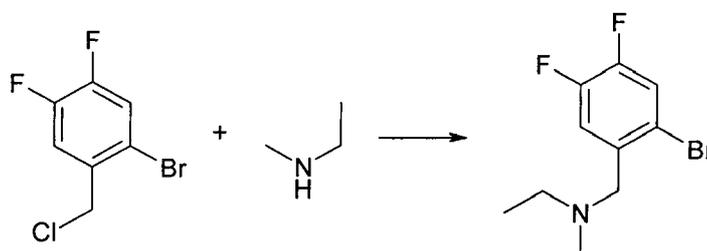


A 300 mg de (2-bromo-4,5-difluoro-fenil)-metanol en 2,5 ml de diclorometano se le añaden gota a gota 146 μl de cloruro de tionilo en 2,5 ml de diclorometano y se agita 2 h a 25°C . Se concentra a vacío hasta sequedad, se lleva a 10 ml de tolueno y se repite la operación. El residuo se utiliza sin tratamiento adicional en las reacciones sucesivas.

Rendimiento: 324 mg (99%) de 1-bromo-2-clorometil-4,5-difluoro-benceno;

tiempo de retención HPLC: 3,37 min.

(2-Bromo-4,5-difluoro-bencil)-metiletilamina

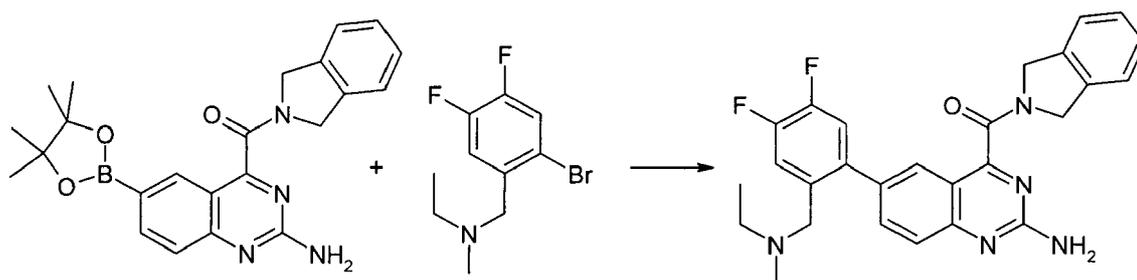


Se disuelven 200 mg de 1-bromo-2-clorometil-4,5-difluoro-benceno en 5 ml de acetonitrilo. Se añaden 540 mg de carbonato de cesio y 146 μl de metiletilamina y se agita 16 h a 80°C . Tras el enfriamiento hasta 25°C se filtra y se concentra el filtrado hasta sequedad. Se lleva a 5 ml de acetato de etilo, se lava con 5 ml de sosa cáustica 2 N y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se concentra el filtrado hasta sequedad, tras lo cual se aísla el producto como aceite.

Rendimiento: 170 mg (78%) de (2-bromo-4,5-difluoro-bencil)-metiletilamina;

tiempo de retención LC-MS: 1,00 min.

{2-Amino-6-[2-(metiletilamino-metil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A44")

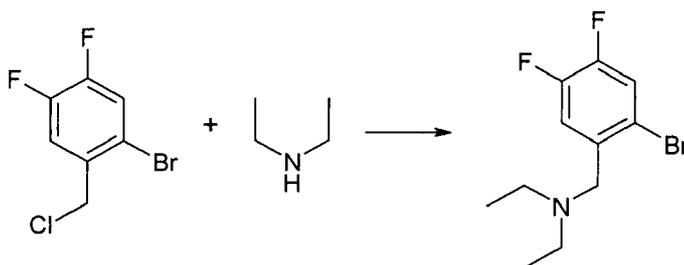


A una disolución de 200 mg de [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-

isoindol-2-il)-metanona en 4 ml de etanol bajo argón se le añaden 152 mg de (2-bromo-4,5-difluoro-bencil)-metil-etilamina, 133 mg de carbonato de potasio, 9 μ l de agua y 20 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). Se calienta durante 30 min hasta 120°C; se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas y se concentra el filtrado y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).
5 Rendimiento: 83 mg (37%) de {2-amino-6-[2-(metiletilamino-metil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona; tiempo de retención LC-MS: 1,59 min;

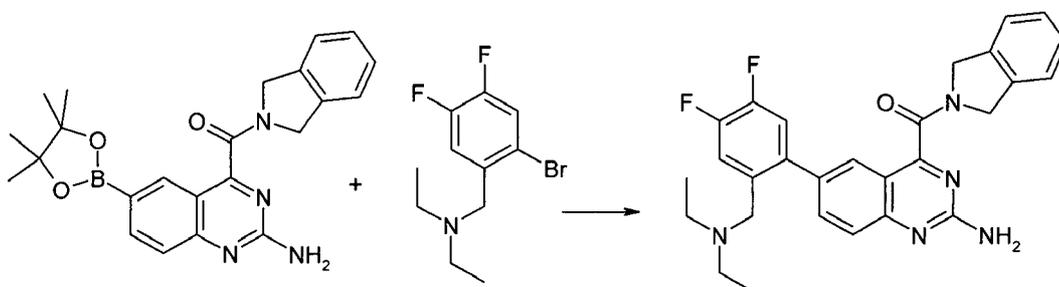
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,12 (d, J = 1,9, 1H), 8,04 (dd, J = 1,9, 8,7, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 8,1, 10,9, 1H), 7,45 (d, J = 7,4, 1H), 7,35 (t, J = 7,2, 1H), 7,31 (t, J = 7,2, 1H), 7,25 (d, J = 7,4, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,07 - 2,92 (m, 2H), 2,91 - 2,79 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,2, 6H).

10 (2-Bromo-4,5-difluoro-bencil)-dietilamina



Se disuelven 200 mg de 1-bromo-2-clorometil-4,5-difluoro-benceno en 5 ml de acetonitrilo. Se añaden 540 mg de carbonato de cesio y 132 μ l de dietilamina y se agita 16 h a 80°C. Tras el enfriamiento hasta 25°C se filtra y se concentra el filtrado hasta sequedad. Se lleva a 5 ml de acetato de etilo, se lava con 5 ml de sosa cáustica 2 N y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se concentra el filtrado hasta sequedad, tras lo cual se aísla el producto como aceite. Rendimiento: 190 mg (83%) de (2-bromo-4,5-difluoro-bencil)-dietilamina; tiempo de retención LC-MS: 1,59 min.
15

{2-Amino-6-[2-(dietilamino-metil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A45")

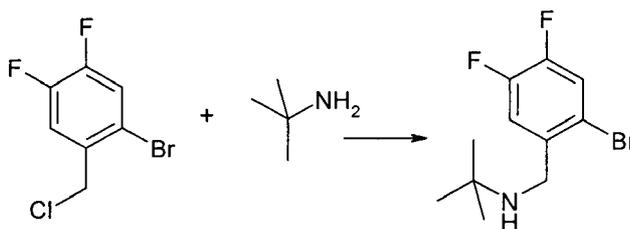


A una disolución de 170 mg de [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona en 4 ml de etanol bajo argón se le añaden 148 mg de (2-bromo-4,5-difluoro-bencil)-dietilamina, 170 mg de carbonato de potasio, 7 μ l de agua y 17 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). Se calienta durante 30 min hasta 120°C; se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas y se concentra el filtrado y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).
20

Rendimiento: 40 mg (20%) de {2-amino-6-[2-(dietilamino-metil)-4,5-difluorofenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona; tiempo de retención LC-MS: 1,56 min;
25

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,12 (d, J = 1,9, 1H), 8,04 (dd, J = 1,9, 8,7, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 8,1, 10,9, 1H), 7,45 (d, J = 7,4, 1H), 7,35 (t, J = 7,2, 1H), 7,31 (t, J = 7,2, 1H), 7,25 (d, J = 7,4, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,07 - 2,92 (m, 2H), 2,91 - 2,79 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,2, 6H).

30 (2-Bromo-4,5-difluoro-bencil)-terc-butilamina

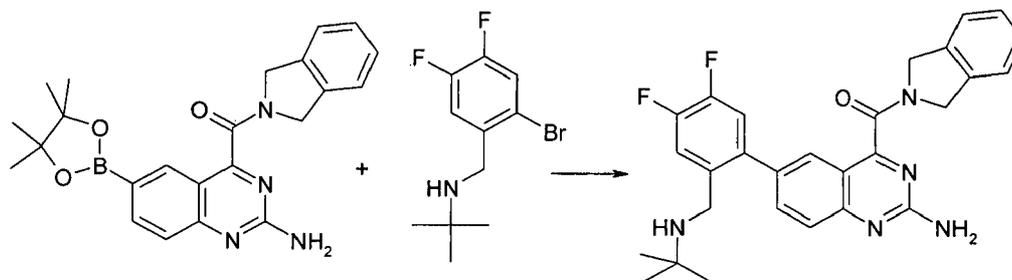


5 Se disuelven 200 mg de 1-bromo-2-clorometil-4,5-difluoro-benceno en 5 ml de acetonitrilo. Se añaden 540 mg de carbonato de cesio y 123 μ l de terc-butilamina y se agita 16 h a 80°C. Tras el enfriamiento hasta 25°C se filtra y se concentra el filtrado hasta sequedad. Se lleva a 5 ml de acetato de etilo, se lava con 5 ml de sosa cáustica 2 N y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se concentra el filtrado hasta sequedad, tras lo cual se aísla el producto como aceite.

Rendimiento: 210 mg (91%) de (2-bromo-4,5-difluoro-bencil)-terc-butilamina;

tiempo de retención LC-MS: 1,17 min.

{2-Amino-6-[2-(terc-butilamino-metil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A46")



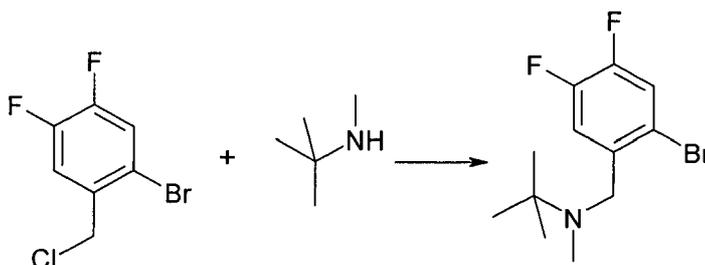
10 A una disolución de 250 mg de [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona en 10 ml de etanol bajo argón se le añaden 184 mg de (2-bromo-4,5-difluoro-bencil)-terc-butilamina, 166 mg de carbonato de potasio, 11 μ l de agua y 25 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). Se calienta durante 30 min hasta 120°C; se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas y se concentra el filtrado y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

15 Rendimiento: 90 mg (31%) de {2-amino-6-[2-(terc-butilamino-metil)-4,5-difluorofenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;

tiempo de retención LC-MS: 1,55 min;

20 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_4$) δ [ppm] 8,16 (d, J = 1,8, 1H), 8,07 (dd, J = 1,7, 8,7, 1H), 7,92 - 7,81 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 8,1, 10,9, 1H), 7,45 (d, J = 7,4, 1H), 7,36 (dd, J = 5,1, 9,2, 1H), 7,31 (t, J = 7,4, 1H), 7,24 (d, J = 7,4, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 1,09 (s, 9H).

(2-Bromo-4,5-difluoro-bencil)-terc-butil-metil-amina



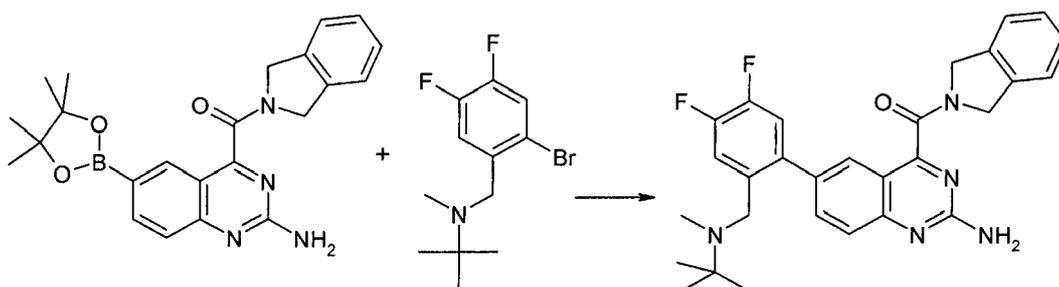
25 Se disuelven 200 mg de 1-bromo-2-clorometil-4,5-difluoro-benceno en 5 ml de acetonitrilo. Se añaden 540 mg de carbonato de cesio y 206 μ l de terc-butilmetilamina y se agita 16 h a 80°C. Tras el enfriamiento hasta 25°C se filtra y se concentra el filtrado hasta sequedad. Se lleva a 5 ml de acetato de etilo, se lava con 5 ml de sosa cáustica 2 N y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se concentra el filtrado hasta

sequedad, tras lo cual se aísla el producto como aceite.

Rendimiento: 210 mg (87%) de (2-bromo-4,5-difluoro-bencil)-terc-butil-metil-amina;

tiempo de retención LC-MS: 1,16 min.

5 (2-Amino-6-{2-[(terc-butil-metil-amino)-metil]-4,5-difluoro-fenil}-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A47")

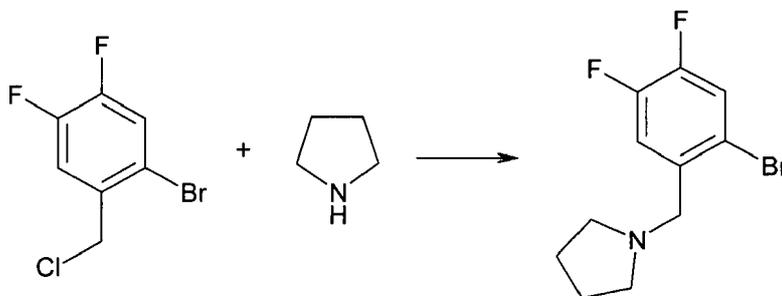


10 A una disolución de 150 mg de [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona en 4 ml de etanol bajo argón se le añaden 171 mg de (2-bromo-4,5-difluoro-bencil)-terc-butilmetil-amina, 124 mg de carbonato de potasio, 9 μ l de agua y 22 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). Se calienta durante 30 min hasta 120°C; se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas y se concentra el filtrado y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

Rendimiento: 20 mg (9%) de (2-amino-6-{2-[(terc-butil-metil-amino)-metil]-4,5-difluoro-fenil}-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;

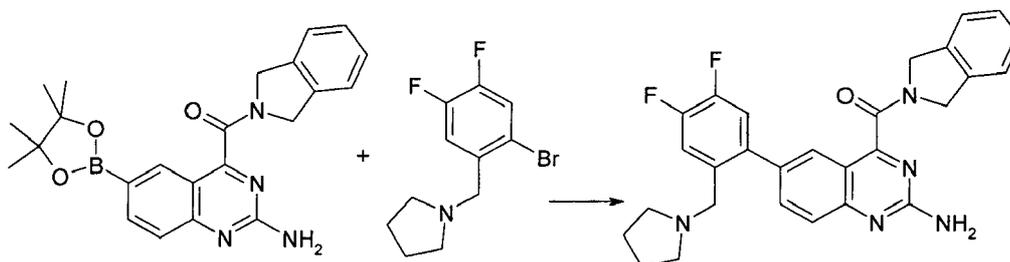
tiempo de retención LC-MS: 2,22 min.

15 1-(2-Bromo-4,5-difluoro-bencil)-pirrolidina



20 Se disuelven 200 mg de 1-bromo-2-clorometil-4,5-difluoro-benceno en 5 ml de acetonitrilo. Se añaden 540 mg de carbonato de cesio y 102 μ l de pirrolidina y se agita 16 h a 80°C. Tras el enfriamiento hasta 25°C se filtra y se concentra el filtrado hasta sequedad. Se lleva a 5 ml de acetato de etilo, se lava con 5 ml de sosa cáustica 2 N y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se concentra el filtrado hasta sequedad, tras lo cual se aísla el producto como aceite. Rendimiento: 190 mg (83%) de 1-(2-bromo-4,5-difluoro-bencil)-pirrolidina; tiempo de retención LC-MS: 1,09 min.

[2-Amino-6-(4,5-difluoro-2-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A48")



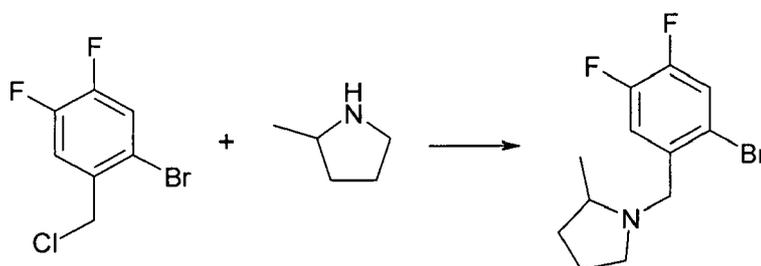
5 A una disolución de 150 mg de [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona en 4 ml de etanol bajo argón se le añaden 129 mg de 1-(2-bromo-4,5-difluoro-bencil)-pirrolidina, 100 mg de carbonato de potasio, 7 μ l de agua y 17 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). Se calienta durante 30 min hasta 120°C; se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas y se concentra el filtrado y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

Rendimiento: 90 mg (31%) de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-pirrolidin-1-ilmetilfenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;

tiempo de retención LC-MS: 1,60 min;

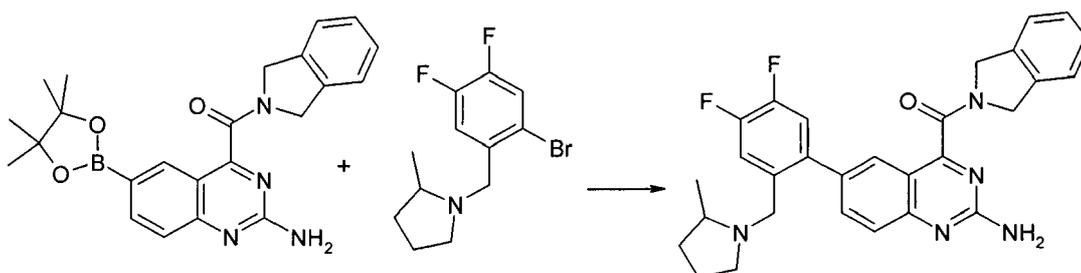
10 1 H-RMN (500 MHz, DMSO- d_6 /TFA- d_1) δ [ppm] 8,11 (d, J = 1,7, 1H), 8,03 (d, J = 8,7, 1H), 7,87 (dd, J = 8,4, 22,5, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,5, 1H), 7,33 (dt, J = 7,2, 14,8, 2H), 7,25 (d, J = 7,4, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 1,79 (s, 4H).

1-(2-Bromo-4,5-difluoro-bencil)-2-metil-pirrolidina



15 Se disuelven 200 mg de 1-bromo-2-clorometil-4,5-difluoro-benceno en 5 ml de acetonitrilo. Se añaden 540 mg de carbonato de cesio y 136 μ l de 2-metil-pirrolidina y se agita 16 h a 80°C. Tras el enfriamiento hasta 25°C se filtra y se concentra el filtrado hasta sequedad. Se lleva a 5 ml de acetato de etilo, se lava con 5 ml de sosa cáustica 2 N y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se concentra el filtrado hasta sequedad, tras lo cual se aísla el producto como aceite. Rendimiento: 190 mg (80%) de 1-(2-bromo-4,5-difluoro-bencil)-2-metil-pirrolidina; tiempo de retención LC-MS: 1,09 min.

20 {2-Amino-6-[4,5-difluoro-2-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A49")

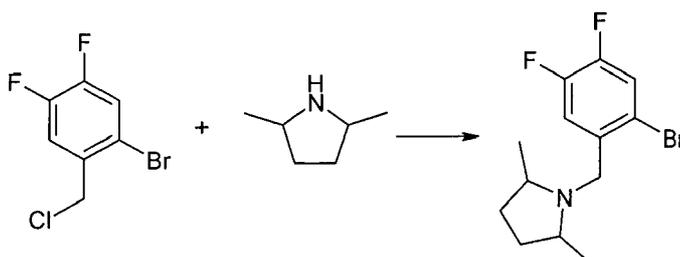


25 A una disolución de 150 mg de [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona en 4 ml de etanol bajo argón se le añaden 136 mg de 1-(2-bromo-4,5-difluoro-bencil)-2-metil-pirrolidina, 100 mg de carbonato de potasio, 7 μ l de agua y 17 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). Se calienta durante 30 min hasta 120°C; se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas y se concentra el filtrado y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

Rendimiento: 25 mg (14%) de {2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona; tiempo de retención LC-MS: 1,65 min;

30 1 H-RMN (500 MHz, DMSO- d_6 /TFA- d_1) δ [ppm] 8,10 (d, J = 1,7, 1H), 8,05 (dd, J = 1,9, 8,6, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 8,1, 10,9, 1H), 7,47 (d, J = 7,5, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,4, 1H), 5,10 - 4,96 (m, 2H), 4,90 (d, J = 12,2, 2H), 4,58 (d, J = 13,9, 1H), 4,12 (d, J = 13,9, 1H), 3,41 - 3,20 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 8,8, 20,0, 1H), 2,12 - 1,97 (m, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,62 - 1,40 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,4, 3H).

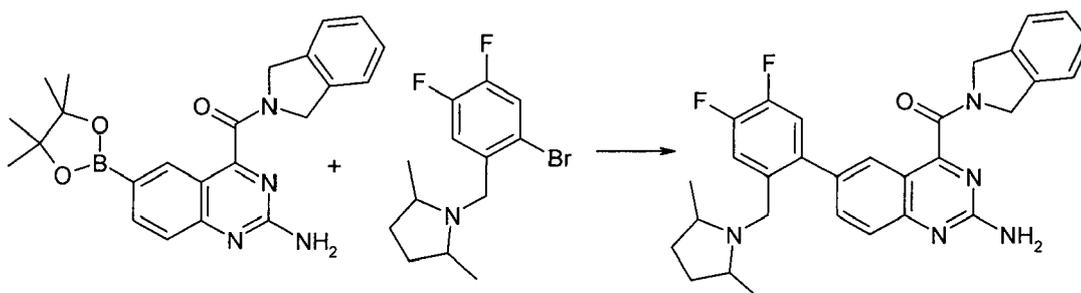
1-(2-Bromo-4,5-difluoro-bencil)-2,5-dimetil-pirrolidina



- 5 Se disuelven 200 mg de 1-bromo-2-clorometil-4,5-difluoro-benceno en 5 ml de acetonitrilo. Se añaden 540 mg de carbonato de cesio y 152 μ l de 2,5-dimetil-pirrolidina y se agita 16 h a 80°C. Tras el enfriamiento hasta 25°C se filtra y se concentra el filtrado hasta sequedad. Se lleva a 5 ml de acetato de etilo, se lava con 5 ml de sosa cáustica 2 N y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se concentra el filtrado hasta sequedad, tras lo cual se aísla el producto como aceite.

Rendimiento: 210 mg (83%) de 1-(2-bromo-4,5-difluoro-bencil)-2,5-dimetil-pirrolidina; tiempo de retención LC-MS: 1,19 min.

- 10 {2-Amino-6-[2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A50")



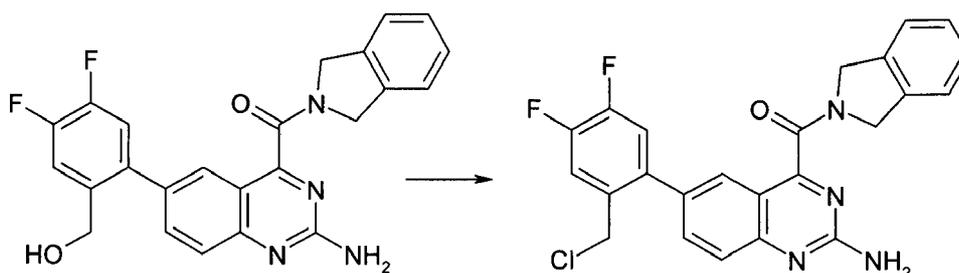
- 15 A una disolución de 150 mg de [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona en 4 ml de etanol bajo argón se le añaden 143 mg de 1-(2-bromo-4,5-difluoro-bencil)-2,5-dimetilpirrolidina, 100 mg de carbonato de potasio, 7 μ l de agua y 17 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). Se calienta durante 30 min hasta 120°C; se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas y se concentra el filtrado y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

Rendimiento: 40 mg (22%) de {2-amino-6-[2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;

tiempo de retención LC-MS: 1,65 min;

- 20 1 H-RMN (500 MHz, DMSO- d_6 /TFA- d_4) δ [ppm] 8,07 (d, J = 1,6, 1H), 8,05 (d, J = 8,8, 1H), 7,92 (d, J = 8,6, 1H), 7,89 (dd, J = 8,2, 11,1, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,45 (d, J = 7,3, 1H), 7,38 (dt, J = 7,2, 18,5, 2H), 7,27 (d, J = 7,0, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,32 (q, J = 6,1, 12,4, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,5, 6H).

[2-Amino-6-(2-clorometil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona



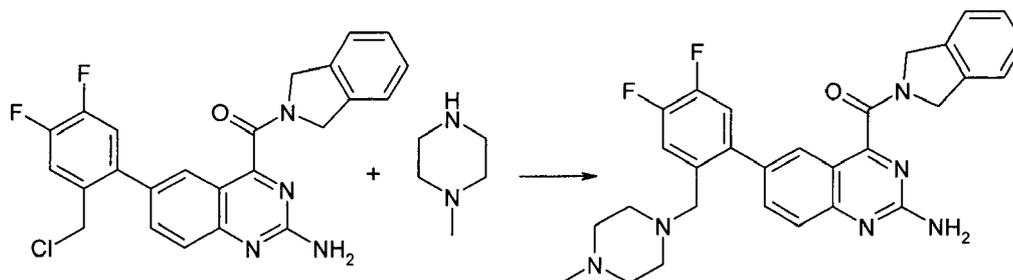
- 25 A 200 mg de [2-amino-6-(2-hidroxiometil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona en 2 ml

de diclorometano se le añaden gota a gota 67 μ l de cloruro de tionilo en 2 ml de diclorometano y se agita 2 h a 25°C. Se concentra a vacío hasta sequedad, se lleva a 10 ml de tolueno y se repite la operación. El residuo se utiliza sin tratamiento adicional en las reacciones sucesivas.

5 Rendimiento: 198 mg de (95%) [2-amino-6-(2-clorometil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;

tiempo de retención LC-MS: 2,31 min.

{2-Amino-6-[4,5-difluoro-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A52")



10 Se disuelven 200 mg de [2-amino-6-(2-clorometil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona en 5 ml de acetonitrilo. Se añaden 289 mg de carbonato de cesio y 84 μ l de metilpiperazina y se agita 16 h a 80°C. Tras el enfriamiento hasta 25°C se filtra y se concentra el filtrado hasta sequedad. Se lleva a 5 ml de acetato de etilo, se lava con 5 ml de sosa cáustica 2 N y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se concentra el filtrado hasta sequedad y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

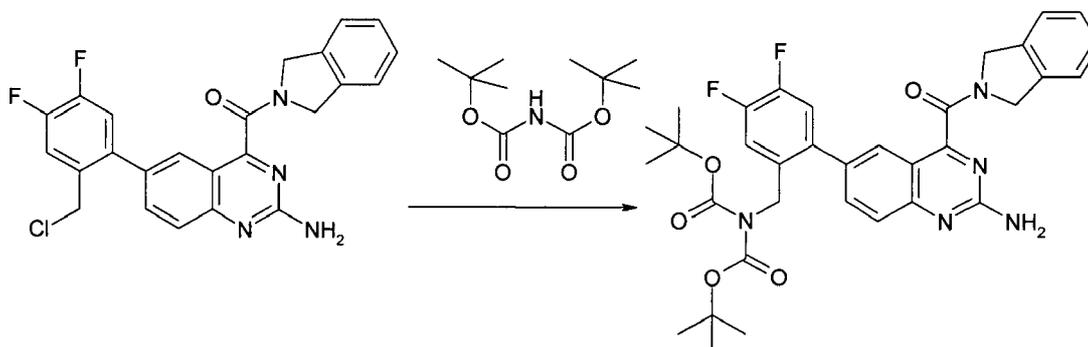
15

Rendimiento: 14 mg (6%) de {2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona; tiempo de retención LC-MS: 1,69 min;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,10 (d, J = 1,6, 1H), 8,06 (dd, J = 1,8, 8,6, 1H), 7,85 (d, J = 8,7, 1H), 7,76 (dd, J = 8,3, 11,4, 1H), 7,52 (dd, J = 8,1, 11,1, 1H), 7,45 (d, J = 7,1, 1H), 7,34 (td, J = 6,9, 13,2, 2H), 7,26 (d, J = 6,9, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,53 - 3,00 (m, 9H), 2,86 (s, 3H).

20

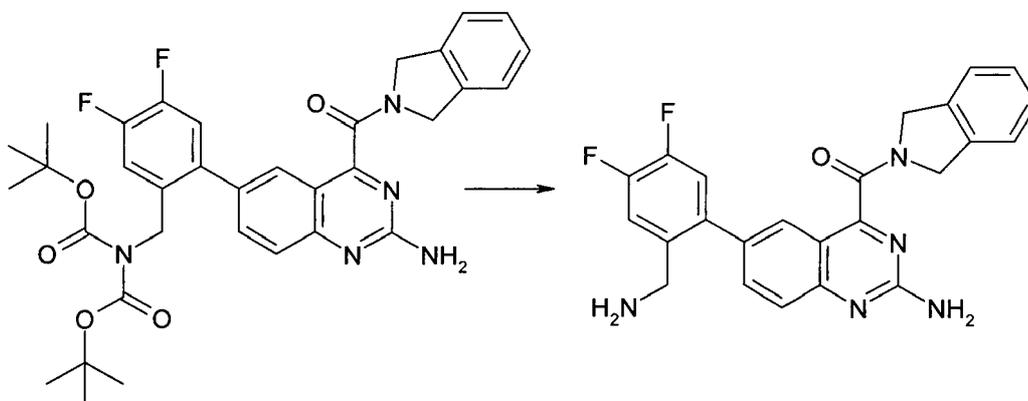
Éster terc-butílico del ácido {2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencil}-bis-carbámico ("A53")



25 Se disuelven 190 mg de [2-amino-6-(2-clorometil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona en 2 ml de etil metil cetona. Se añaden 381 mg de carbonato de cesio, 4 mg de yoduro de litio y 85 mg de dicarboxilato de di-terc-butilimino y se agita 3 h a 70°C. Se filtra el precipitado, se lava con acetato de etilo y se concentra la disolución madre. Se lleva el aceite generado a acetato de etilo y se lava con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, antes de secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se concentra el filtrado hasta sequedad.

30 Rendimiento: 250 mg (84%) de éster terc-butílico del ácido {2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencil}-bis-carbámico; tiempo de retención LC-MS: 2,49 min (método apolar).

[2-Amino-6-(2-aminometil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A54")



Se disuelven 250 mg de éster terc-butílico del ácido {2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencil}-bis-carbámico en 4 ml de dioxano/HCl (1 M). Se agita 1 h a 25°C y se concentra a vacío hasta sequedad.

5

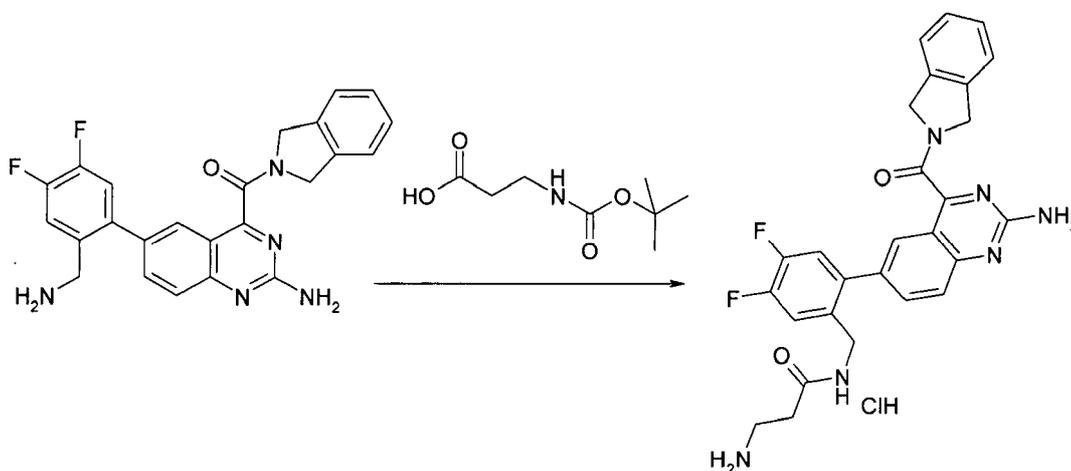
Rendimiento: 190 mg (100%) de [2-amino-6-(2-aminometil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;

tiempo de retención LC-MS: 1,55 min;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,08 (dd, J = 1,6, 10,1, 2H), 7,85 (d, J = 8,5, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 3H), 7,33 (s, 2H), 7,26 (d, J = 7,2, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,14 (s, 2H).

10

Clorhidrato de 3-amino-N-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencil}-propionamida ("A55")



15

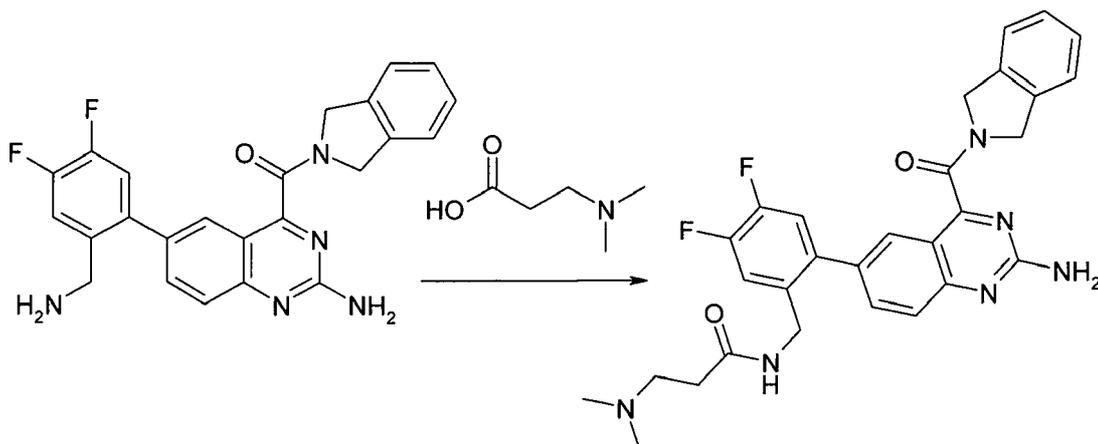
A una disolución de 46 mg de ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-propiónico en 1 ml de DMF se le añaden 85 mg de TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio), 112 μl de 4-metilmorfolina y 88 mg de [2-amino-6-(2-aminometil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona. Se agita 16 h a 22°C y se aísla el producto directamente mediante cromatografía en columna.

Rendimiento: 25 mg (23%) de clorhidrato de 3-amino-N-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencil}-propionamida; tiempo de retención LC-MS: 1,59 min;

20

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,12 - 8,04 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,5, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 3H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,2, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,94 (t, J = 6,8, 2H), 2,48 (d, J = 6,7, 2H).

N-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencil}-3-dimetil-amino-propionamida ("A56")



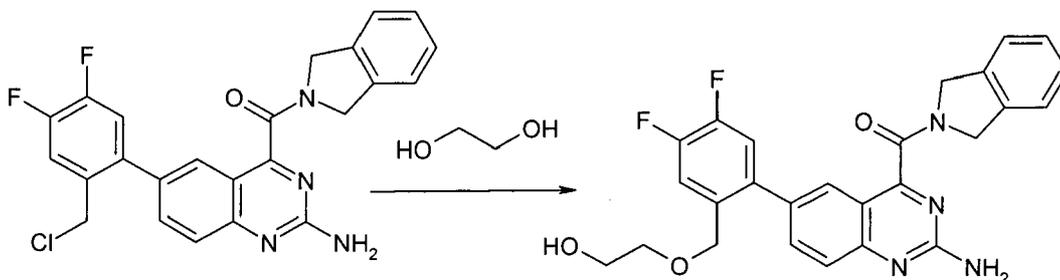
5 A una disolución de 43 mg de clorhidrato del ácido 3-dimetilamino-propiónico en 1 ml de DMF se le añaden 85 mg de TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), 112 μ l de 4-metilmorfolina y 100 mg de [2-amino-6-(2-aminometil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona. Se agita 16 h a 22°C y se aísla el producto directamente mediante cromatografía en columna.

Rendimiento: 25 mg (23%) de N-(2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencil)-3-dimetilamino-propionamida;

tiempo de retención LC-MS: 1,60 min;

10 1 H-RMN (500 MHz, DMSO- d_6 /TFA- d_4) δ [ppm] 8,08 (dd, J = 1,7, 7,6, 2H), 7,86 (d, J = 9,4, 1H), 7,44 (ddd, J = 8,1, 11,5, 19,1, 3H), 7,34 (dt, J = 7,2, 18,5, 2H), 7,26 (d, J = 7,5, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,24 (t, J = 7,1, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,60 (t, J = 4,7, 2H), 2,11 (s, 3H).

{2-Amino-6-[4,5-difluoro-2-(2-hidroxi-etoximetil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A59")



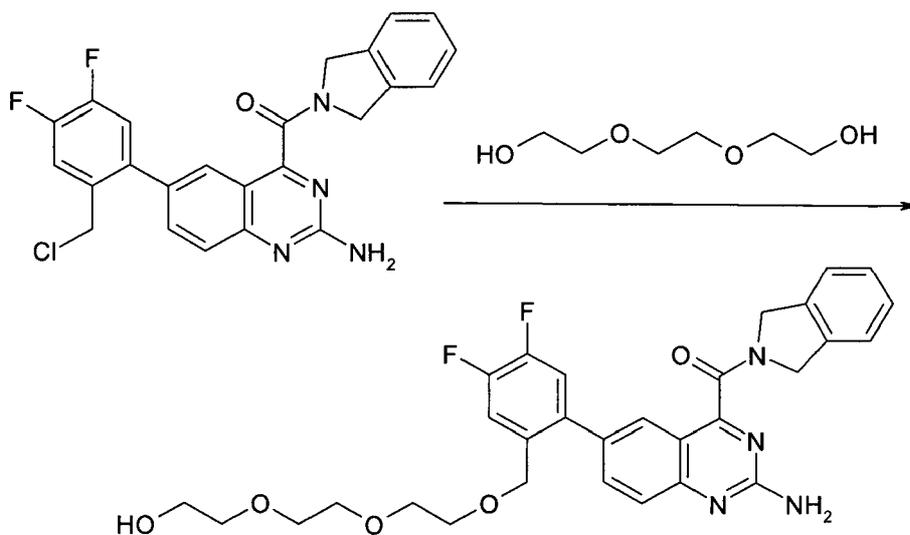
15 Se añaden 10 mg de hidruro de sodio (suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite de parafina) por porciones a 14 μ l de etilenglicol en 2 ml de THF y se agita 1 h a 25°C. A esta disolución se le añade gota a gota una disolución de 100 mg de [2-amino-6-(2-clorometil-5-fluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona junto con 101 μ l de trietilamina en 2 ml de tetrahidrofurano (secado). A continuación se agita durante la noche a 70°C y se concentra hasta sequedad. Se lleva a 1 ml de dimetilsulfóxido y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

20 Rendimiento: 8 mg (8%) de {2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(2-hidroxi-etoximetil)fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;

tiempo de retención LC-MS: 2,50 min;

25 1 H-RMN (500 MHz, DMSO- d_6 /TFA- d_4) δ [ppm] 8,13 (dd, J = 8,7, 1,9, 1H), 8,09 (d, J = 1,7, 1H), 7,85 (d, J = 8,6, 1H), 7,62 (dd, J = 11,6, 8,4, 1H), 7,44 (t, J = 9,4, 2H), 7,33 (dt, J = 18,2, 7,1, 2H), 7,26 (d, J = 7,3, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,47 (t, J = 5,0, 2H), 3,36 (t, J = 5,0, 2H).

[2-Amino-6-(4,5-difluoro-2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoximetil}-fenil)-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A60")

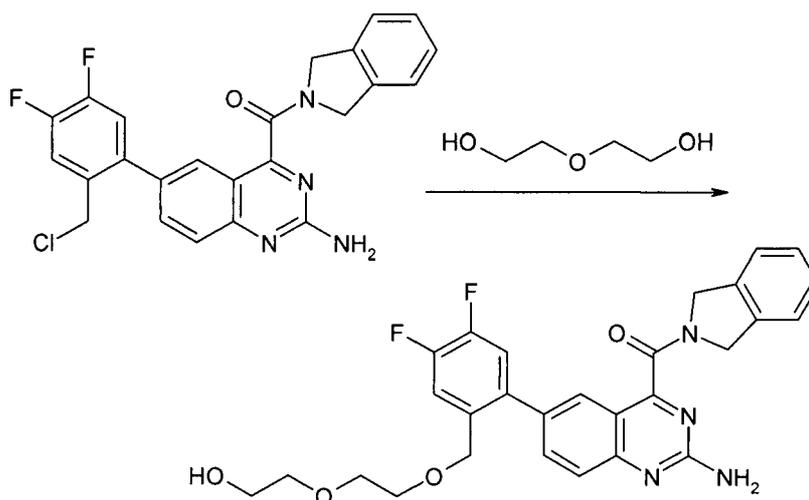


5 Se añaden 10 mg de hidruro de sodio (suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite de parafina) por porciones a 1 ml de trietilenglicol en 2 ml de THF y se agita 1 h a 25°C. A esta disolución se le añade gota a gota una disolución de 100 mg de [2-amino-6-(2-clorometil-5-fluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona junto con 29 μ l de trietilamina en 2 ml de tetrahidrofurano (secado). A continuación se agita durante la noche a 70°C y se concentra hasta sequedad. Se lleva a 1 ml de dimetilsulfóxido y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

Rendimiento: 38 mg (33%) de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoximetil}-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona; tiempo de retención LC-MS: 2,00 min;

10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /TFA- d_4) δ [ppm] 8,13 (dd, J = 8,7, 1,9, 1H), 8,08 (d, J = 1,8, 1H), 7,85 (d, J = 8,6, 1H), 7,57 (dd, J = 11,6, 8,4, 1H), 7,45 (dd, J = 13,2, 5,9, 2H), 7,33 (dt, J = 18,0, 7,2, 2H), 7,26 (d, J = 7,3, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,52 - 3,40 (m, 12H).

(2-Amino-6-{4,5-difluoro-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoximetil]-fenil}-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A61")



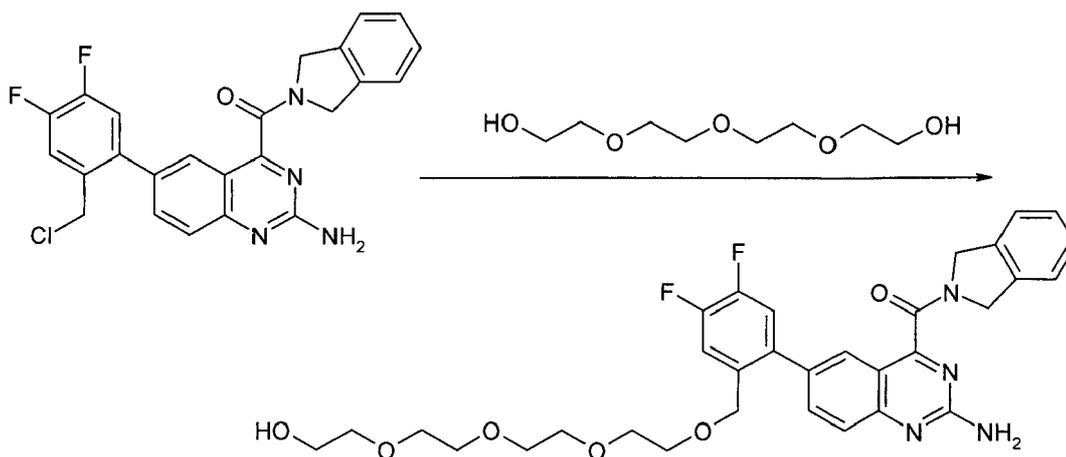
15 Se añaden 10 mg de hidruro de sodio (suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite de parafina) por porciones a 1 g de dietilenglicol en 2 ml de THF y se agita 1 h a 25°C. A esta disolución se le añade gota a gota una disolución de 100 mg de [2-amino-6-(2-clorometil-5-fluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona junto con 29 μ l de trietilamina en 2 ml de tetrahidrofurano (secado). A continuación se agita durante la noche a 70°C y se concentra hasta sequedad. Se lleva a 1 ml de dimetilsulfóxido y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

20 Rendimiento: 30 mg (28%) de (2-amino-6-{4,5-difluoro-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoximetil]-fenil}-quinazolin-4-il)-(1,3-

dihidro-isoindol-2-il)-metanona; tiempo de retención LC-MS: 1,99 min;

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,12 (dd, $J = 8,6, 1,8, 1\text{H}$), 8,07 (d, $J = 1,8, 1\text{H}$), 7,85 (d, $J = 8,8, 1\text{H}$), 7,57 (dd, $J = 11,5, 8,3, 1\text{H}$), 7,45 (dd, $J = 13,1, 6,0, 2\text{H}$), 7,33 (dt, $J = 18,2, 7,2, 2\text{H}$), 7,26 (d, $J = 7,2, 1\text{H}$), 5,04 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,49 - 3,43 (m, 6H), 3,38 (t, $J = 5,1, 2\text{H}$).

- 5 {2-Amino-6-[4,5-difluoro-2-(2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi-metil)-fenil]-quinazolin-4-il]}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A62")

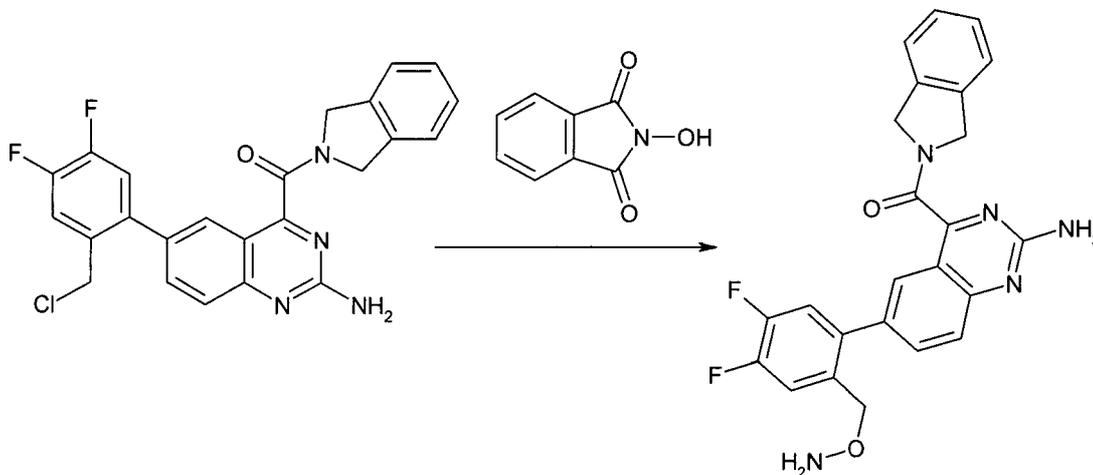


- 10 Se añaden 20 mg de hidruro de sodio (suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite de parafina) por porciones a 1 g de tetraetilenglicol en 2 ml de THF y se agita 1 h a 25°C. A esta disolución se le añade gota a gota una disolución de 200 mg de [2-amino-6-(2-clorometil-5-fluoro-fenil)-quinazolin-4-il]}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona junto con 57 μl de trietilamina en 2 ml de tetrahidrofurano (secado). A continuación se agita durante la noche a 70°C y se concentra hasta sequedad. Se lleva a 2 ml de dimetilsulfóxido y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

- 15 Rendimiento: 80 mg (32%) de {2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etoximetil]-fenil]-quinazolin-4-il]}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona; tiempo de retención LC-MS: 2,05 min;

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,12 (dd, $J = 8,7, 1,6, 1\text{H}$), 8,08 (d, $J = 1,7, 1\text{H}$), 7,86 (d, $J = 8,6, 1\text{H}$), 7,57 (dd, $J = 11,5, 8,3, 1\text{H}$), 7,44 (t, $J = 9,4, 2\text{H}$), 7,33 (dt, $J = 18,5, 7,4, 2\text{H}$), 7,26 (d, $J = 7,5, 1\text{H}$), 5,04 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,54 - 3,39 (m, 16H).

[2-Amino-6-(2-aminoximetil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il]}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A63")

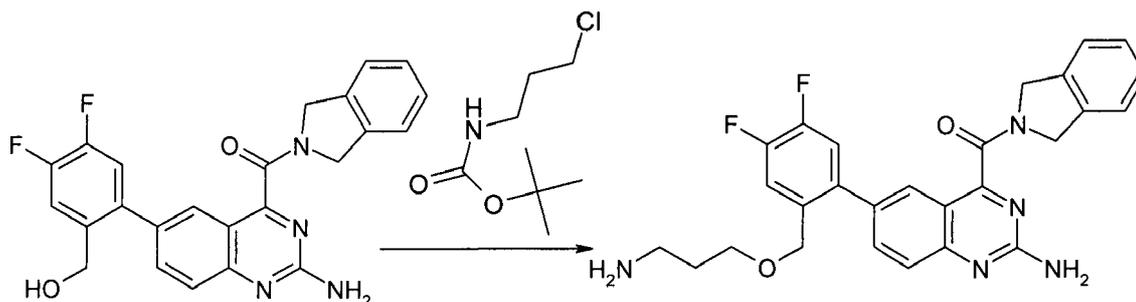


- 20 Se añaden 57 mg de carbonato de potasio a 34 mg de N-hidroxifalimida en 1 ml de 1-metil-2-pirrolidón y se agita 1 h a 25°C. A esta disolución se le añaden 100 mg de [2-amino-6-(2-clorometil-5-fluoro-fenil)-quinazolin-4-il]}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona. A continuación se agita durante la noche a 25°C. A continuación se mezcla con 10 ml

de agua helada, se separa mediante filtración el precipitado generado y se suspende en 20 ml de diclorometano. Se añaden 20 µl de hidróxido de hidrazinio y se agita 4 h a 25°C. Se separa mediante filtración del precipitado, se concentra el filtrado hasta sequedad, se lleva a 1 ml de dimetilsulfóxido y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

- 5 Rendimiento: 29 mg (29%) de [2-amino-6-(2-aminoximetil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona; tiempo de retención LC-MS: 1,82 min.

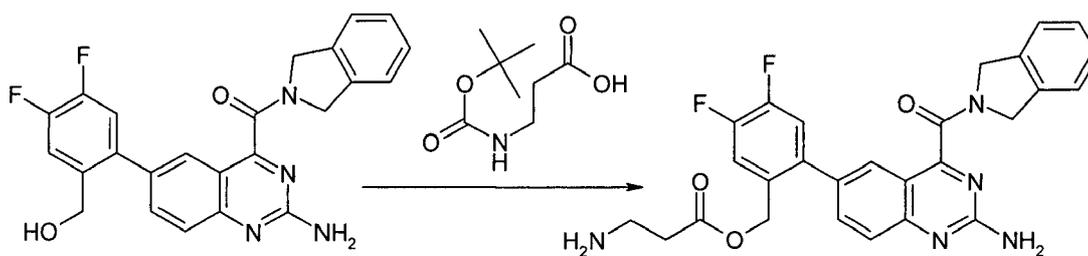
[2-Amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A64")



- 10 Se disuelven 100 mg de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona junto con 90 mg de éster terc-butílico del ácido (3-cloro-propil)-carbámico en 3 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 2 ml de sosa cáustica (al 32%) y 2 mg de yoduro de tetrabutilamonio y se agita 16 h a 80°C. Se extrae tres veces con 5 ml de acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se concentra el filtrado hasta sequedad, se lleva a 3 ml de diclorometano y se mezcla con 1 ml de HCl 4 N en dioxano. Tras 1 h a 25°C se concentra a vacío hasta sequedad y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

Rendimiento: 18 mg (16%) de [2-amino-6-[2-(3-amino-propoximetil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona; tiempo de retención LC-MS: 1,66 min.

Diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 3-amino-propiónico ("A65")



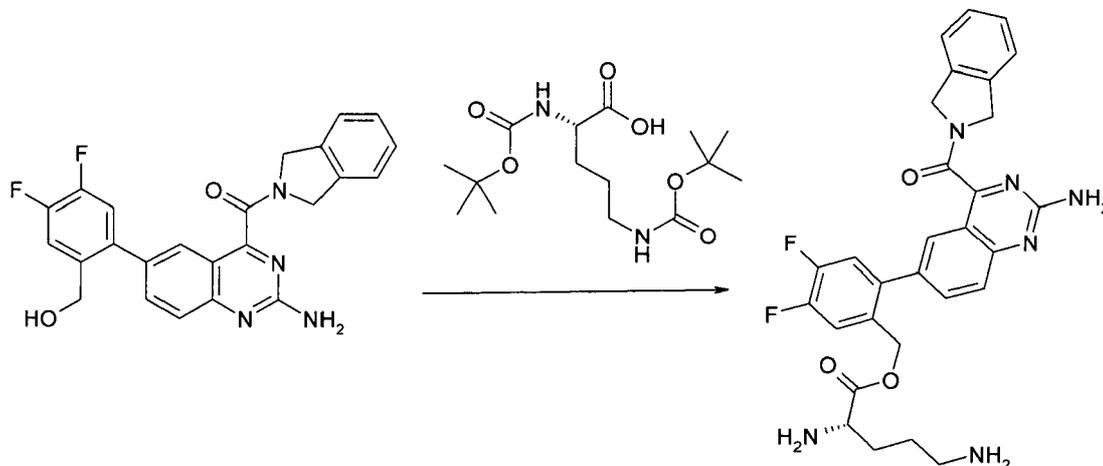
- 20 A una disolución de 875 mg de ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-propiónico en 5 ml de diclorometano se le añaden 477 mg de dicitclohexilcarbodiimida y se agita 1 h a 25°C. Se separa mediante filtración del precipitado y se añade a una disolución de 500 mg de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona y 70 mg de 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) en 10 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 16 h a 25°C y se concentra hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida proporciona 480 mg de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-propiónico. Se disuelve este material en 10 ml de diclorometano y se mezcla con enfriamiento con hielo con 5 ml de HCl 4 N en dioxano. A continuación se sigue agitando 1 h a 25°C, depositándose un precipitado. Éste se succiona y se seca a vacío a 40°C.

- 30 Rendimiento: 330 mg (50%) de diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 3-amino-propiónico; tiempo de retención LC-MS: 1,65 min;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,11 (d, J = 1,7, 1H), 8,07 (dd, J = 1,9, 8,7, 1H), 7,89 (d, J = 8,6, 1H), 7,63 (dd, J = 8,2, 11,3, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,34 (dt, J = 7,2, 17,8, 2H), 7,26 (d, J = 7,3, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,06 (t, J = 6,9, 2H), 2,73 (t, J = 6,9, 2H).

- 35 Diformiato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-

2,5-diamino-pentanoico ("A66")

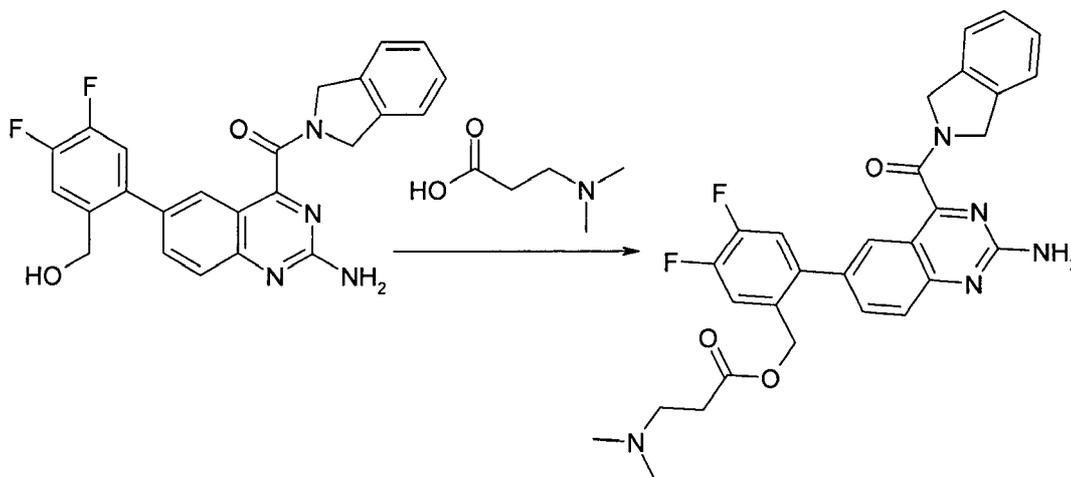


5 A una disolución de 308 mg de ácido (S)-2,5-bis-terc-butoxicarbonilamino-pentanoico en 2 ml de diclorometano se le añaden 95 mg de dicitlohexilcarbodiimida y se agita 1 h a 25°C. Se separa mediante filtración del precipitado y se añade a una disolución de 100 mg de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroxi-metil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona y 3 mg de 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) en 1 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 16 h a 25°C y se concentra hasta sequedad. Al batir con éter de petróleo se obtiene éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2,5-bis-terc-butoxicarbonilamino-pentanoico como un sólido amarillo. Se disuelve este material en 2 ml de diclorometano y se mezcla con enfriamiento con hielo con 4 ml de HCl 4 N en dioxano. A continuación se sigue agitando 3 h a 25°C y a continuación se concentra a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 2 ml de dimetilsulfóxido y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

Rendimiento: 28 mg (22%) de diformiato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2,5-diamino-pentanoico; tiempo de retención LC-MS: 1,45 min;

15 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,15 - 8,07 (m, 2H), 7,86 (d, $J = 8,8$, 1H), 7,56 (dd, $J = 11,7$, 8,4, 1H), 7,44 (d, $J = 7,3$, 1H), 7,34 (dt, $J = 18,0$, 9,4, 3H), 7,26 (d, $J = 7,5$, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,79 (dd, $J = 11,4$, 6,2, 1H), 3,21 (dd, $J = 9,8$, 4,5, 2H), 2,18 (s, 1H), 1,95 - 1,71 (m, 3H).

Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 3-dimetilamino-propiónico ("A67")



20 A una disolución de 2,131 g de clorhidrato del ácido 3-dimetilamino-propiónico en 50 ml de diclorometano se le añaden 1,4 g de trietilamina y 1,431 g de dicitlohexilcarbodiimida y se agita 1 h a 25°C. Se separa mediante filtración del precipitado y a una disolución de 1,5 g de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroxi-metil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona y 21 mg de 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) en 50 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 16 h a 25°C y se concentra hasta sequedad. Se lleva a 50 ml de acetato de etilo, se lava tres veces con

25

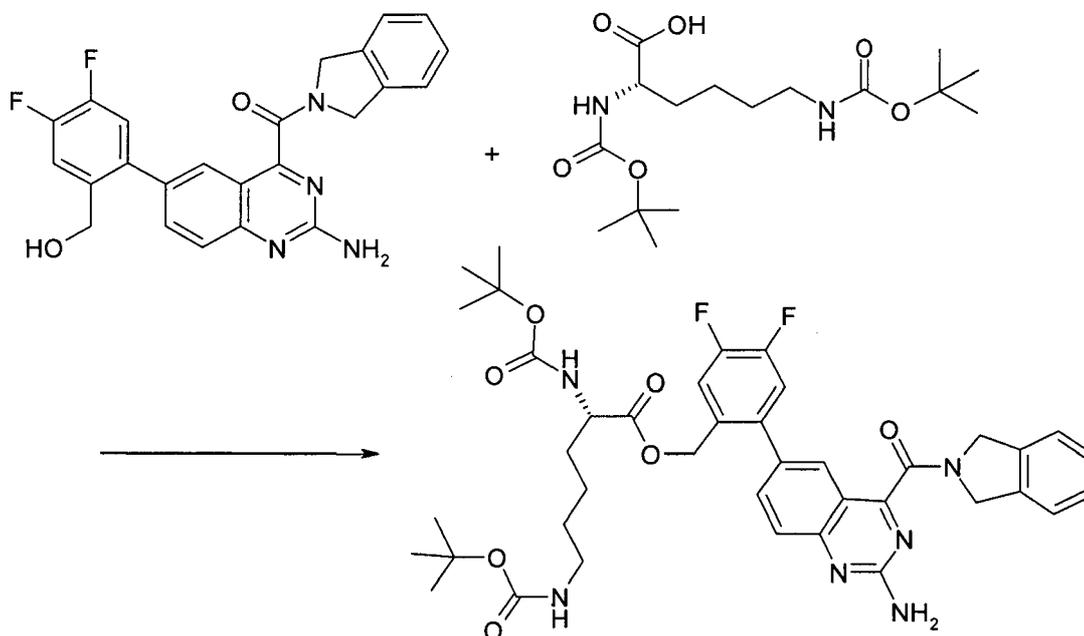
20 ml de agua y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se concentra el filtrado hasta sequedad y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa). Se concentran las fracciones combinadas hasta sequedad y se recrystalizan en 20 ml de acetonitrilo.

5 Rendimiento: 560 mg (30%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 3-dimetilamino-propiónico;

tiempo de retención LC-MS: 1,67 min;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,09 (d, J = 1,7, 1H), 8,06 (dd, J = 8,6, 2,0, 1H), 7,88 (d, J = 8,6, 1H), 7,64 (dd, J = 11,4, 8,3, 1H), 7,48 (dd, J = 10,9, 8,0, 1H), 7,44 (d, J = 7,5, 1H), 7,33 (dt, J = 17,6, 7,3, 2H), 7,26 (d, J = 7,3, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,32 (t, J = 7,4, 2H), 2,89 (t, J = 7,3, 2H), 2,83 (s, 6H).

10 Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2,6-bis-terc-butoxicarbonilamino-hexanoico ("A68")



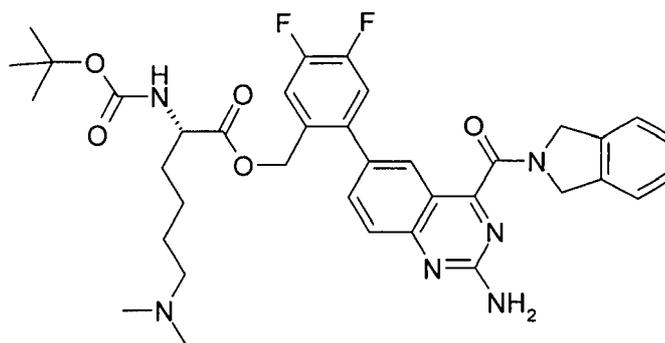
15 A una disolución de 4,807 g de ácido (S)-2,6-bis-terc-butoxicarbonilamino-hexanoico en 50 ml de diclorometano se le añaden 1,431 g de dicitlohexilcarbodiimida y se agita 1 h a 25°C. Se separa mediante filtración del precipitado y se añade a una disolución de 1,5 g de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroxi-metil-fenil)-quinazolin-4-il]-[1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona y 21 mg de 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) en 100 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 16 h a 25°C, se filtra de la parte no disuelta y se concentra el filtrado hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en fase normal.

20 Rendimiento: 1,85 g (70%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2,6-bis-terc-butoxicarbonilamino-hexanoico; tiempo de retención LC-MS: 2,67 min;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,14 (d, J = 1,7, 1H), 8,08 (dd, J = 8,6, 1,9, 1H), 7,89 (d, J = 8,6, 1H), 7,72 (dd, J = 11,3, 8,2, 1H), 7,51 (dd, J = 10,9, 8,0, 1H), 7,44 (d, J = 7,4, 1H), 7,34 (dt, J = 18,5, 7,2, 2H), 7,27 (d, J = 7,3, 1H), 5,14 - 5,03 (m, 4H), 4,93 - 4,84 (m, 2H), 4,17 (t, J = 6,5, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 2H), 1,93 - 1,76 (m, 2H), 1,59 (dt, J = 15,3, 7,5, 2H), 1,53 - 1,32 (m, 20H).

25 De manera análoga se obtiene:

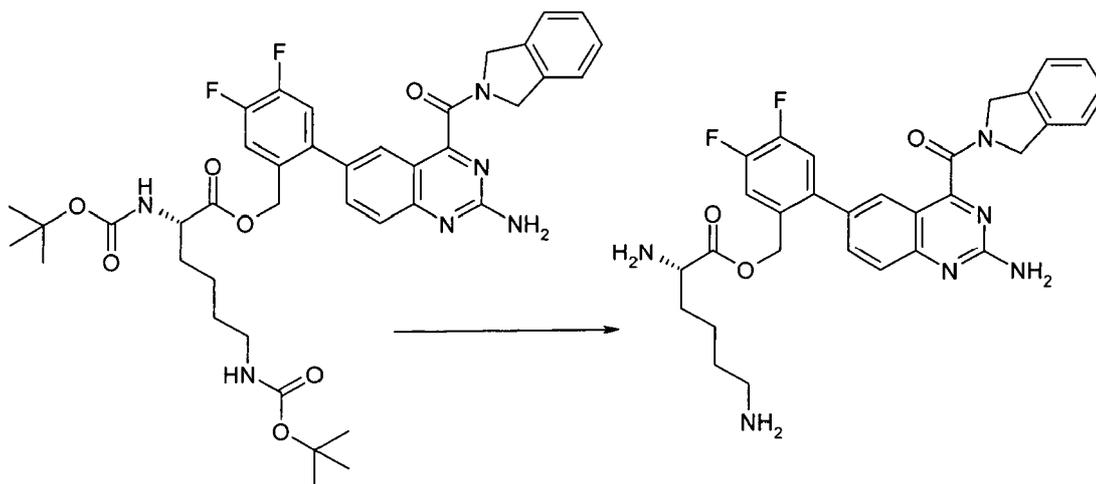
Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-6-dimetilamino-hexanoico ("A70a")



Rendimiento: 1 g (63%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-6-dimetilamino-hexanoico; tiempo de retención LC-MS: 1,87 min;

5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /TFA- d_4) δ [ppm] 8,14 (1 H, d, J 1,6), 8,06 (1 H, dd, J 8,6, 1,7), 7,89 (1 H, d, J 8,7), 7,56 (1 H, dd, J 11,3, 8,1), 7,45 - 7,28 (4 H, m), 7,24 (1 H, d, J 7,4), 5,07 (2 H, s), 5,00 (2 H, dd, J 25,8, 12,8), 4,89 (2 H, s), 3,93 (1 H, dd, J 9,6, 4,8), 3,21 (2 H, s), 3,03 (2 H, t, J 7,7), 2,61 (3 H, t, J 3,5, 1,8), 1,71 - 1,56 (5 H, m), 1,46 - 1,20 (11 H, m).

Formiato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2,6-diamino-hexanoico ("A71")



10

A 1,8 g de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2,6-bis-terc-butoxicarbonilamino-hexanoico en 50 ml de diclorometano se le añaden con enfriamiento con hielo 515 μl de ácido trifluoroacético. A continuación se sigue agitando 16 h a 25°C, se mezcla con 20 ml de n-heptano y a continuación se concentra a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 4 ml de acetonitrilo y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

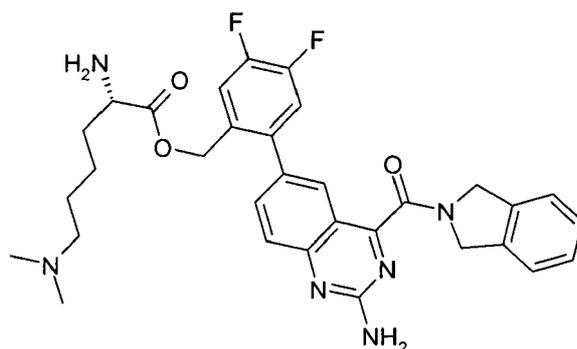
15

Rendimiento: 1,39 g (97%) de formiato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2,6-diamino-hexanoico; tiempo de retención LC-MS: 1,45 min;

20 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,14 (d, J = 1,7, 1H), 8,08 (dd, J = 8,6, 1,9, 1 H), 7,89 (d, J = 8,6, 1 H), 7,72 (dd, J = 11,3, 8,2, 1 H), 7,51 (dd, J = 10,9, 8,0, 1 H), 7,44 (d, J = 7,4, 1 H), 7,34 (dt, J = 18,5, 7,2, 2H), 7,27 (d, J = 7,3, 1 H), 5,14 - 5,03 (m, 4H), 4,93 - 4,84 (m, 2H), 4,17 (t, J = 6,5, 1 H), 2,82 - 2,75 (m, 2H), 1,93 - 1,76 (m, 2H), 1,59 (dt, J = 15,3, 7,5, 2H), 1,53 - 1,32 (m, 2H).

De manera análoga se obtiene:

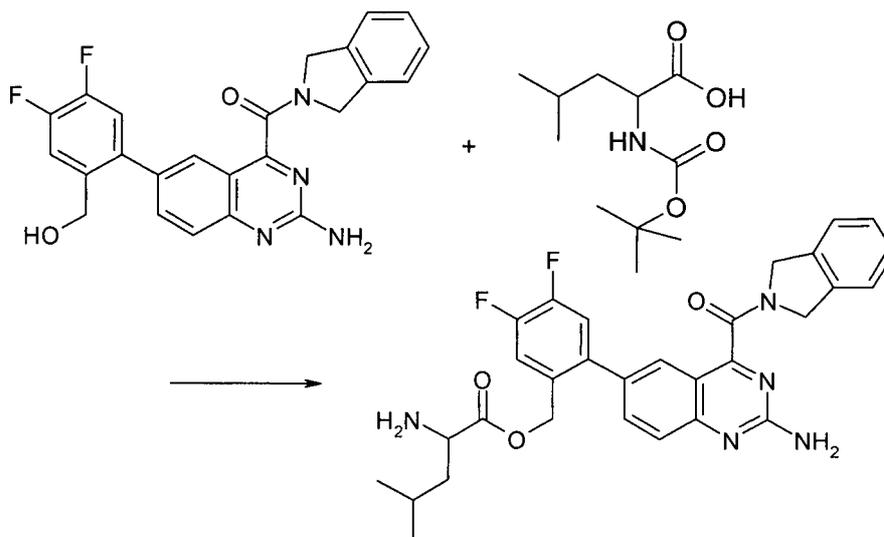
Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2-amino-6-dimetilamino-hexanoico ("A73a")



Rendimiento: 1,99 g (98%) de trichlorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2-amino-6-dimetilamino-hexanoico; tiempo de retención LC-MS: 1,43 min;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,17 (1 H, d, J 1,8), 8,06 (1 H, dd, J 8,7, 1,9), 7,93 (1 H, d, J 8,6), 7,68 (1 H, dd, J 11,2, 8,1), 7,42 (2 H, t, J 9,3), 7,34 (2 H, dt, J 18,2, 7,2), 7,26 (1 H, d, J 7,3), 5,17 - 5,02 (4 H, m), 4,90 (2 H, d, J 14,1), 4,18 (1 H, t, J 6,5), 3,07 (2 H, t, J 8,1), 2,62 (3 H, dt, J 3,6, 1,7), 1,96 - 1,83 (2 H, m), 1,77 - 1,66 (2 H, m), 1,56 - 1,37 (2 H, m).

Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 2-amino-4-metil-pentanoico ("A74")

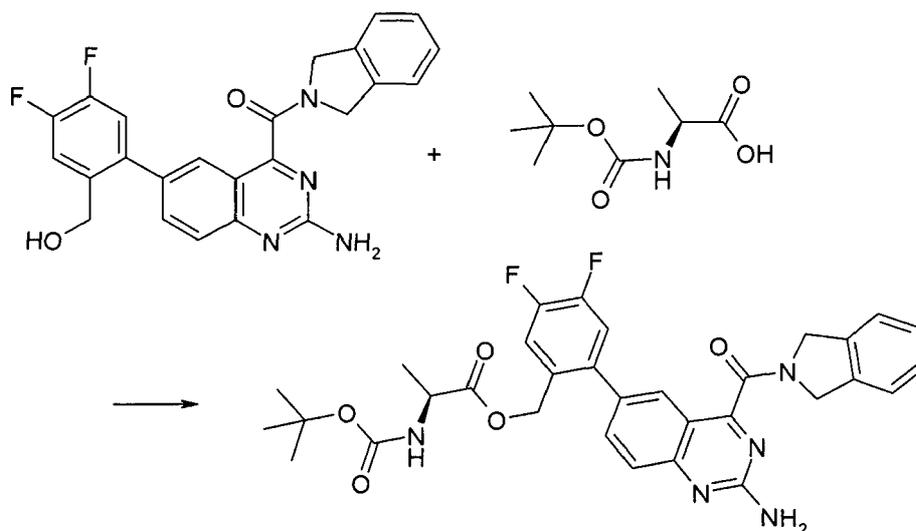


A una disolución de 321 mg de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoico en 2 ml de diclorometano se le añaden 143 mg de dicitclohexilcarbodiimida y se agita 1 h a 25°C. Se separa mediante filtración del precipitado y se añade a una disolución de 150 mg de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona y 2 mg de 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) en 2 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 16 h a 25°C, se filtra de la parte no disuelta y se concentra el filtrado hasta sequedad. Se lleva el residuo a 2 ml de diclorometano, se mezcla con 100 µl de ácido trifluoroacético y se agita 16 h a 25°C. A continuación se le añaden 3 ml de n-heptano y se concentra a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 4 ml de acetonitrilo/agua (1:1) y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

Rendimiento: 94 mg (50%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 2-amino-4-metil-pentanoico; tiempo de retención LC-MS: 1,77 min;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,10 (d, J = 1,5, 1H), 8,08 (dd, J = 8,6, 2,0, 1H), 7,85 (d, J = 8,6, 1H), 7,71 (dd, J = 11,4, 8,1, 1H), 7,53 (dd, J = 10,8, 8,1, 1H), 7,44 (d, J = 7,3, 1H), 7,34 (dt, J = 18,3, 7,2, 2H), 7,27 (d, J = 7,3, 1H), 5,09 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,08 (t, J = 7,1, 1H), 1,67 (td, J = 13,4, 6,7, 1H), 1,56 (t, J = 7,2, 2H), 0,86 (t, J = 6,7, 6H).

Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico ("A75")

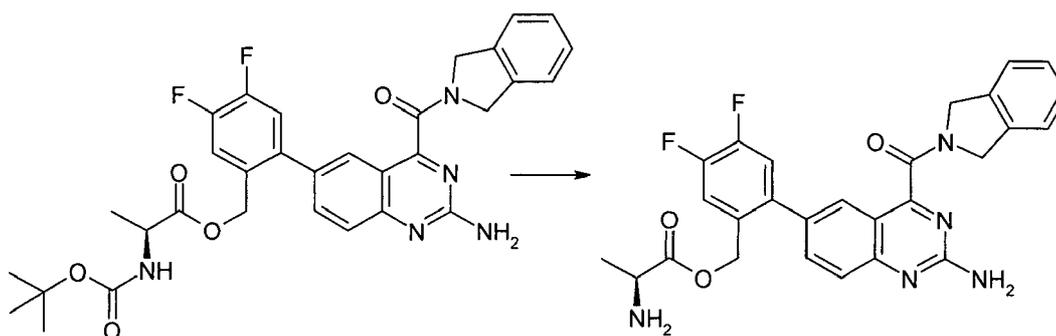


- 5 A una disolución de 263 mg de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-propanoico en 2 ml de diclorometano se le añaden 143 mg de diciclohexilcarbodiimida y se agita 1 h a 25°C. Se separa mediante filtración del precipitado y se añade a una disolución de 200 mg de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona y 3 mg de 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) en 2 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 16 h a 25°C, se filtra de la parte no disuelta y se concentra el filtrado hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en fase normal.

Rendimiento: 270 mg (97%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico; tiempo de retención LC-MS: 2,46 min;

- 10 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,14 (d, J = 1,7, 1H), 8,07 (dd, J = 8,6, 1,8, 1H), 7,89 (d, J = 8,6, 1H), 7,69 (dd, J = 11,4, 8,3, 1H), 7,47 (dt, J = 13,9, 7,0, 1H), 7,44 (d, J = 7,3, 1H), 7,34 (dt, J = 18,0, 7,2, 2H), 7,26 (d, J = 7,3, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,98 (d, J = 5,9, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,54 - 3,43 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,40 (d, J = 7,2, 3H).

Diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2-amino-propiónico ("A76")

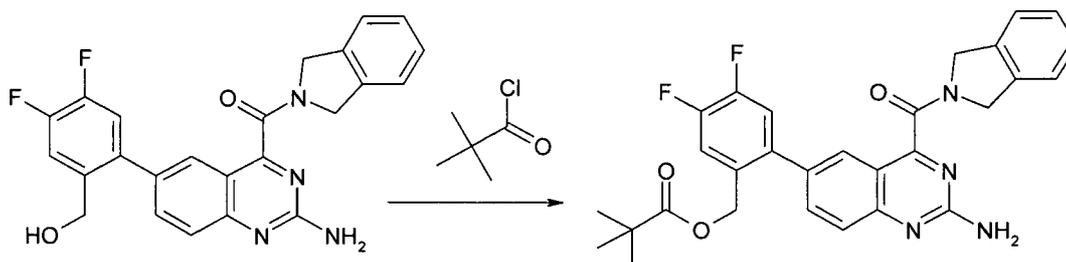


- 15 A 220 mg de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico en 4 ml de diclorometano se le añaden con enfriamiento con hielo 911 µl de HCl 4 N en dioxano. A continuación se sigue agitando 1 h a 25°C, se succiona el precipitado y se lava con 4 ml de diclorometano. Se recristaliza el residuo en etanol.

- 20 Rendimiento: 60 mg (29%) de diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2-amino-propiónico; tiempo de retención LC-MS: 1,63 min;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,14 (d, J = 1,7, 1H), 8,07 (dd, J = 8,6, 1,8, 1H), 7,89 (d, J = 8,6, 1H), 7,69 (dd, J = 11,4, 8,3, 1H), 7,47 (dt, J = 13,9, 7,0, 1H), 7,44 (d, J = 7,3, 1H), 7,34 (dt, J = 18,0, 7,2, 2H), 7,26 (d, J = 7,3, 1H), 5,08 (d, J = 1,3, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,20 (q, J = 7,2, 1H), 1,40 (d, J = 7,2, 3H).

- 25 Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico ("A77")

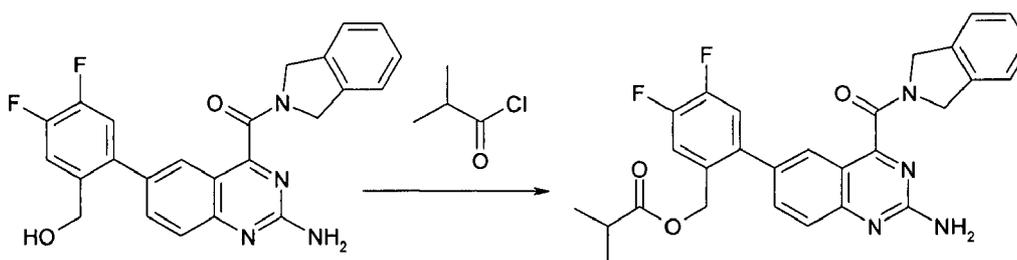


5 A una disolución de 200 mg de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona y 2 mg de 4-(dimetil-amino)-piridina (DMAP) en 4 ml de dimetilformamida se le añaden 47 μ l de cloruro de ácido pívico y se agita 16 h a 80°C. Se añaden 8 ml de acetato de etilo y 8 ml de agua, se separa la fase orgánica y se concentra a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 1 ml de dimetilsulfóxido y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

Rendimiento: 26 mg (15%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico; tiempo de retención LC-MS: 2,59 min;

10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,11 (d, J = 1,8, 1H), 8,06 (dd, J = 8,6, 1,8, 1H), 7,88 (d, J = 8,6, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,43 (t, J = 8,7, 2H), 7,33 (dt, J = 19,1, 7,2, 2H), 7,25 (d, J = 7,5, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 1,06 (s, 9H).

Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido isobutírico ("A78")

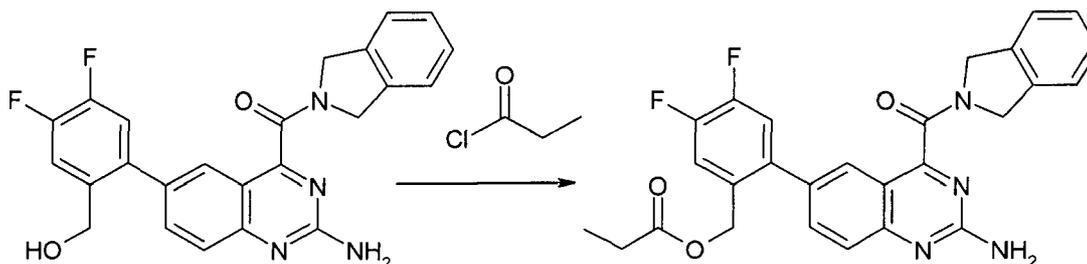


15 A una disolución de 150 mg de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona y 2 mg de 4-(dimetil-amino)-piridina (DMAP) en 5 ml de dimetilformamida se le añaden 40 μ l de cloruro de ácido isobutírico y se agita 16 h a 80°C. Se añaden 8 ml de acetato de etilo y 8 ml de agua, se separa la fase orgánica y se concentra a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 1 ml de dimetilsulfóxido y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

20 Rendimiento: 48 mg (28%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido isobutírico; tiempo de retención LC-MS: 2,49 min;

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,09 - 8,04 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,6, 1H), 7,57 (dd, J = 11,4, 8,3, 1H), 7,46 (dd, J = 13,2, 7,7, 2H), 7,33 (dt, J = 18,9, 7,1, 2H), 7,25 (d, J = 7,2, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 2,51 - 2,44 (m, 1H), 0,99 (d, J = 7,0, 6H).

Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido propiónico ("A79")



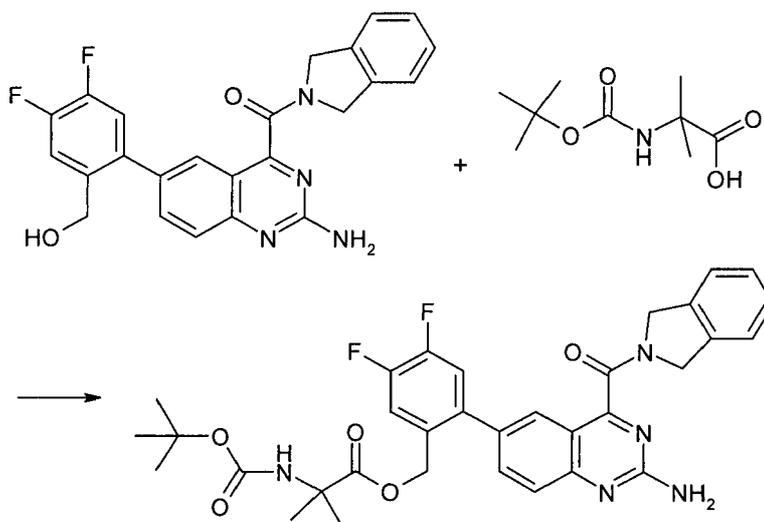
25 A una disolución de 150 mg de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona y 2 mg de 4-(dimetil-amino)-piridina (DMAP) en 5 ml de dimetilformamida se le añaden 33 μ l de cloruro de

ácido propiónico y se agita 16 h a 80°C. Se añaden 8 ml de acetato de etilo y 8 ml de agua, se separa la fase orgánica y se concentra a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 1 ml de dimetilsulfóxido y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

5 Rendimiento: 30 mg (18%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido propiónico; tiempo de retención LC-MS: 2,37 min;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,09 - 8,03 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,4, 1H), 7,58 (dd, J = 11,4, 8,3, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,33 (dt, J = 19,1, 7,2, 2H), 7,25 (d, J = 7,5, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 2,27 (q, J = 7,5, 2H), 0,95 (t, J = 7,5, 3H).

10 Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico ("A80")

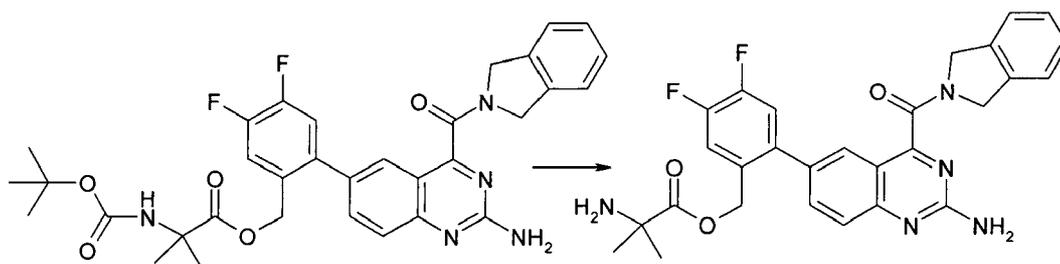


15 A una disolución de 4,2 g de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico en 100 ml de diclorometano se le añaden 2,2 g de dicitlohexilcarbodiimida y se agita 1 h a 25°C. Se separa mediante filtración del precipitado y se añade a una disolución de 1,5 g de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona y 20 mg de 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) en 50 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 48 h a 25°C, se filtra de la parte no disuelta y se concentra el filtrado hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en fase normal.

Rendimiento: 1,3 g (61%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico; tiempo de retención LC-MS: 2,53 min;

20 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,11 (d, J = 1,7, 1H), 8,08 (dd, J = 8,7, 1,9, 1H), 7,89 (d, J = 8,6, 1H), 7,54 (t, J = 9,8, 1H), 7,43 (dd, J = 10,9, 8,3, 2H), 7,33 (dt, J = 18,3, 7,2, 2H), 7,26 (d, J = 7,3, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,29 (s, 9H).

Diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 2-amino-2-metil-propiónico ("A81")



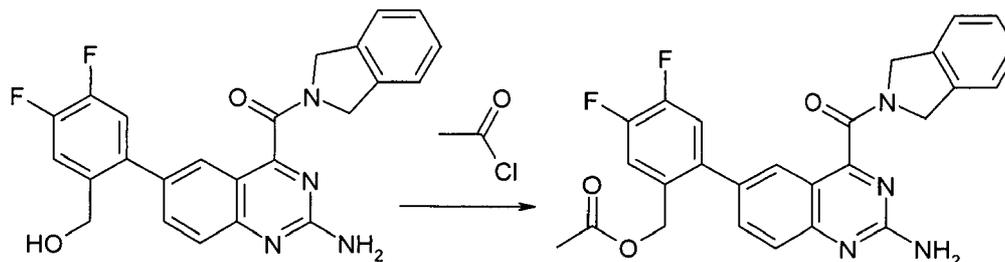
25 A 250 mg de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico en 5 ml de diclorometano se le añaden con enfriamiento con hielo 2,4 ml de HCl 4 N en dioxano. A continuación se sigue agitando 1 h a 25°C, se succiona el precipitado y se lava con 4 ml

de diclorometano. Se recristaliza el residuo en isopropanol.

Rendimiento: 175 mg (73%) de diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 2-amino-2-metil-propiónico; tiempo de retención LC-MS: 1,69 min;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,12 (d, J = 1,7, 1H), 8,07 (dd, J = 8,6, 1,8, 1H), 7,88 (d, J = 8,6, 1H), 7,68 (dd, J = 11,5, 8,2, 1H), 7,49 (dd, J = 10,9, 8,0, 1H), 7,44 (d, J = 7,5, 1H), 7,34 (dt, J = 15,2, 7,2, 2H), 7,27 (d, J = 7,3, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 1,42 (s, 6H).

Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido acético ("A82")

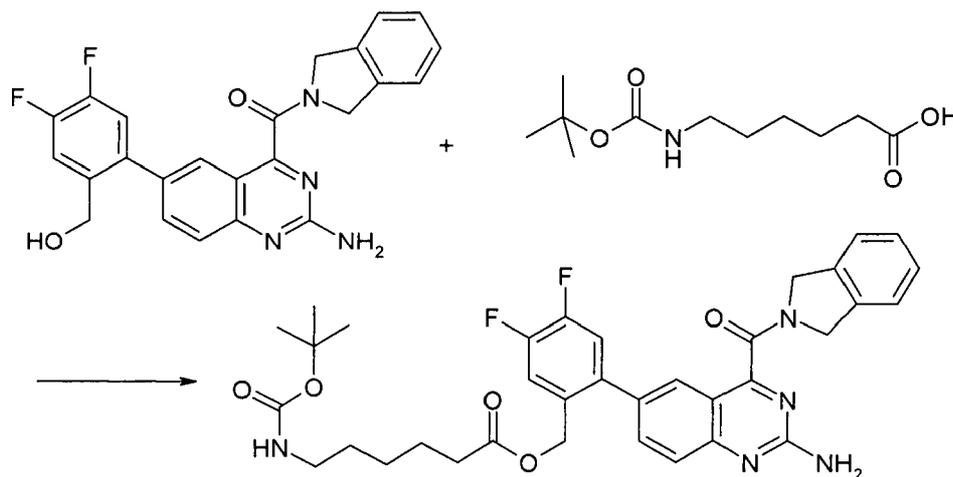


A una disolución de 150 mg de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona y 2 mg de 4-(dimetil-amino)-piridina (DMAP) en 5 ml de dimetilformamida se le añaden 27 μl de cloruro de acetilo y se agita 16 h a 80°C. Se añaden 8 ml de acetato de etilo y 8 ml de agua, se separa la fase orgánica y se concentra a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 1 ml de dimetilsulfóxido y se purifica mediante cromatografía (HPLC de fase inversa).

Rendimiento: 31 mg (19%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido acético; tiempo de retención LC-MS: 2,26 min;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,07 (dd, J = 15,5, 5,2, 2H), 7,87 (d, J = 8,6, 1H), 7,58 (d, J = 8,3, 1H), 7,44 (d, J = 6,2, 2H), 7,38 - 7,27 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 1,97 (s, 3H).

Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 6-terc-butoxicarbonilamino-hexanoico ("A83")

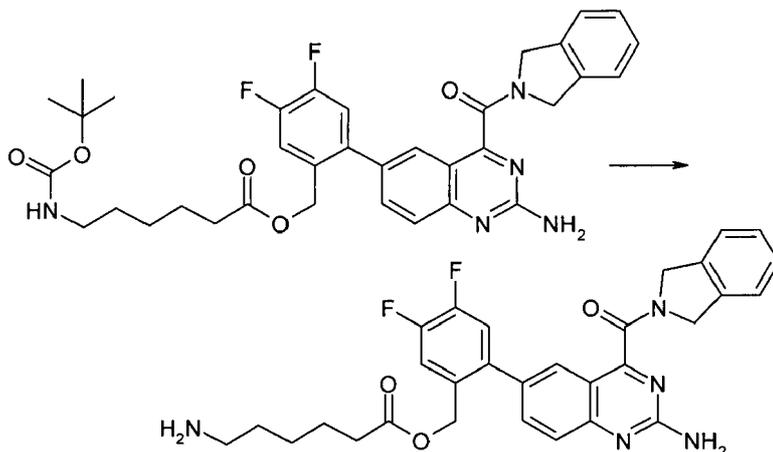


A una disolución de 214 mg de ácido 6-terc-butoxicarbonilamino-hexanoico en 5 ml de diclorometano se le añaden 95 mg de dicitclohexilcarbodiimida y se agita 1 h a 25°C. Se separa mediante filtración del precipitado y se añade a una disolución de 200 mg de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona y 3 mg de 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) en 5 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 48 h a 25°C, se filtra de la parte no disuelta y se concentra el filtrado hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en fase normal.

Rendimiento: 44 mg (15%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 6-terc-butoxicarbonilamino-hexanoico; tiempo de retención LC-MS: 2,61 min;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,03 (d, J = 1,7, 1H), 7,97 (dd, J = 8,6, 1,8, 1H), 7,81 (d, J = 8,8, 1H), 7,45 (dd, J = 11,4, 8,3, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,25 (dt, J = 18,9, 7,3, 2H), 7,17 (d, J = 7,3, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 2,85 (t, J = 7,1, 2H), 2,17 (t, J = 7,4, 2H), 1,42 - 1,35 (m, 2H), 1,34 - 1,25 (m, 11H), 1,17 - 1,09 (m, 2H).

- 5 Diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 6-amino-hexanoico ("A84")

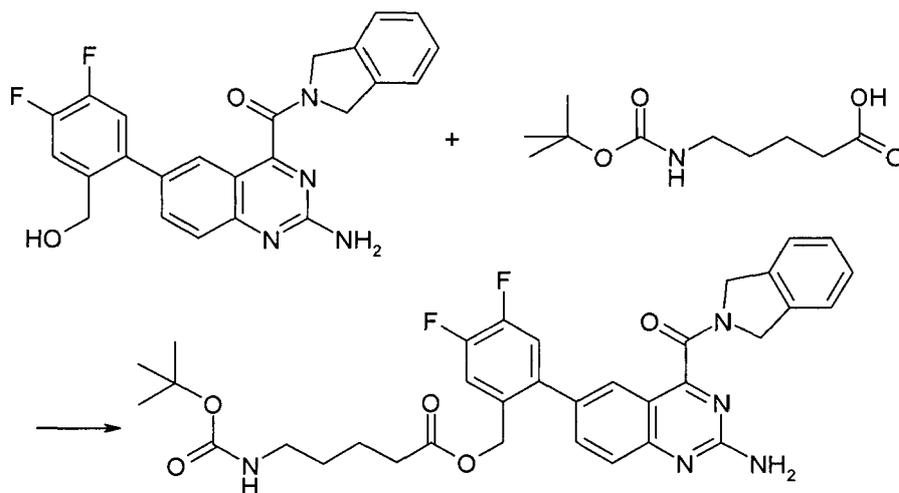


- 10 A 300 mg de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico en 5 ml de diclorometano se le añaden con enfriamiento con hielo 2,4 ml de HCl 4 N en dioxano. A continuación se sigue agitando 1 h a 25°C, se succiona el precipitado y se lava con 4 ml de diclorometano.

Rendimiento: 85 mg (32%) de diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 6-amino-hexanoico; tiempo de retención LC-MS: 1,74 min;

- 15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,06 (d, J = 9,8, 2H), 7,88 (d, J = 8,2, 1H), 7,59 (dd, J = 10,9, 8,5, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,34 (dt, J = 15,0, 7,3, 2H), 7,26 (d, J = 7,2, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 2,76 (t, J = 7,5, 2H), 2,29 (t, J = 7,4, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 2H), 1,46 (dd, J = 15,5, 7,9, 2H), 1,32 - 1,21 (m, 2H).

Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-pentanoico ("A85")



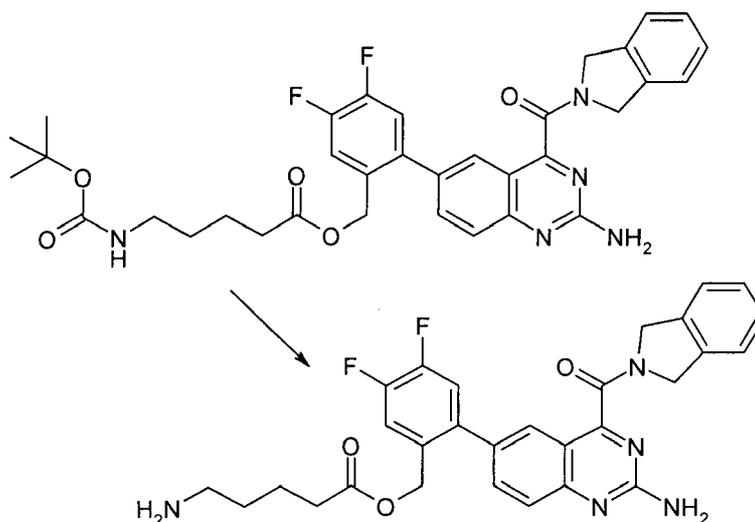
- 20 A una disolución de 402 mg de ácido 6-terc-butoxicarbonilamino-pentanoico en 10 ml de diclorometano se le añaden 191 mg de dicitohexilcarbodiimida y se agita 1 h a 25°C. Se separa mediante filtración del precipitado y se añade a una disolución de 400 mg de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona y 6 mg de 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) en 10 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 48 h a 25°C, se filtra de la parte no disuelta y se concentra el filtrado hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía

en fase normal.

Rendimiento: 580 mg (99%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-pentanoico; tiempo de retención LC-MS: 2,53 min;

5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,03 (d, $J = 1,7$, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,6$, 1,8, 1H), 7,81 (d, $J = 8,8$, 1H), 7,45 (dd, $J = 11,4$, 8,3, 1H), 7,35 (d, $J = 7,3$, 1H), 7,31 (dd, $J = 10,8$, 8,1, 1H), 7,25 (dt, $J = 18,9$, 7,3, 2H), 7,17 (d, $J = 7,3$, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 2,85 (t, $J = 7,1$, 2H), 2,17 (t, $J = 7,4$, 2H), 1,42 - 1,34 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,30 - 1,24 (m, 2H), 1,18 - 1,09 (m, 2H).

Diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 5-amino-pentanoico ("A86")

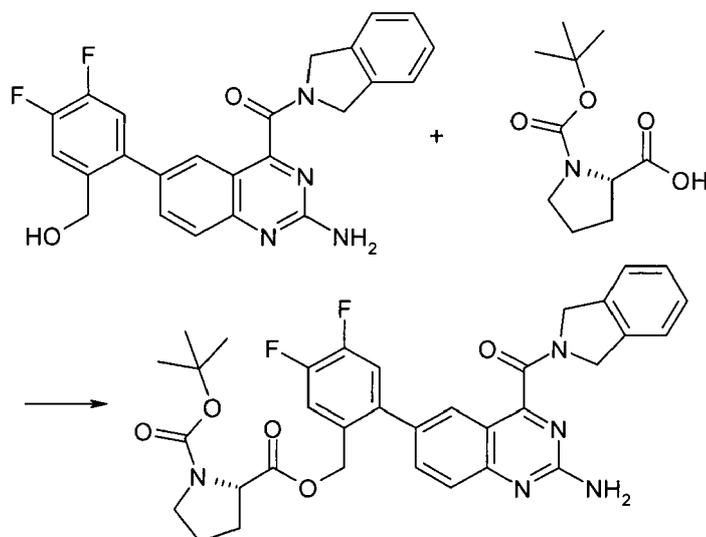


10 A 230 mg de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico en 3 ml de diclorometano se le añaden con enfriamiento con hielo 1,8 ml de HCl 4 N en dioxano. A continuación se sigue agitando 1 h a 25°C, se succiona el precipitado y se lava con 2 ml de diclorometano.

15 Rendimiento: 168 mg (76%) de diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 5-amino-pentanoico; tiempo de retención LC-MS: 1,75 min;

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,09 - 8,04 (m, 2H), 7,87 (d, $J = 9,0$, 1H), 7,59 (dd, $J = 11,4$, 8,3, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,33 (dt, $J = 15,2$, 7,3, 2H), 7,26 (d, $J = 7,5$, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 2,79 (t, $J = 6,7$, 2H), 2,35 (t, $J = 6,8$, 2H), 1,63 - 1,47 (m, 4H).

20 Éster 2-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico} y éster 1-terc-butílico del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A87")

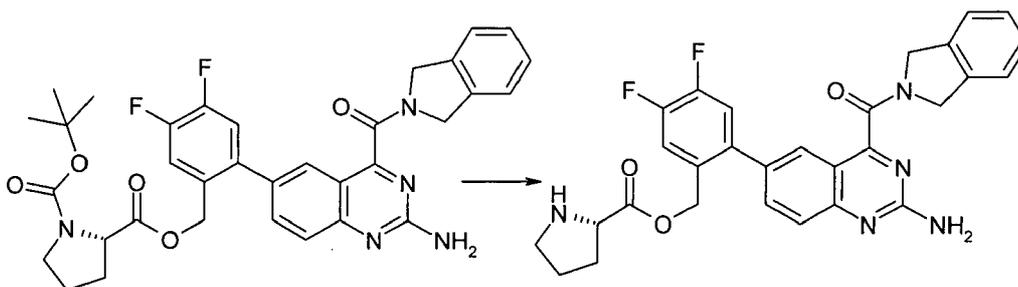


5 A una disolución de 2,1 g de éster 1-terc-butílico del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en 25 ml de diclorometano se le añaden 1 g de dicitlohexilcarbodiimida y se agita 1 h a 25°C. Se separa mediante filtración del precipitado y se añade a una disolución de 1 g de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroxi-metil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona y 14 mg de 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) en 50 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 48 h a 25°C, se filtra de la parte no disuelta y se concentra el filtrado hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en fase normal.

Rendimiento: 1,5 g (100%) de éster 2-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico} y éster 1-terc-butílico del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico; tiempo de retención LC-MS: 2,53 min;

10 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,03 (d, J = 4,2, 1H), 7,95 (dd, J = 8,6, 1,8, 1H), 7,79 (t, J = 7,8, 1H), 7,43 (t, J = 9,4, 1H), 7,34 - 7,17 (m, 4H), 7,13 (t, J = 7,2, 1H), 5,01 - 4,75 (m, 6H), 4,09 - 3,96 (m, 1H), 3,28 - 3,14 (m, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,72 - 1,56 (m, 3H), 1,31 - 1,04 (m, 9H).

Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico ("A88")



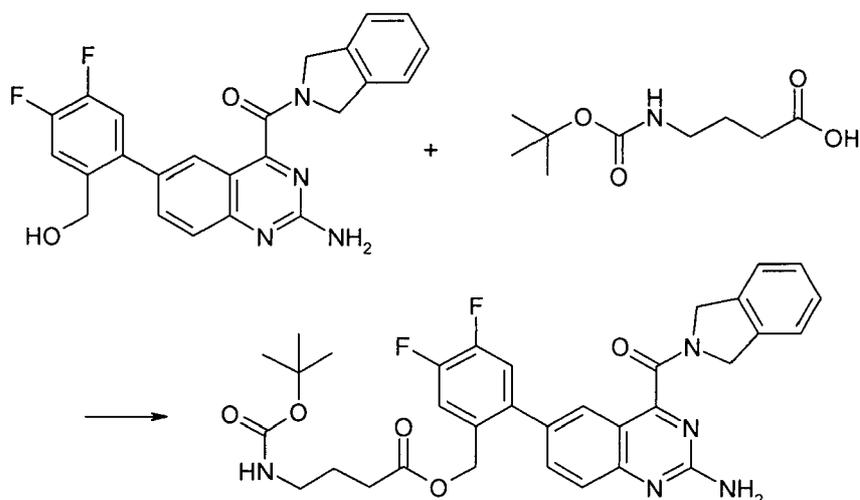
15 A 1,5 g de éster 2-[2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico} y éster 1-terc-butílico del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en 50 ml de diclorometano se le añaden con enfriamiento con hielo 10 ml de ácido trifluoroacético. A continuación se sigue agitando 1 h a 25°C, se mezcla con 10 ml de n-heptano y se concentra a vacío hasta sequedad. Se suspende el residuo en 100 ml de acetonitrilo/agua 3:1, se neutraliza con bicarbonato (~ pH 8) y se succiona el material precipitado. Se recristaliza en 100 ml de acetonitrilo.

20 Rendimiento: 900 mg (71%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico; tiempo de retención LC-MS: 1,72 min;

25 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,12 (d, J = 1,8, 1H), 8,08 (dd, J = 8,6, 1,8, 1H), 7,88 (d, J = 8,6, 1H), 7,70 (dd, J = 11,4, 8,1, 1H), 7,50 (dd, J = 10,9, 8,0, 1H), 7,44 (d, J = 7,3, 1H), 7,34 (dt, J = 14,9, 7,2, 2H), 7,27 (d, J = 7,3, 1H), 5,09 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,51 (dd, J = 8,3, 7,1, 1H), 3,33 - 3,21 (m, 2H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,02 - 1,84 (m, 3H).

Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 4-terc-

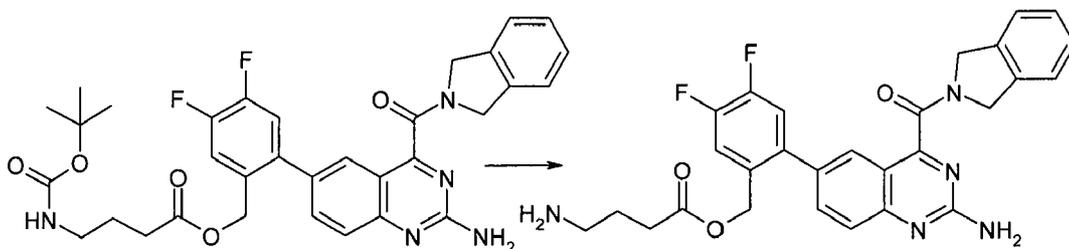
butoxicarbonilamino-butírico ("A89")



5 A una disolución de 1,88 g de ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-butírico en 50 ml de diclorometano se le añaden 954 mg de dicitohexilcarbodiimida y se agita 1 h a 25°C. Se separa mediante filtración del precipitado y se añade a una disolución de 1 g de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona y 14 mg de 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) en 50 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 48 h a 25°C, se filtra de la parte no disuelta y se concentra el filtrado hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en fase normal.

10 Rendimiento: 1,2 g (84%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-butírico; tiempo de retención LC-MS: 2,48 min.

Diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 4-amino-butírico ("A90")

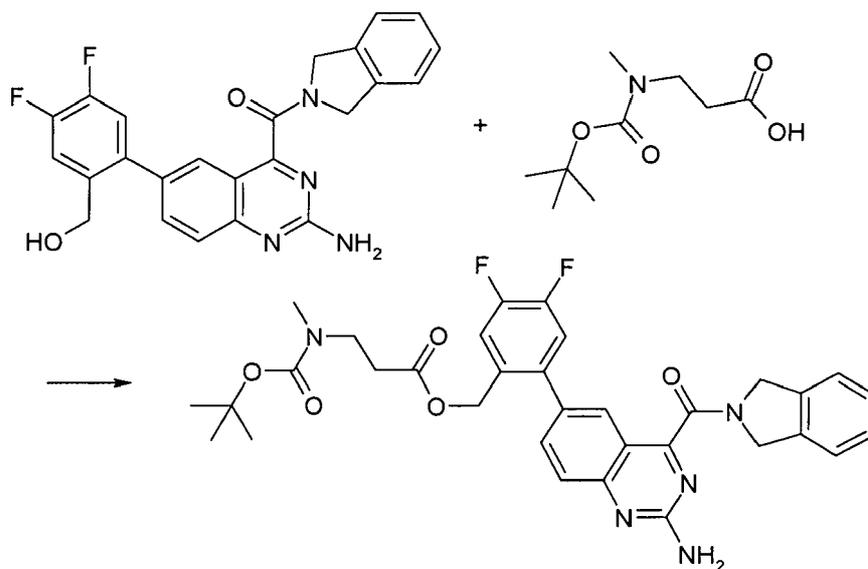


15 A 300 mg de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-butírico en 5 ml de diclorometano se le añaden con enfriamiento con hielo 250 µl de HCl 4 N en dioxano. A continuación se sigue agitando 1 h a 25°C, se succiona el precipitado y se lava con 2 ml de diclorometano.

Rendimiento: 256 mg (89%) de diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 4-amino-butírico; tiempo de retención LC-MS: 1,70 min;

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₄) δ [ppm] 8,09 - 8,03 (m, 2H), 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 11,4, 8,2, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,8, 1H), 7,33 (td, J = 13,2, 6,7, 2H), 7,26 (d, J = 6,9, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 2,82 - 2,77 (m, 2H), 2,44 (t, J = 7,3, 2H), 1,82 - 1,73 (m, 2H).

Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 3-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-propiónico ("A91")

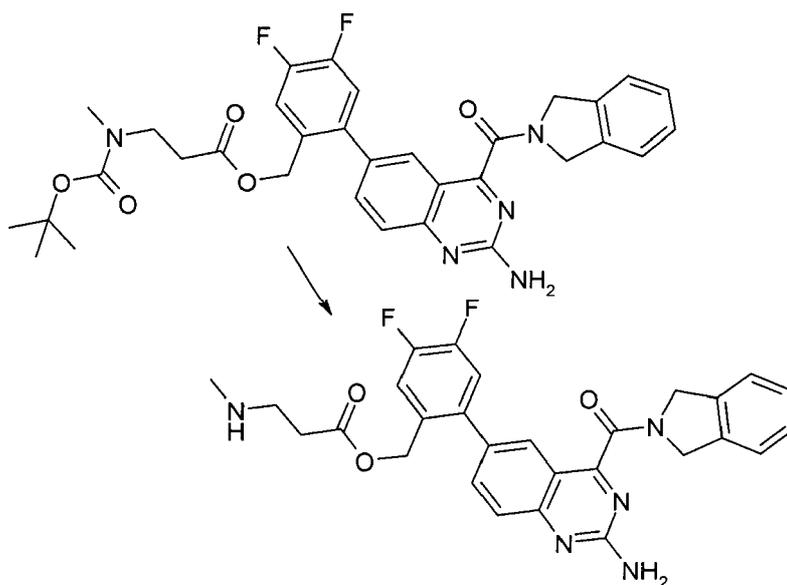


- 5 A una disolución de 1,88 g de ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-propiónico en 50 ml de diclorometano se le añaden 954 mg de dicitohexilcarbodiimida y se agita 1 h a 25°C. Se separa mediante filtración del precipitado y se añade a una disolución de 1 g de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona y 14 mg de 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) en 50 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 48 h a 25°C, se filtra de la parte no disuelta y se concentra el filtrado hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en fase normal.

Rendimiento: 840 mg (59%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 3-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-propiónico; tiempo de retención LC-MS: 2,54 min;

- 10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,11 (d, J = 1,9, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,7, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 12,8, 6,2, 2H), 7,32 (dt, J = 14,5, 7,3, 2H), 7,25 (d, J = 7,3, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,35 (t, J = 7,0, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,54 - 2,44 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,7, 9H).

Diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 3-metilamino-propiónico ("A92")

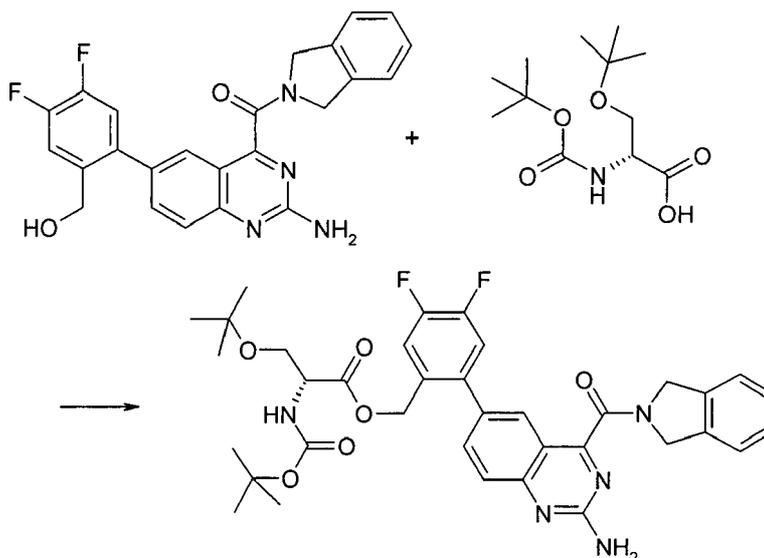


- 15 A 300 mg de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 3-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-propiónico en 5 ml de diclorometano se le añaden con enfriamiento con hielo 242 μl de HCl 4 N en dioxano. A continuación se sigue agitando 1 h a 25°C, se succiona el precipitado y se lava con 2 ml de diclorometano.

Rendimiento: 260 mg (97%) de diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 3-metilamino-propiónico; tiempo de retención LC-MS: 1,64 min;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,10 (d, J = 1,9, 1H), 8,07 (dd, J = 8,7, 1,9, 1H), 7,90 (d, J = 8,7, 1H), 7,63 (dd, J = 11,4, 8,3, 1H), 7,44 (d, J = 7,6, 2H), 7,33 (dt, J = 14,5, 7,3, 2H), 7,26 (d, J = 7,3, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,15 (t, J = 7,0, 2H), 2,80 (t, J = 7,0, 2H), 2,61 (s, 3H).

Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (R)-3-terc-butoxi-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico ("A93")

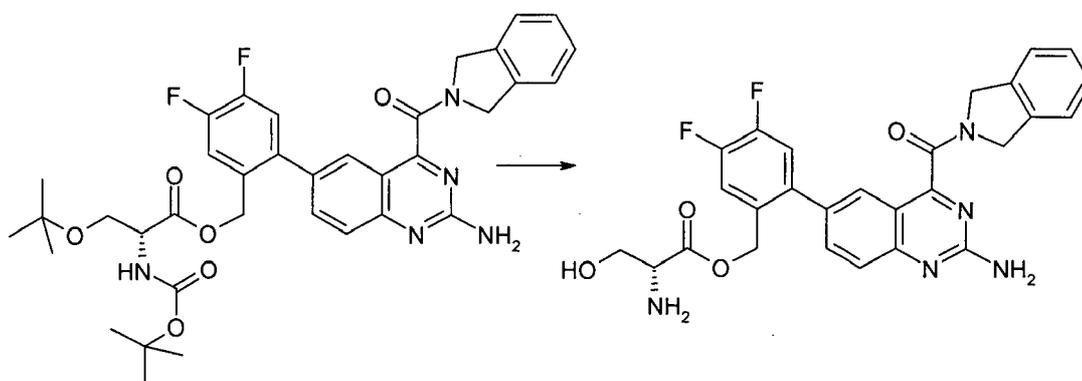


A una disolución de 2,4 g de ácido (R)-3-terc-butoxi-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico en 50 ml de diclorometano se le añaden 954 mg de dicitclohexilcarbodiimida y se agita 1 h a 25°C. Se separa mediante filtración del precipitado y se añade a una disolución de 1 g de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona y 14 mg de 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) en 50 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 48 h a 25°C, se filtra de la parte no disuelta y se concentra el filtrado hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en fase normal.

Rendimiento: 1,2 g (79%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (R)-3-terc-butoxi-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico; tiempo de retención LC-MS: 2,79 min.

De manera análoga se obtiene:

Diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-amino-3-hidroxi-propiónico ("A96")



A 850 mg de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 3-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-propiónico en 20 ml de diclorometano se le añaden con enfriamiento con hielo 1,26 ml de HCl 4 N en dioxano. A continuación se sigue agitando 1 h a 25°C, se concentra a vacío hasta sequedad y

se recristaliza en etanol.

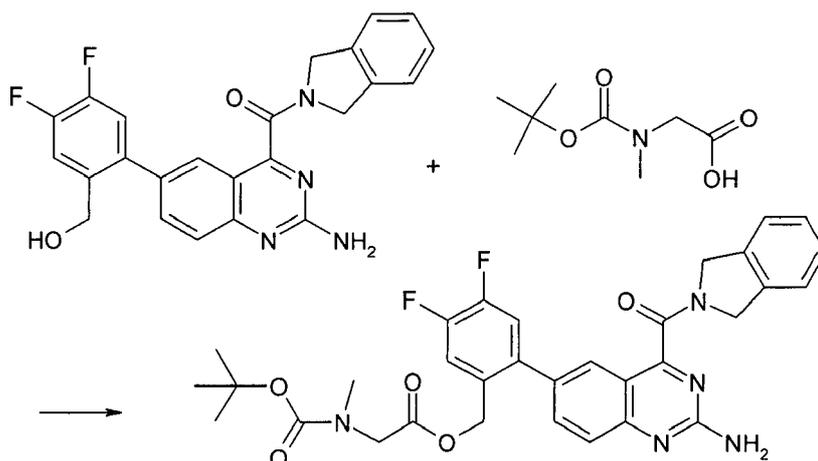
Rendimiento: 400 mg (54%) de diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-amino-3-hidroxi-propiónico; tiempo de retención LC-MS: 1,60 min;

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,14 (d, J = 1,5, 1H), 8,09 (dd, J = 8,7, 2,0, 1H), 7,88 (d, J = 8,7, 1H), 7,72 (dd, J = 11,4, 8,2, 1H), 7,50 (dd, J = 11,0, 7,9, 1H), 7,44 (d, J = 7,0, 1H), 7,34 (dt, J = 13,4, 6,6, 2H), 7,27 (d, J = 7,0, 1H), 5,10 (q, J = 12,7, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,27 (t, J = 3,5, 1H), 3,84 (ddd, J = 34,3, 11,7, 3,6, 2H).

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,14 (d, J = 1,5, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,7, 2,0, 1 H), 7,88 (d, J = 8,7, 1 H), 7,72 (dd, J = 11,4, 8,2, 1 H), 7,50 (dd, J = 11,0, 7,9, 1 H), 7,44 (d, J = 7,0, 1 H), 7,34 (dt, J = 13,4, 6,6, 2H), 7,27 (d, J = 7,0, 1 H), 5,10 (q, J = 12,7, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,27 (t, J = 3,5, 1 H), 3,84 (ddd, J = 34,3, 11,7, 3,6, 2H).

De manera análoga se obtiene:

15 Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (terc-butoxicarbonil-metil-amino)-acético ("A105")

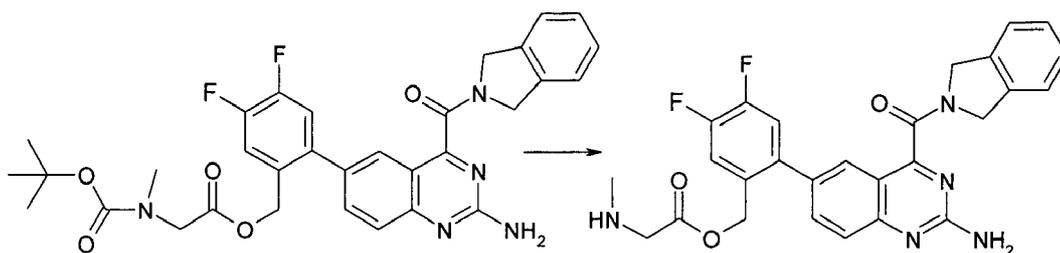


20 A una disolución de 2,625 g de ácido (terc-butoxicarbonil-metil-amino)-acético en 100 ml de diclorometano se le añaden 1,43 g de dicitlohexilcarbodiimida y se agita 1 h a 25°C. Se separa mediante filtración del precipitado y se añade a una disolución de 1,5 g de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroxi-metil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona y 14 mg de 4-(dimetil-amino)-piridina (DMAP) en 100 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 48 h a 25°C, se filtra de la parte no disuelta y se concentra el filtrado hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en fase normal.

Rendimiento: 1,0 g (48%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (terc-butoxicarbonil-metil-amino)-acético; tiempo de retención LC-MS: 2,49 min;

25 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,11 (d, J = 2,1, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 8,6, 4,2, 1H), 7,60 (ddd, J = 22,1, 11,2, 8,2, 1H), 7,46 (dd, J = 12,8, 7,9, 2H), 7,33 (dt, J = 17,5, 7,2, 2H), 7,25 (t, J = 6,1, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,87 (d, J = 8,3, 2H), 3,96 - 3,83 (m, 2H), 2,79 (m, 3H), 1,43 - 1,23 (m, 9H).

Diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido metil-aminoacético ("A108")



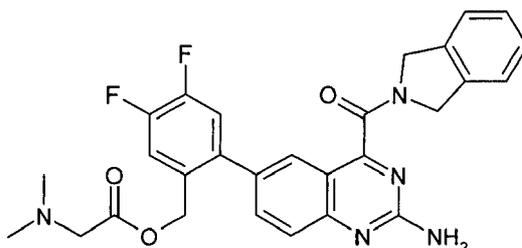
5

A 1 g de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (terc-butoxicarbonil-metil-amino)-acético en 20 ml de diclorometano se le añaden con enfriamiento con hielo 3,3 ml de HCl 4 N en dioxano. A continuación se sigue agitando 1 h a 25°C, se separa mediante filtración el precipitado y se lava posteriormente con 3 ml de diclorometano.

Rendimiento: 940 mg (98%) de diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido metil-aminoacético; tiempo de retención LC-MS: 1,65 min;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,7$, 1H), 7,91 (d, $J = 8,7$, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,49 - 7,28 (m, 4H), 7,25 (d, $J = 7,3$, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,68 (s, 3H).

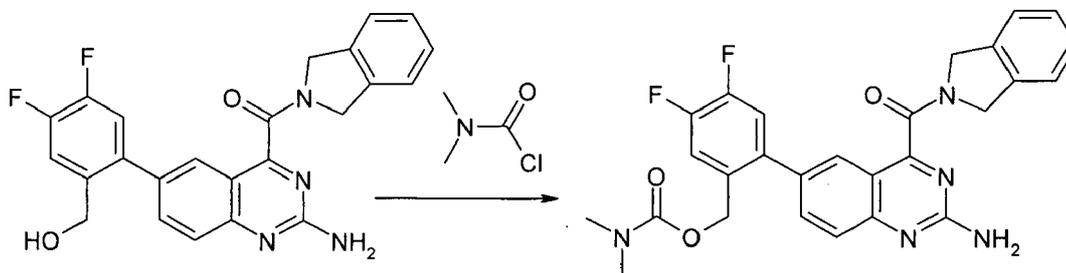
10 Diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido dimetil-aminoacético ("A112")



Rendimiento: 390 mg (29%) de diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido dimetil-aminoacético; tiempo de retención LC-MS: 1,71 min;

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,07 (d, $J = 1,7$, 1H), 8,02 (dd, $J = 8,6$, 1,9, 1H), 7,85 (d, $J = 8,7$, 1H), 7,66 (dd, $J = 11,4$, 8,2, 1H), 7,46 (dd, $J = 11,0$, 8,1, 1H), 7,40 (d, $J = 7,2$, 1H), 7,29 (dt, $J = 14,5$, 7,2, 2H), 7,21 (d, $J = 7,0$, 1H), 5,02 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 2,84 (s, 6H).

Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido dimetil-carbámico ("A114")



20

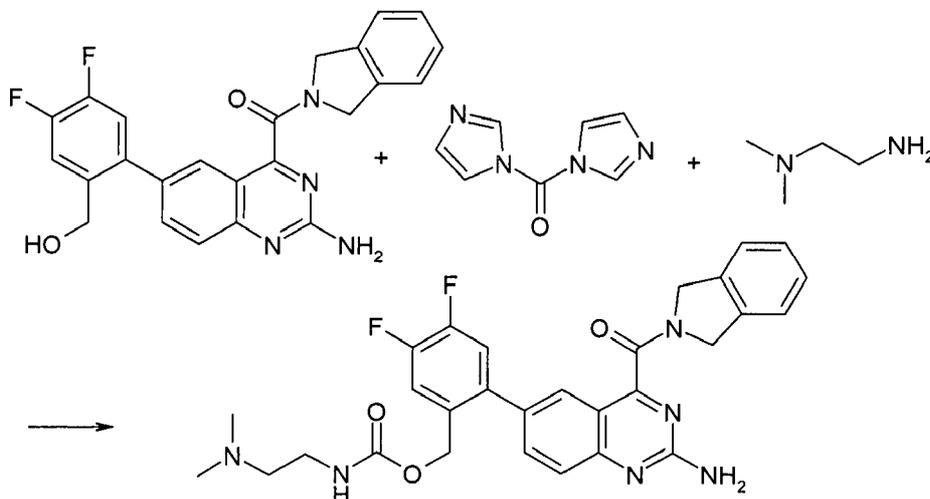
A una disolución de 100 mg de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona y 2 mg de 4-(dimetil-amino)-piridina (DMAP) en 5 ml de dimetilformamida (DMF) se le añaden 20 μl de cloruro de ácido dimetil-carbámico y se calienta durante 18 h hasta 80°C. Tras 18 h se añaden 10 ml de metanol, se concentra a vacío hasta sequedad y se purifica mediante cromatografía en fase normal.

25 Rendimiento: 26 mg (22%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido dimetil-carbámico; tiempo de retención LC-MS: 2,23 min;

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,07 (dd, $J = 15,5$, 5,2, 2H), 7,87 (d, $J = 8,6$, 1H), 7,58 (d, $J = 8,3$, 1H), 7,44

(d, J = 6,2, 2H), 7,38 - 7,27 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,2, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (2-dimetilamino-etil)-carbámico ("A115")



5

10

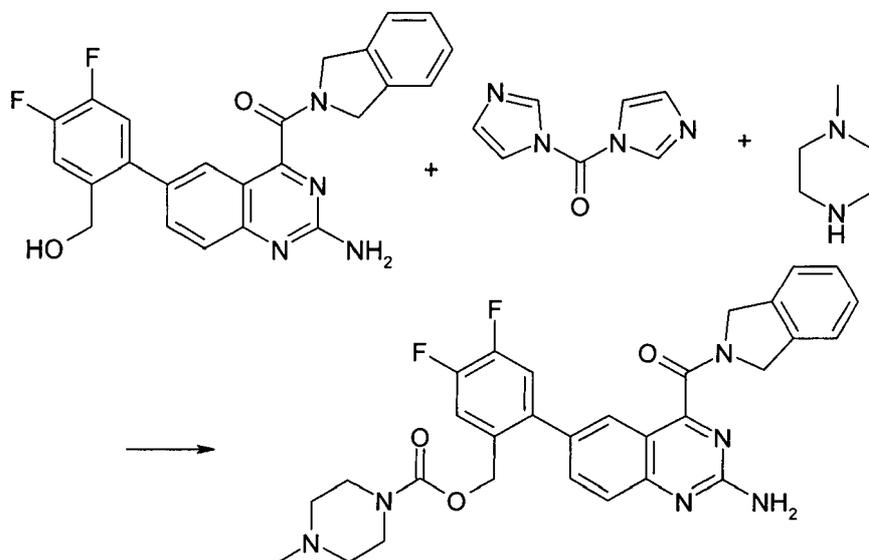
Se disuelven 400 mg de 1,1'-carbonyldiimidazol en 10 ml de piridina y se enfrían hasta 0°C. A esto se le añade una disolución de 1,0 g de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona disuelta en 10 ml de piridina. A continuación se agita 2 h a 0°C y 2 h a 25°C. Entonces se añaden 300 µl de N,N-dimetiletilendiamina y se sigue agitando 18 h a 25°C. Se añade a 250 ml de HCl 1 N, se neutraliza con disolución de bicarbonato y se lava tres veces con en cada caso 150 ml de diclorometano. Se lavan las fases orgánicas dos veces con en cada caso 50 ml de agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 1 ml de dimetilsulfóxido y se purifica mediante cromatografía (fase inversa).

Rendimiento: 366 mg (29%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (2-dimetilamino-etil)-carbámico; tiempo de retención LC-MS: 1,72 min;

15

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,00 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,6, 1,8, 1H), 7,79 (d, J = 8,6, 1H), 7,43 (dd, J = 18,2, 8,5, 1H), 7,32 (d, J = 7,3, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,3, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,25 (t, J = 5,9, 2H), 3,07 (t, J = 6,0, 2H), 2,73 (s, 6H).

Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico ("A116")



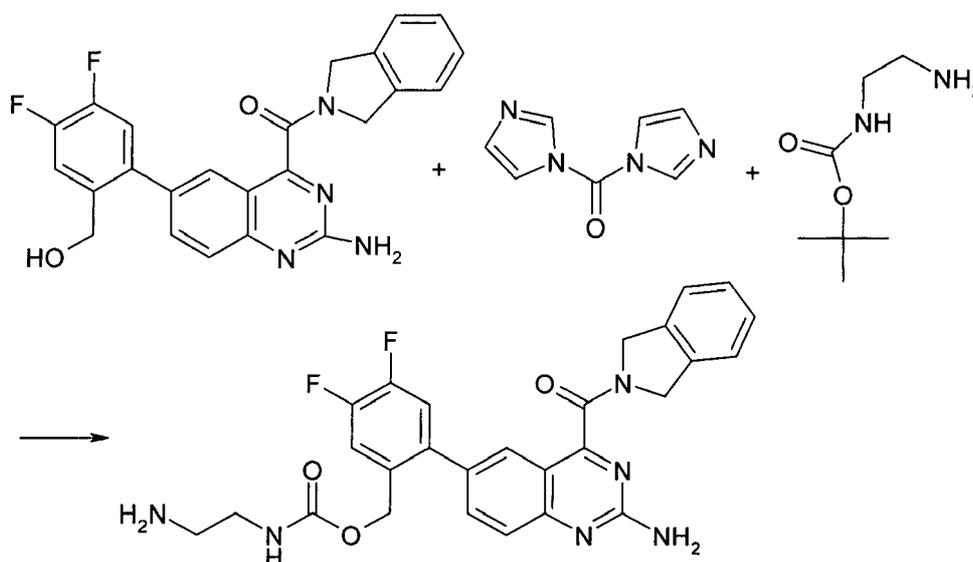
20

5 Se disuelven 400 mg de 1,1'-carbonildiimidazol en 10 ml de piridina y se enfría hasta 0°C. A esto se le añade una disolución de 1,0 g de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona disuelta en 10 ml de piridina. A continuación se agita 2 h a 0°C y 2 h a 25°C. Entonces se añaden 300 µl de N-metilpiperazina y se sigue agitando 18 h a 25°C. Se añade a 250 ml de HCl 1 N, se neutraliza con disolución de bicarbonato y se lava tres veces con en cada caso 150 ml de diclorometano. Se lavan las fases orgánicas dos veces con en cada caso 50 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 1 ml de dimetilsulfóxido y se purifica mediante cromatografía (fase inversa).

Rendimiento: 352 mg (27%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico; tiempo de retención LC-MS: 1,73 min;

10 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,2, 1H), 7,27 (q, J = 7,3, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,39 - 3,16 (m, 3H), 3,18 (dd, J = 8,2, 4,9, 4H), 2,11 (s, 4H).

Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (2-amino-etil)-carbámico ("A117")

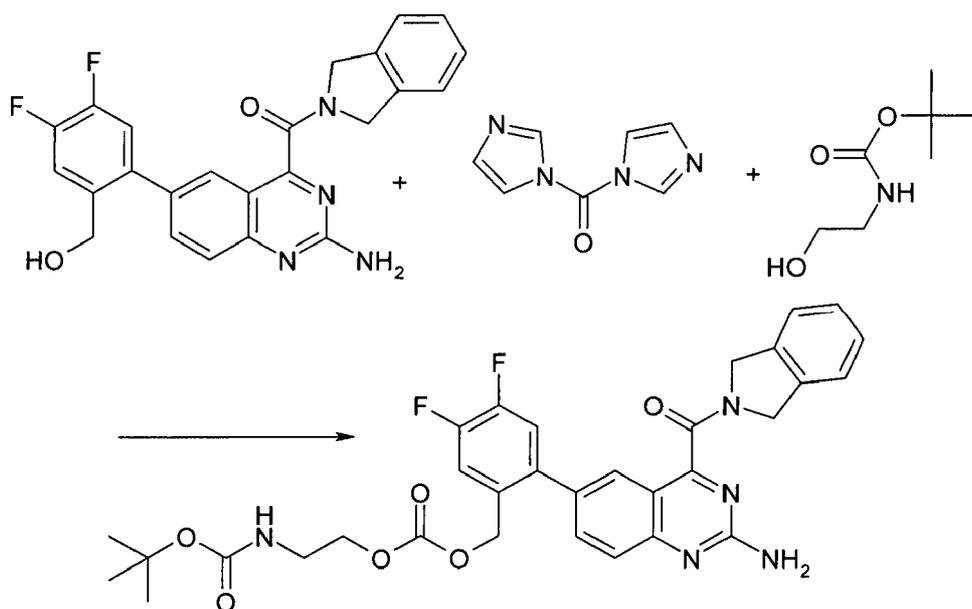


15 Se disuelven 400 mg de 1,1'-carbonildiimidazol en 10 ml de piridina y se enfría hasta 0°C. A esto se le añade una disolución de 1,0 g de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona disuelta en 10 ml de piridina. A continuación se agita 2 h a 0°C y 2 h a 25°C. Entonces se añaden 400 mg de N-Boc-etilendiamina y se sigue agitando 18 h a 25°C. Se añade a 250 ml de HCl 1 N y se agita 3 h a 25°C, se neutraliza con disolución de bicarbonato y se lava tres veces con en cada caso 150 ml de diclorometano. Se lavan las fases orgánicas dos veces con en cada caso 50 ml de agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 1 ml de dimetilsulfóxido y se purifica mediante cromatografía (fase inversa).

25 Rendimiento: 286 mg (44%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (2-amino-etil)-carbámico; tiempo de retención LC-MS: 1,65 min,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,09 - 8,03 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,7, 1H), 7,57 (t, J = 9,9, 1H), 7,49 (d, J = 9,8, 1H), 7,44 (d, J = 7,8, 1H), 7,33 (dt, J = 14,7, 7,3, 2H), 7,26 (d, J = 7,3, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,20 (t, J = 6,3, 2H), 2,85 (t, J = 6,2, 2H).

30 Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico y éster 2-terc-butoxicarbonilamino-etílico del ácido carboxílico ("A118")



Se disuelven 400 mg de 1,1'-carbonildiimidazol en 10 ml de piridina y se enfría hasta 0°C. A esto se le añade una disolución de 1,0 g de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroxi-metil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona disuelta en 10 ml de piridina. A continuación se agita 2 h a 0°C y 2 h a 25°C. Entonces se añaden 400 mg de N-(2-hidroxi-etil)carbamato de terc-butilo y 400 µl de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y se sigue agitando 18 h a 25°C. Se añade a 250 ml de HCl 1 N, se neutraliza con disolución de bicarbonato y se lava tres veces con en cada caso 150 ml de diclorometano. Se lavan las fases orgánicas dos veces con en cada caso 50 ml de agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 1 ml de dimetilsulfóxido y se purifica mediante cromatografía (fase inversa).

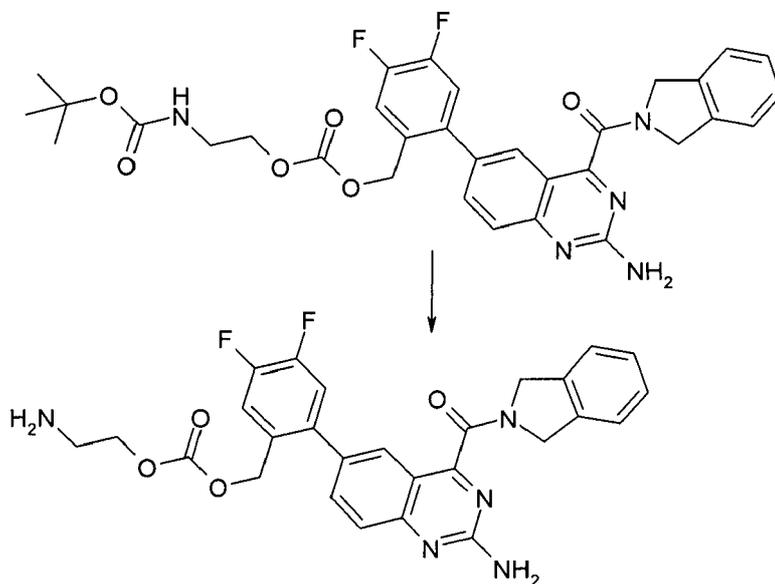
- 10 Rendimiento: 286 mg (44%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico y éster 2-terc-butoxicarbonilamino-etílico del ácido carboxílico.

Tiempo de retención LC-MS: 2,43 min;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,08 - 8,01 (m, 1H), 7,91 (d, J = 8,7, 1H), 7,55 (dd, J = 18,6, 10,2, 1H), 7,50 - 7,26 (m, 5H), 7,23 (d, J = 7,5, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,02 (t, J = 5,4, 2H), 3,21 (t, J = 5,5, 2H), 1,40 (s, 9H).

15

Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico y éster 2-amino-etílico del ácido carboxílico ("A119")

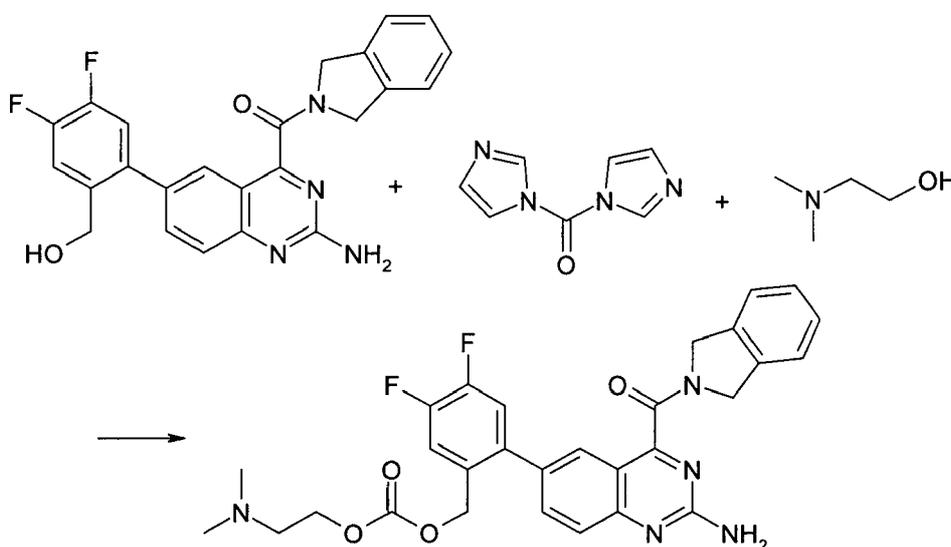


5 A 371 mg de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico y éster 2-terc-butoxicarbonilamino-etílico del ácido carboxílico en 4 ml de diclorometano se le añaden con enfriamiento con hielo 2 ml de ácido trifluoroacético. A continuación se sigue agitando 2 h a 25°C, se mezcla con 5 ml de n-heptano y se concentra a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 500 µl de dimetilsulfóxido y se purifica mediante cromatografía (fase inversa).

Rendimiento: 267 mg (86%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico y éster 2-amino-etílico del ácido carboxílico; tiempo de retención LC-MS: 1,68 min;

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,10 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,7, 1,9, 1H), 7,90 (d, J = 8,7, 1H), 7,59 (dd, J = 11,3, 8,2, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,0, 1H), 5,06 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,30 - 4,24 (m, 2H), 3,17 - 3,11 (m, 2H).

Éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico y éster 2-dimetilaminoetílico del ácido carboxílico ("A120")



15 Se disuelven 200 mg de 1,1'-carbonildiimidazol en 10 ml de piridina y se enfría hasta 0°C. A esto se le añade una disolución de 500 mg de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona disuelta en 10 ml de piridina. A continuación se agita 2 h a 0°C y 2 h a 25°C. Entonces se añaden 200 mg de 2-(dimetilamino)-etanol y 200 µl de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y se sigue agitando 18 h a 25°C. Se añade a 250 ml de HCl 1 N, se neutraliza con disolución de bicarbonato y se lava tres veces con en cada caso 150 ml de diclorometano. Se lavan las fases orgánicas dos veces con en cada caso 50 ml de agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 1 ml de dimetilsulfóxido y se purifica mediante cromatografía (fase inversa).

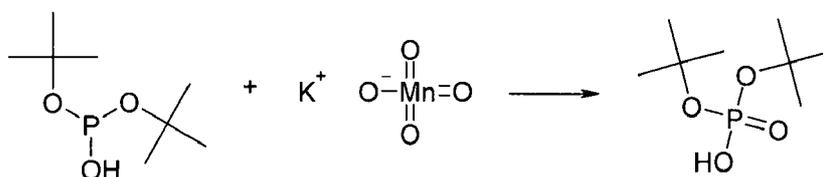
20

Rendimiento: 90 mg (14%) de éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico y éster 2-dimetilamino-etílico del ácido carboxílico. Tiempo de retención LC-MS: 1,71 min;

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,05 (m, 2H), 7,85 (d, J = 9,4, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,45 (d, J = 7,2, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 2H), 7,26 (d, J = 6,9, 1H), 5,04 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,38 - 4,34 (m, 2H), 3,44 - 3,38 (m, 2H), 2,54 (s, 6H).

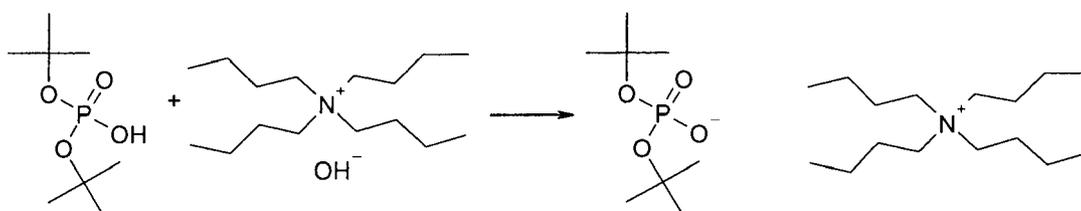
Di-terc-butilfosfato de [2-[2-amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-fenil]metilo ("A121")

a) Éster di-terc-butílico del ácido fosfórico



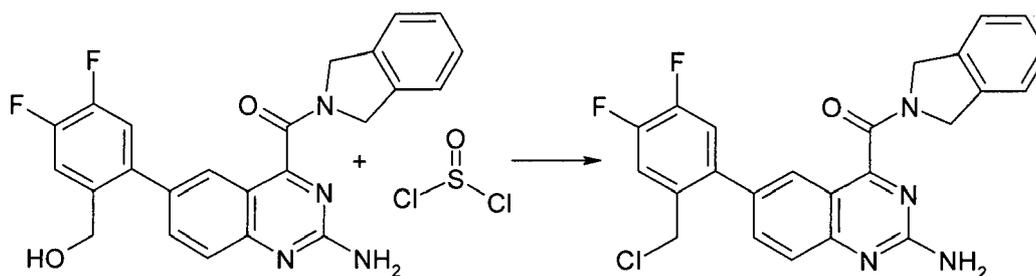
- 5 A una disolución de 10 ml de fosfito de di-terc-butilo y 3 g de hidrogenocarbonato de potasio en 50 ml de agua se le añaden por porciones a 0°C 5,6 g de permanganato de potasio. Después se deja calentar hasta 25°C y se agita 1 h. A continuación se calienta durante 15 min hasta 60°C y se separa mediante filtración del precipitado. Mediante acidificación del filtrado con enfriamiento con hielo mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico concentrado se hace precipitar el producto. Se separa mediante filtración el producto, se lava con 5 ml de agua y se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo; rendimiento: 6,3 g (63%) de éster di-terc-butílico del ácido fosfórico.

b) Éster di-terc-butílico del ácido fosfórico de tetrabutilamonio



- 10 Se disuelven 41,9 ml de hidróxido de tetra-n-butilamonio (disolución al 20% en agua) en 50 ml de agua y con agitación y enfriamiento con hielo se añaden gota a gota 6,8 g de éster di-terc-butílico del ácido fosfórico (al 75%), disuelto en 5 ml de acetona. Se liofiliza la disolución obtenida; rendimiento: 14,6 g (99%) de fosfato de éster di-terc-butílico de tetrabutilamonio (contenido de aproximadamente el 40%).

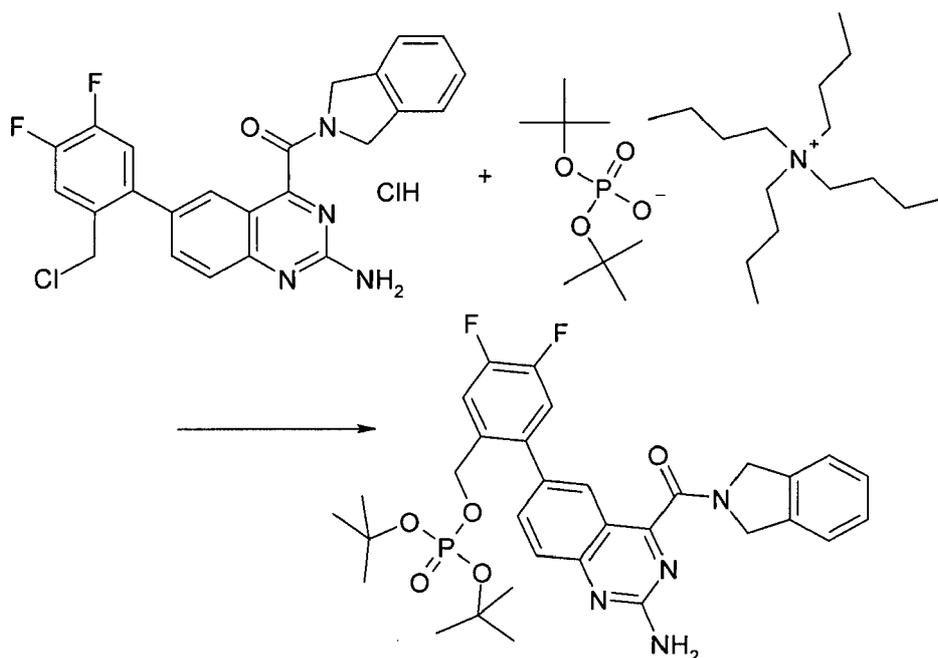
c) [2-Amino-6-(2-clorometil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona



- 15 Se mezclan 2 g de [2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona con 50 ml de cloruro de tionilo y se agita 1 h a 25°C. A continuación se concentra a vacío hasta sequedad, se lleva el residuo en cada caso dos veces más a en cada caso 50 ml de diclorometano y se seca de nuevo a vacío hasta sequedad.

- 20 Rendimiento: 2,2 g (97%) de [2-amino-6-(2-clorometil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona; tiempo de retención LC-MS: 2,33 min.

d) Di-terc-butilfosfato de [2-[2-amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-4,5-difluorofenil]metilo



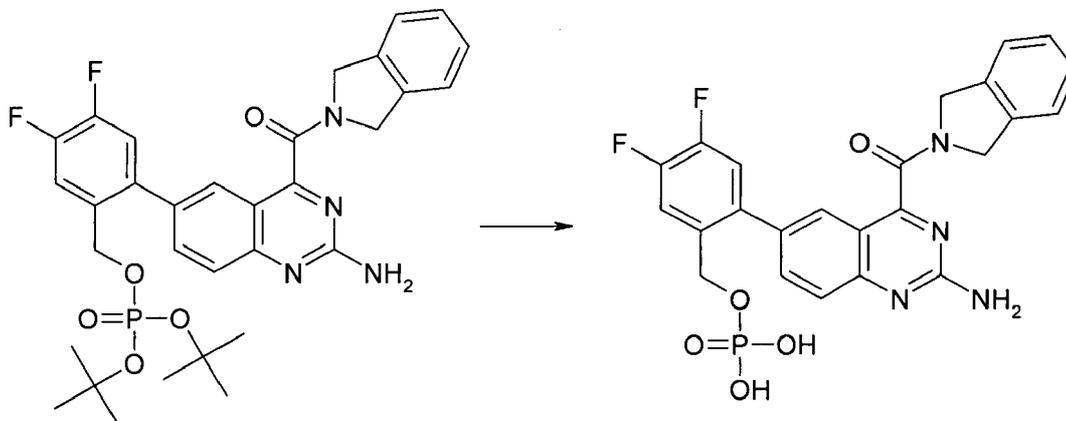
- 5 A 270 mg de [2-amino-6-(2-clorometil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona disuelta en 20 ml de acetonitrilo se le añaden 800 mg de fosfato de éster di-terc-butílico de tetrabutilamonio y se calienta la disolución obtenida durante 2 h hasta 80°C. Tras el enfriamiento hasta 25°C se separa mediante filtración de la parte no disuelta y se concentra el filtrado a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 1 ml de dimetilsulfóxido y se purifica mediante cromatografía (fase inversa).

Rendimiento: 1,3 g (46%) de di-terc-butilfosfato de [2-[2-amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-fenil]metilo;

tiempo de retención LC-MS: 2,47 min;

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,13 (d, $J = 1,8$, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,6$, 1,8, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,9$, 2,8, 1H), 7,55 (dd, $J = 11,4$, 8,3, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,32 (dt, $J = 14,7$, 7,1, 2H), 7,24 (d, $J = 7,3$, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,84 (dd, $J = 21,2$, 12,6, 4H), 1,31 (s, 18H).

Dihidrogenofosfato de [2-[2-amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-fenil]metilo ("A122")



- 15 Se agitan 1,3 g de di-terc-butilfosfato de [2-[2-amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-4,5-difluorofenil]metilo en 20 ml de ácido trifluoroacético durante 1 h a 25°C. Se concentra a vacío a 25°C y se lleva el residuo a 100 ml de agua. Se ajusta pH 6 con disolución de bicarbonato y se separa mediante filtración el precipitado generado. El secado a vacío a 40°C proporciona el producto.

Rendimiento: 1,3 g (46%) de dihidrogenofosfato de [2-[2-amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-

fenil]metilo;

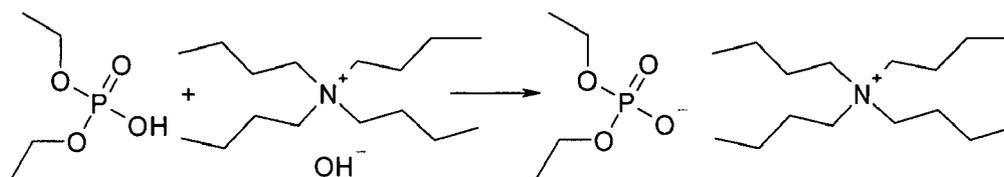
tiempo de retención LC-MS: 2,47 min;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,04 (d, J = 1,8, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,6, 1H), 7,51 (dd, J = 11,2, 8,4, 1H), 7,34 (dd, J = 11,4, 7,9, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,3, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,75 (d, J = 7,3, 2H).

5

Dietilfosfato de 2-[2-amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-fenil]metilo ("A123")

a) Éster dietílico del ácido fosfórico de tetrabutilamonio

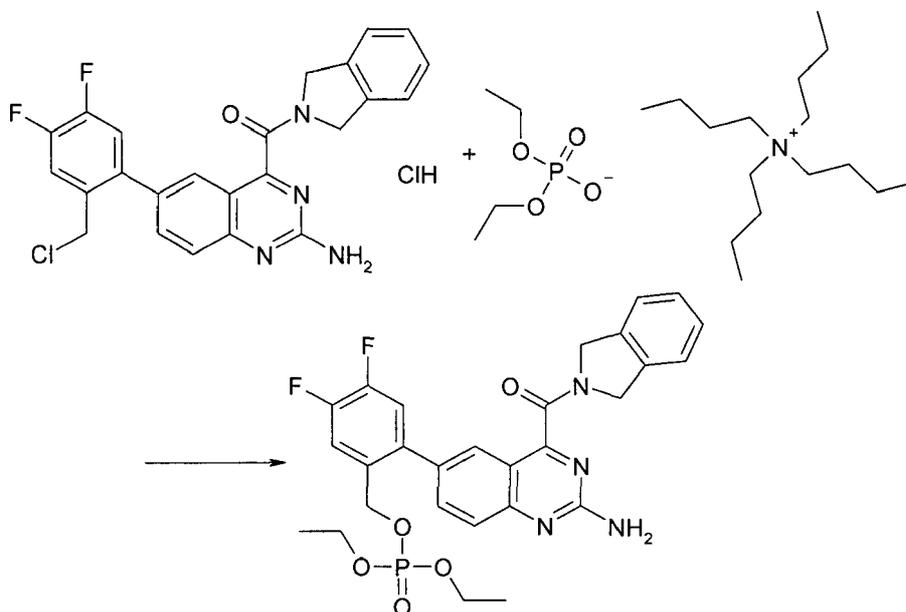


10

Se disuelven 12,8 ml de hidróxido de tetra-n-butilamonio (disolución al 20% en agua) en 20 ml de agua y con agitación y enfriamiento con hielo se añade gota a gota 1 g de éster dietílico del ácido fosfórico (al 75%), disuelto en 2 ml de acetona. Se liofiliza la disolución obtenida.

Rendimiento: 3,3 g de éster dietílico del ácido fosfórico de tetrabutilamonio (contenido de aproximadamente el 40%).

b) Dietilfosfato de [2-[2-amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-4,5-difluorofenil]metilo



15

A 270 mg de [2-amino-6-(2-clorometil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona disuelta en 20 ml de acetonitrilo se le añaden 800 mg de fosfato de éster di-etílico de tetrabutilamonio y se calienta la disolución obtenida durante 2 h hasta 80°C. Tras el enfriamiento hasta 25°C se separa mediante filtración de la parte no disuelta y se concentra el filtrado a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 1 ml de dimetilsulfóxido y se purifica mediante cromatografía (fase inversa).

20

Rendimiento: 109 mg (32%) de dietilfosfato de [2-[2-amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-fenil]metilo;

tiempo de retención LC-MS: 2,00 min;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,05 (d, J = 1,5, 1H), 7,99 (d, J = 8,6, 1H), 7,82 (d, J = 8,6, 1H), 7,52 (dd, J = 11,2, 8,1, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,25 (dt, J = 18,5, 7,2, 2H), 7,18 (d, J = 7,2, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,82 (s,

4H), 3,86 - 3,75 (m, 4H), 1,06 (t, J = 7,1, 6H).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8.05 (d, J = 1.5, 1H), 7.99 (d, J = 8.6, 1H), 7.82 (d, J = 8.6, 1H), 7.52 (dd, J = 11.2, 8.1, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (dt, J = 18.5, 7.2, 2H), 7.18 (d, J = 7.2, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.82 (s, 4H), 3.86 - 3.75 (m, 4H), 1.06 (t, J = 7.1, 6H).

5 Los siguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: Viales para inyección

10 Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo según la invención y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua destilada dos veces con ácido clorhídrico 2 N a pH 6,5, se filtra de manera estéril, se introduce en viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo según la invención con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Solución

15 Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo según la invención, 9,38 g de NaH₂PO₄ 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua destilada dos veces. Se ajusta a pH 6,8, se llena hasta 1 l y se esteriliza mediante radiación. Esta disolución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Pomada

Se mezclan 500 mg de un principio activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

20 **Ejemplo E: Comprimidos**

Se comprime una mezcla de 1 kg de principio activo, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de la manera habitual para dar comprimidos, de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

25 De manera análoga al ejemplo E se comprimen comprimidos, que a continuación se recubren de la manera habitual con un recubrimiento de sacarosa, fécula de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

Se introducen 2 kg de principio activo de la manera habitual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

30 **Ejemplo H: Ampollas**

Se filtra de manera estéril una disolución de 1 kg de principio activo según la invención en 60 l de agua destilada dos veces, se introduce en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

Bibliografía adicional:

35 Argon Y y Simen BB. 1999 "Grp94, an ER chaperone with protein and peptide binding properties", Semin. Cell Dev. Biol., vol. 10, págs. 495-505.

Bijlmakers M-JJE, Marsh M. 2000 "Hsp90 is essential for the synthesis and subsequent membrane association, but not the maintenance, of the Src-kinase p56lck", Mol. Biol. Cell, vol. 11(5), págs. 1585-1595.

40 Bucci M; Roviezzo F; Cicala C; Sessa WC, Cirino G. 2000 "Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90) mediated signal transduction has anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor in vivo",

- Brit. J. Pharmacol., vol. 131(1), págs. 13-16.
- Carreras CW, Schirmer A, Zhong Z, Santi VS. 2003 "Filter binding assay for the geldanamycin-heat shock protein 90 interaction", *Analytical Biochem.*, vol. 317, págs. 40-46.
- 5 Chen C-F, Chen Y, Dai KD, Chen P-L, Riley DJ y Lee W-H. 1996 "A new member of the hsp90 family of molecular chaperones interacts with the retinoblastoma protein during mitosis and after heat shock", *Mol. Cell. Biol.*, vol. 16, págs. 4691-4699.
- Chiosis G, Timaul MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF, Sepp-Loenzino L y Rosen N. 2001 "A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of HSP90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells", *Chem. Biol.*, vol. 8, págs. 289-299.
- 10 Chiosis G, Lucas B, Shtil A, Huezos H, Rosen N 2002 "Development of a purine-scaffold novel class of HSP90 binders that inhibit the proliferation of cancer cells and induce the degradation of her2 tyrosine kinase". *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 10, págs. 3555-3564.
- Conroy SE y Latchman DS. 1996 "Do heat shock proteins have a role in breast cancer?", *Brit. J. Cancer*, vol. 74, págs. 717-721.
- 15 Felts SJ, Owen BAL, Nguyen P, Trepel J, Donner DB y Toft DO. 2000 "The HSP90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties", *J. Biol. Chem.*, vol. 275, págs. 3305-3312.
- Fuller W, Cuthbert AW. 2000 "Post-translational disruption of the delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-molecular Chaperone complex with geldanamycin stabilizes delta F508 CFTR in the rabbit reticulocyte lysate", *J. Biol. Chem.*, vol. 275(48), págs. 37462-37468.
- 20 Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd D y Weber LA. 1999 "Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein", *Mol. Cell. Biol.*, vol. 9, págs. 2615-2626.
- Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu C y Roy-Burman P. 2000 "A novel association between the human heat shock transcription factor 1 (HSF1) and prostate adenocarcinoma", *Am. J. Pathol.*, vol. 156, págs. 857-864.
- 25 Hostein I, Robertson D, Di Stefano F, Workman P y Clarke PA. 2001 "Inhibition of signal transduction by the HSP90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis", *Cancer Res.*, vol. 61, págs. 4003-4009.
- Hur E, Kim H-H, Choi SM, Kim JH, Yim S, Kwon HJ, Choi Y, Kim DK, Lee M-O, Park H. 2002 "Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1 α /aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol", *Mol. Pharmacol.*, vol. 62(5), págs. 975-982.
- 30 Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC y Luqmani YA. 1992 "Clinical
- Jolly C y Morimoto RI. 2000 "Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death", *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 92, págs. 1564-1572.
- 35 Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Yano M, Tsujinata T, Shamma A y Monden M. 1999 "Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", *Cancer*, vol. 85, págs. 1649-1657.
- Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BA, y Harrap KR. 1993 "Preclinical antitumour evaluation of bis-acetalo-amino-dichloro-cyclohexylamine platinum (IV): an orally active platinum drug", *Cancer Research*, vol. 53, págs. 2581 - 2586.
- 40 Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG y Workman P. 1999 "DT-diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino,17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90", *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 91, págs. 1940-1949.
- 45 Kurebayashi J, Otsuki T, Kurosumi M, Soga S, Akinaga S, Sonoo, H. 2001 "A radicicol derivative, KF58333, inhibits expression of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor, angiogenesis and growth of human breast cancer xenografts", *Jap. J. Cancer Res.*, vol. 92(12), 1342-1351.

- Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S y Bepple T. 1992 "Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotype of src-transformed fibroblasts, *Biosci., Biotechnol., Biochem.*, vol. 56, págs. 538-539.
- 5 Lebeau J, Le Cholony C, Prosperi MT y Goubin G. 1991 "Constitutive overexpression of 89 kDa heat shock protein gene in the HBL100 mammary cell line converted to a tumorigenic phenotype by the EJE24 Harvey-ras oncogene", *Oncogene*, vol. 6, págs. 1125-1132.
- Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli M y Neckers L. 2000a "The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone", *J. Biol. Chem.*, vol. 275, págs. 37181-37186.
- 10 Marcu MG, Schulte TW y Neckers L. 2000b "Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins", *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 92, págs. 242-248.
- Martin KJ, Kritzman BM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A, O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee AB y Sager R. 2000 "Linking gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer", *Cancer Res.*, vol. 60, págs. 2232-2238.
- 15 Neckers L, Schulte TW y Momnaugh E. 1999 "Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity", *Invest. New Drugs*, vol. 17, págs. 361-373.
- Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith A y Rodman L. 1997 "Comparison of geldanamycin (NSC-122750) and 17-allylaminogeldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats", *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 38, págs. 308.
- 20 Panaretou B, Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW y Pearl LH. 1998 "ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the HSP90 molecular chaperone in vivo", *EMBO J.*, vol. 17, págs. 4829-4836.
- Pratt WB. 1997 "The role of the HSP90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signalling via MAP kinase", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 37, págs. 297-326.
- Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW y Pearl LH. 1997 "Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the HSP90 molecular chaperone", *Cell*, vol. 90, págs. 65-75.
- 25 Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE, Roe SM, Piper PW y Pearl LH. 2000 "The ATPase cycle of HSP90 drives a molecular "clamp" via transient dimerization of the N-terminal domains", *EMBO J.*, vol. 19, págs. 4383-4392.
- 30 Roe SM, Prodromou C, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW y Pearl LH. 1999 "Structural basis for inhibition of the HSP90 molecular chaperone by the antitumour antibiotics radicicol and geldanamycin", *J. Med. Chem.*, vol. 42, págs. 260-266.
- Rutherford SL y Lindquist S. 1998 "HSP90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature*, vol. 396, págs. 336-342.
- 35 Schulte TW, Akinaga S, Murakata T, Agatsuma T, Sugimoto S, Nakano H, Lee YS, Simen BB, Argon Y, Felts S, Toft DO, Neckers LM y Sharma SV. 1999 "Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones", *Mol. Endocrinology*, vol. 13, págs. 1435-1448.
- Schulte TW, Akinaga S, Soga S, Sullivan W, Sensgard B, Toft D y Neckers LM. 1998 "Antibiotic radicicol binds to the N-terminal domain of HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cell Stress and Chaperones*, vol. 3, págs. 100-108.
- 40 Schulte TW y Neckers LM. 1998 "The benzoquinone ansamycin 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin binds to HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 42, págs. 273-279.
- Smith DF. 2001 "Chaperones in signal transduction", en: *Molecular chaperones in the cell* (P Lund, ed.; Oxford University Press, Oxford y NY), págs. 165-178.
- 45 Smith DF, Whitesell L y Katsanis E. 1998 "Molecular chaperones: Biology and prospects for pharmacological intervention", *Pharmacological Reviews*, vol. 50, págs. 493-513.

- Song HY, Dunbar JD, Zhang YX, Guo D y Donner DB. 1995 "Identification of a protein with homology to hsp90 that binds the type 1 tumour necrosis factor receptor", *J. Biol. Chem.*, vol. 270, págs. 3574-3581.
- Stebbins CE, Russo A, Schneider C, Rosen N, Hartl FU y Pavletich NP. 1997 "Crystal structure of an HSP90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent", *Cell*, vol. 89, págs. 239-250.
- 5 Supko JG, Hickman RL, Grever MR y Malspeis L. 1995 "Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumour agent", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 36, págs. 305-315.
- Tytell M y Hooper PL. 2001 "Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies", *Emerging Therapeutic Targets*, vol. 5, págs. 267-287.
- 10 Uehara U, Hori M, Takeuchi T y Umezawa H. 1986 "Phenotypic change from transformed to normal induced by benzoquinoid ansamycins accompanies inactivation of p60src in rat kidney cells infected with Rous sarcoma virus", *Mol. Cell. Biol.*, vol. 6, págs. 2198-2206.
- 15 Waxman, Lloyd H. Inhibiting hepatitis C virus processing and replication. (Merck & Co., Inc., EE.UU.). Solicitud internacional PCT (2002), WO 0207761 Whitesell L, Mimnaugh EG, De Costa B, Myers CE y Neckers LM. 1994 "Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, vol. 91, págs. 8324-8328.
- Yorgin *et al.* 2000 "Effects of geldanamycin, a heat-shock protein 90-binding agent, on T cell function and T cell nonreceptor protein tyrosine kinases", *J. Immunol.*, vol. 164(6), págs. 2915-2923.
- Young JC, Moarefi I y Hartl FU. 2001 "HSP90: a specialized but essential protein-folding tool", *J. Cell. Biol.*, vol. 154, págs. 267-273.
- 20 Zhao JF, Nakano H y Sharma S. 1995 "Suppression of RAS and MOS transformation by radicicol", *Oncogene*, vol. 11, págs. 161 -173.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados del grupo

Compuesto n.º	Nombre y/o estructura
"A6"	[2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(hidroximetil)fenil]quinazolin-4-il]-isoindolin-2-il-metanona
"A8"	[2-amino-6-[2-(2-dimetilaminoetoximetil)-4,5-difluoro-fenil]quinazolin-4-il]-isoindolin-2-il-metanona
"A9"	[2-amino-6-[2-(3-dimetilaminopropoximetil)-4,5-difluoro-fenil]quinazolin-4-il]-isoindolin-2-il-metanona
"A44"	{2-amino-6-[2-(metiletilamino-metil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A45"	{2-amino-6-[2-(dietilamino-metil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A46"	{2-amino-6-[2-(terc-butilamino-metil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A47"	(2-amino-6-[2-[(terc-butil-metil-amino)-metil]-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A48"	[2-amino-6-(4,5-difluoro-2-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A49"	{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A50"	{2-amino-6-[2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A52"	{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A53"	éster terc-butílico del ácido {2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencil}-bis-carbámico
"A54"	[2-amino-6-(2-aminometil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A55"	3-amino-N-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencil}-propionamida
"A56"	N-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencil}-3-dimetilamino-propionamida
"A59"	{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(2-hidroxi-etoximetil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A60"	[2-amino-6-(4,5-difluoro-2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoximetil}-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A61"	(2-amino-6-[4,5-difluoro-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoximetil]-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A62"	{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoximetil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A63"	[2-amino-6-(2-aminoximetil-4,5-difluoro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A64"	[2-amino-6-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenil)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A65"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 3-amino-propiónico
"A66"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2,5-diamino-pentanoico
"A67"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 3-dimetilamino-propiónico
"A68"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2,6-bis-terc-butoxicarbonilamino-hexanoico
"A70a"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-6-dimetilamino-hexanoico
"A71"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2,6-diamino-hexanoico
"A73a"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2-amino-6-dimetilamino-hexanoico
"A74"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 2-amino-4-metil-pentanoico
"A75"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico
"A76"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-2-amino-propiónico
"A77"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico
"A78"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido isobutírico

ES 2 564 664 T3

Compuesto n.º	Nombre y/o estructura
"A79"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido propiónico
"A80"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico
"A81"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 2-amino-2-metil-propiónico
"A82"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido acético
"A83"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 6-terc-butoxicarbonilamino-hexanoico
"A84"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 6-amino-hexanoico
"A85"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-pentanoico
"A86"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 5-amino-pentanoico
"A87"	éster 2-[2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico} y éster 1-terc-butílico del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico
"A88"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico
"A89"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-butírico
"A90"	diclorhidrato del éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 4-amino-butírico
"A91"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 3-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-propiónico
"A92"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 3-metilamino-propiónico
"A93"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (R)-3-terc-butoxi-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico
"A96"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-amino-3-hidroxi-propiónico
"A105"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (terc-butoxicarbonil-metil-amino)-acético
"A108"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido metil-aminoacético
"A112"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido dimetil-aminoacético
"A114"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido dimetil-carbámico
"A115"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (2-dimetilamino-etil)-carbámico
"A116"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico
"A117"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico del ácido (2-amino-etil)-carbámico
"A118"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluorobencílico y éster 2-terc-butoxicarbonilamino-etílico del ácido carboxílico
"A119"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico y éster 2-amino-etílico del ácido carboxílico
"A120"	éster 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencílico y éster 2-dimetilamino-etílico del ácido carboxílico
"A121"	di-terc-butilfosfato de [2-[2-amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-fenil]metilo
"A122"	dihidrogenofosfato de [2-[2-amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-fenil]metilo
"A123"	dietilfosfato de 2-[2-amino-4-(isoindolin-2-carbonil)quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-fenil]metilo

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

2. Fármaco, que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso, vehículos y/o excipientes.

3. Compuestos según la reivindicación 1, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para su uso para el tratamiento o la prevención de enfermedades tumorales, enfermedades virales, para la inmunosupresión en el caso de trasplantes, enfermedades inducidas por inflamación, fibrosis quística, enfermedades relacionadas con la angiogénesis, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunitarias, isquemia, enfermedades fibrogenéticas,
- 5 para fomentar la regeneración de nervios,
- para inhibir el crecimiento de cáncer, células tumorales y metástasis tumorales,
- para proteger células normales frente a toxicidad provocada por quimioterapia,
- 10 para tratar enfermedades en las que el plegamiento incorrecto o agregación de proteínas es un factor causal principal.
4. Fármaco que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo de fármaco adicional.
5. Conjunto (kit), compuestos por envases separados de
- 15 (a) una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional.