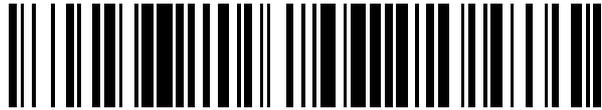


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 815**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2009 E 09751824 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2356110**

54 Título: **Derivados de quinazolinamida**

30 Prioridad:

09.12.2008 DE 102008061214

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

29.03.2016

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 2 564 815 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 quinazolinamida

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". Éstas 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; Winkhofer *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, rhabdomyosarcoma, 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

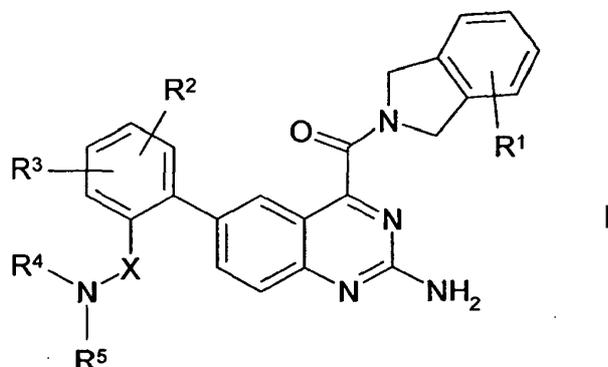
En el documento WO 00/53169 se describe la inhibición de HSP90 con cumarina o un derivado de cumarina.

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



en la que

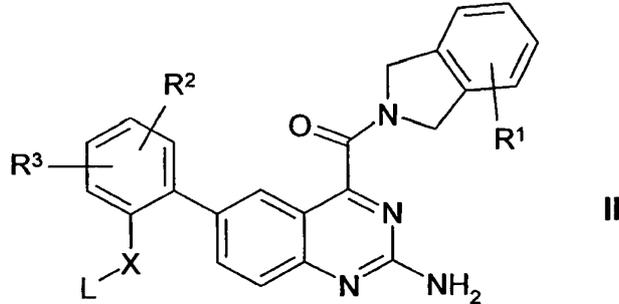
- 5 R¹ significa H, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nAr, Hal o A,
- R², R³ significan en cada caso independientemente entre sí H, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nAr, Hal, OH u OA,
- R⁴, R⁵ significan en cada caso independientemente entre sí H, A, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nAr o (CH₂)_pOC(=O)(CH₂)_pNH₂,
- 10 R⁴ y R⁵ también significan, junto con el átomo de N 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)_pNH₂ 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,
- 15 X significa CO o SO₂,
- 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, 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,
- 20 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', NHSO₂A y/o =O (oxígeno carbonílico),
- 25 A, A' significan en cada caso independientemente entre sí 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, S, SO, SO₂, NH, NMe o NEt y/o también 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl,
- o alquilo cíclico con 3-8 átomos de C,
- 30 n significa 0, 1, 2, 3 ó 4,
- p significa 1, 2, 3 ó 4,

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

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) se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



5

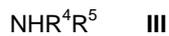
en la que

R¹, R², R³ y X tienen los significados correspondientes a los de en la reivindicación 1,

y L significa F, Cl, Br, I o un grupo OH libre o uno modificado de manera que puede reaccionar,

con un compuesto de fórmula III

10

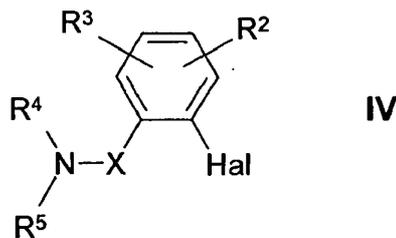


en la que

R⁴ y R⁵ tienen los significados correspondientes a los de en la reivindicación 1,

o

b) se hace reaccionar un compuesto de fórmula IV

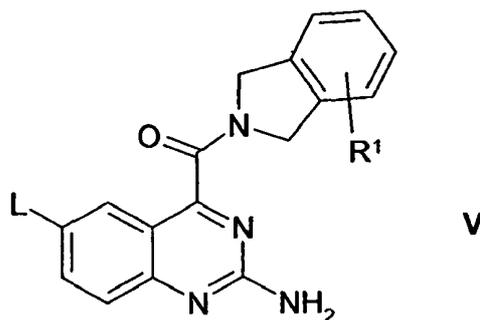


15

en la que X, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados correspondientes a los de en la reivindicación 1,

y Hal significa bromo o yodo,

con un compuesto de fórmula V

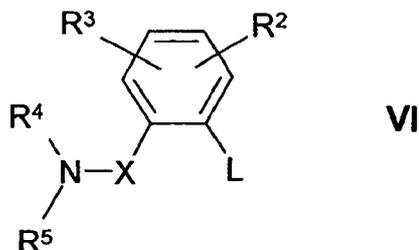


en la que R¹ tiene el significado correspondiente al de en la reivindicación 1,

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

o

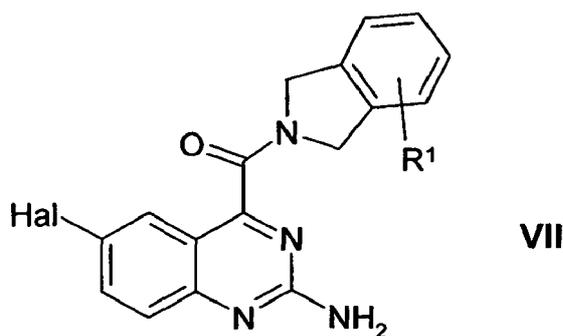
c) se hace reaccionar un compuesto de fórmula VI



5

en la que X, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados correspondientes a los de en la reivindicación 1 y L significa un resto ácido borónico o éster de ácido borónico,

con un compuesto de fórmula VII



10 en la que R¹ tiene el significado correspondiente al de en la reivindicación 1,

y Hal significa bromo o yodo,

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.

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.

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

20 Por derivados profármacos se entienden compuestos de fórmula I modificados con, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se desdoblan rápidamente en el organismo para dar los compuestos según la invención eficaces.

A estos pertenecen también los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describe por ejemplo en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

25 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.

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.

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

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 estereoisómeros.

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

Anteriormente y a continuación, los restos o parámetros R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 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 ó 10 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.

- A, A' también significan en cada caso independientemente entre sí alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-3 grupos CH_2 no adyacentes pueden estar sustituidos por O, S, SO, SO_2 , NH, NMe o Net, tal como por ejemplo 2-metoxi-etilo o 3-metilamino-propilo.

- A o A' también significa alquilo cíclico (cicloalquilo). Cicloalquilo significa preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Alquilo cíclico significa además preferiblemente ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo. Cicloalquilalquileno significa por ejemplo ciclopropilmetileno o ciclohexilmetileno.

- A, A' significan de manera especialmente preferible, en cada caso independientemente entre sí, alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en el que 1-2 grupos CH_2 no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NH, NMe o NEt y/o también 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl, o alquilo cíclico con 3-8 átomos de C

- R^1 significa preferiblemente H, Hal o A, de manera muy especialmente preferible H. R^2 , R^3 significan preferiblemente, en cada caso independientemente entre sí, H, Hal, OH u OA, de manera muy especialmente preferible H, F, Cl, metoxilo, etoxilo, propoxilo o isopropoxilo.

- R^4 , R^5 significan preferiblemente, en cada caso independientemente entre sí, H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 2-hidroxietilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-metilamino-etilo, 2-amino-etilo, 2-dimetilamino-1-metil-etilo, 3-metil-3H-imidazol-4-ilmetilo o azetidino.

- R^4 y R^5 también significan preferiblemente, junto con el átomo de N al que están unidos, 1,3-dihidro-isoindolilo, pirrolidinilo, azetidino, azepanilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, triazolilo o pirimidinilo 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' , $\text{OC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ y/o $=\text{O}$ (oxígeno carbonílico), y en los que un átomo de N también puede estar oxidado.

- 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-quinoxalinilo, 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-piranilo, 1,4-dioxanilo, 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-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 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]dioxanilo, 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.

p significa preferiblemente 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.

En los compuestos de fórmula II, L significa preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o uno modificado de manera que puede reaccionar como por ejemplo un éster activado, una imidazolida o alquilsulfonilo con 1-6 átomos de C (preferiblemente metilsulfonilo o trifluorometilsulfonilo) o arilsulfonilo con 6-10 átomos de C (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfonilo). En los compuestos de fórmula II, L significa preferiblemente Cl.

10 La reacción tiene lugar por regla general en un disolvente inerte, en presencia de un agente de unión a ácido preferiblemente un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo u otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio. También puede ser favorable la adición de una base orgánica tal como 4-metilmorfolina, trietilamina, dimetilamina, piridina o quinolina.

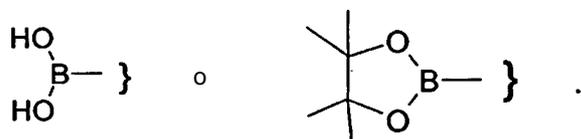
15 Si se hace reaccionar un compuesto de fórmula II, en la que L significa OH, con una amina, entonces se añade preferiblemente un reactivo de acoplamiento antes y/o durante la reacción, por ejemplo 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxilato de etilo, cicloanhídrido del ácido propanofosfónico o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU).

20 La reacción tiene lugar según métodos conocidos para el experto. En primer lugar tiene lugar la reacción en un disolvente adecuado. 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, 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);
25 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 nitrobeneno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados. Como disolvente se prefiere especialmente acetonitrilo o DMF.

30 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 50° y 100°C.

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.

35 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



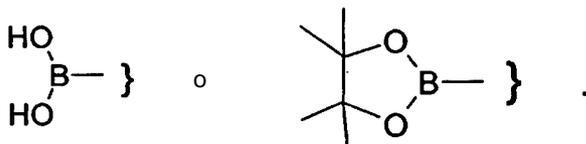
40 La reacción tiene lugar en las condiciones convencionales de un acoplamiento de Suzuki. El tiempo de reacción se sitúa según las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100°, en particular entre aproximadamente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

45 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-propanol, 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 nitrobenzono; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere especialmente etanol, tolueno, dimetoxietano y/o agua.

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

Los compuestos de partida de fórmulas VI y VII 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 VI, L significa preferiblemente



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° .

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-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 nitrobenzono; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere especialmente etanol, tolueno, dimetoxietano y/o agua.

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 y/o

convirtiendo un grupo aldehído mediante aminación reductora en una amina alquilada y/o

esterificando grupos carboxilo mediante reacción con alcoholes y/o

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

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 $+30^{\circ}$.

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 múxico), 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), dicitclohexilamina, 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'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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
30 mezclas de disolventes acuosas o alcohólicas como por ejemplo hexano/isopropanol/acetonitrilo por ejemplo en la proporción 82:15:3.

35 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.

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

40 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
45 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.

50 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.

5 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.

10 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.

15 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.

40 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.

50 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.

55 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, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamidofenol 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.

5 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).

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

15 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.

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

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

25 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.

30 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.

35 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.

40

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.

45 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

50

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 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, solvatos 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, solvatos 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, solvatos 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.

Por tanto, es objeto de la invención el uso de los compuestos según la invención, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la producción de un fármaco para tratar enfermedades, en las que la inhibición, regulación y/o modulación de 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, leiomas, 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, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de las cadenas pesadas; 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); para la inmunosupresión en el caso de trasplantes; enfermedades inducidas por inflamación, como artritis reumatoide, 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 y solvatos 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 y solvatos 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 y solvatos 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 y solvatos 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.

Procedimiento de prueba para la medición de inhibidores de HSP90

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

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).

5 Método

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

10 Tiempo de reacción: 30 min, agitación a 800 upm

Volumen de prueba: 50 μ l

Concentraciones finales:

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

HSP90: 1,5 μ g/ensayo

15 [3H]17AAG: 0,08 μ M.

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).

20 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.

Tabla I

Inhibición de HSP90 mediante compuestos según la invención de fórmula I según la reivindicación 1

Compuesto n.º	CI50	Compuesto n.º	CI50
"A1"	A	"A21"	A
"A2"	A	"A22"	A
"A3"	A	"A23"	A
"A4"	A	"A24"	A
"A5"	A	"A25"	A
"A6"	A	"A26"	A
"A7"	A	"A27"	B
"A8"	A	"A28"	A
"A9"	A	"A29"	A
"A10"	A	"A30"	A
"A11"	A	"A31"	A
"A12"	A	"A32"	A
"A13"	A	"A33"	A
"A14"	A	"A34"	A
"A15"	A	"A35"	A
"A16"	A	"A36"	A
"A17"	A	"A37"	A
"A18"	A	"A38"	A
"A19"	A	"A39"	A
"A20"	A	"A40"	A

ES 2 564 815 T3

Compuesto n.º	Cl50	Compuesto n.º	Cl50
"A41"	A	"A61"	A
"A42"	A	"A62"	A
"A43"	A	"A63"	A
"A44"	A	"A64"	A
"A45"	A	"A65"	A
"A46"	A	"A66"	A
"A47"	A	"A67"	A
"A48"	A	"A68"	A
"A49"	A	"A69"	A
"A50"	B	"A70"	A
"A51"	A	"A71"	A
"A52"	A	"A72"	A
"A53"	A	"A73"	A
"A54"	A	"A74"	A
"A55"	A	"A75"	A
"A56"	A	"A76"	A
"A57"	A	"A77"	A
"A58"	A	"A78"	A
"A59"	A	"A79"	A
"A60"	A	"A80"	A

Compuesto n.º	Cl50
"A81"	A
"A82"	A
"A83"	A
"A84"	C
"A85"	C
"A86"	A
"A87"	A
"A88"	B
"A89"	
"A90"	

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

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, DAD: 220 nm.

Método 1

15 A = agua + HCOOH al 0,05% / B = acetonitrilo + HCOOH al 0,04%

Flujo = 2,4 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Columna: Chromolith Speed Rod RP18e 50-4.6

Gradiente: 0 min 4% de B, 2,8 min 100% de B, 3,3 min 100% de B, 3,4 min 4% de B

Método 2

A = agua + TFA al 0,01% / B = acetonitrilo + TFA al 0,01%

Flujo: 1,5 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

5 Columna: Chromolith Performance RP18 100-3

Gradiente: 0 min 1% de B, 3,5 min 100% de B, 5,0 min 100% de B, 5,5 min 10% de B, 6 min 1% de B

Gradiente polar:

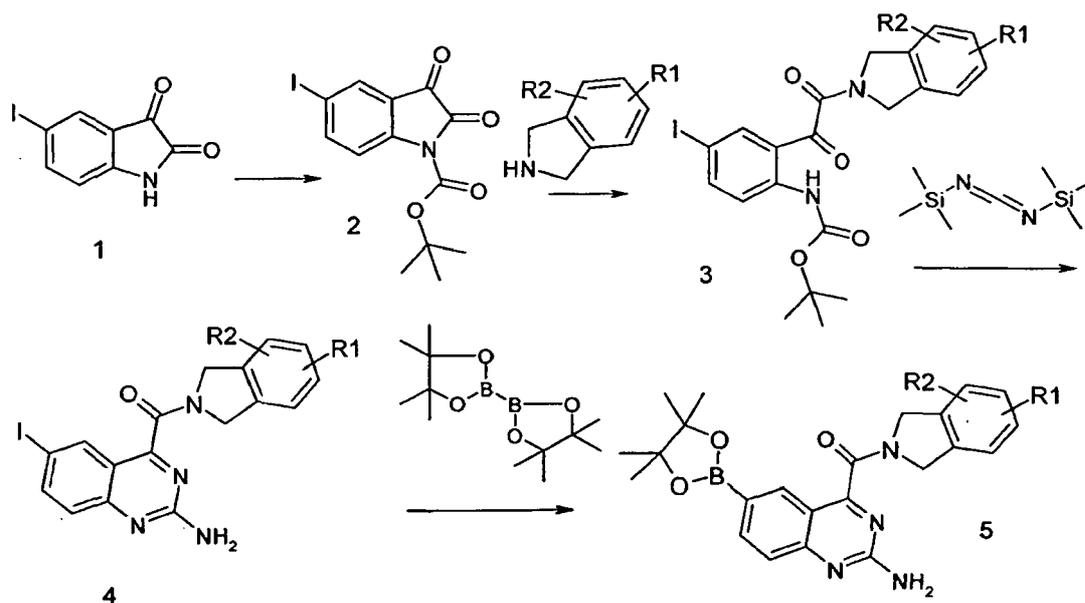
5% de B → 100% de B: de 0 min a 3,0 min

100% de B: de 3,0 min a 3,3 min

10 100% de B → 20% de B: de 3,3 min a 4 min

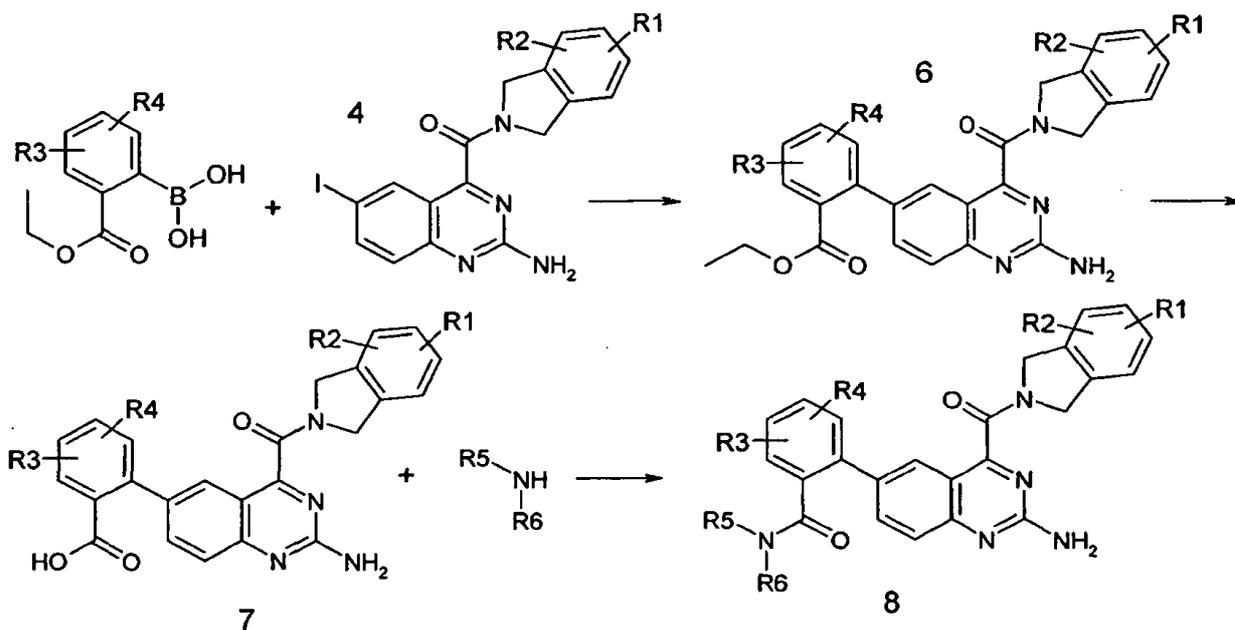
Esquemas de síntesis generales:

Esquema 1

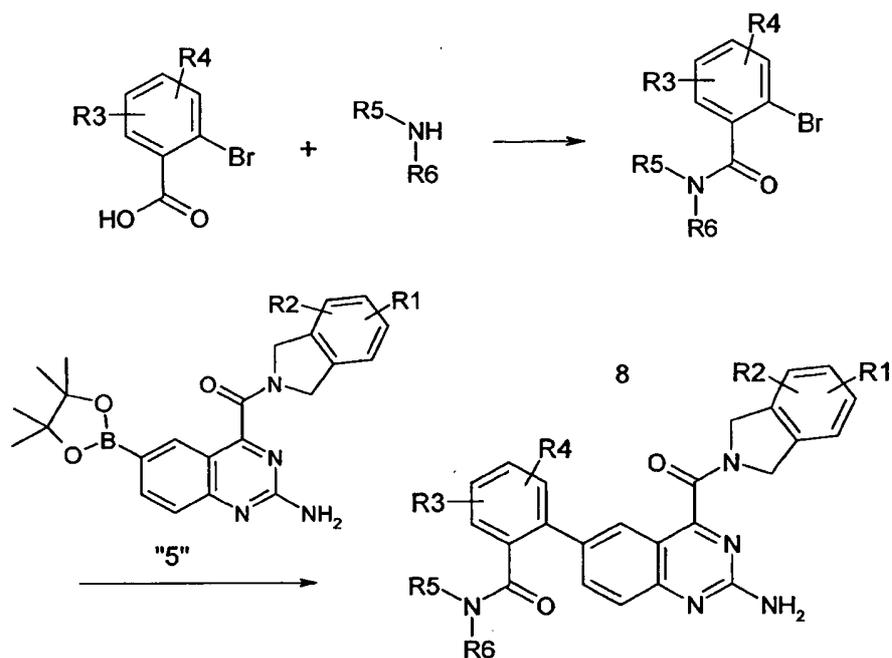


Esquema 2: Síntesis de carboxamida

15 Método A

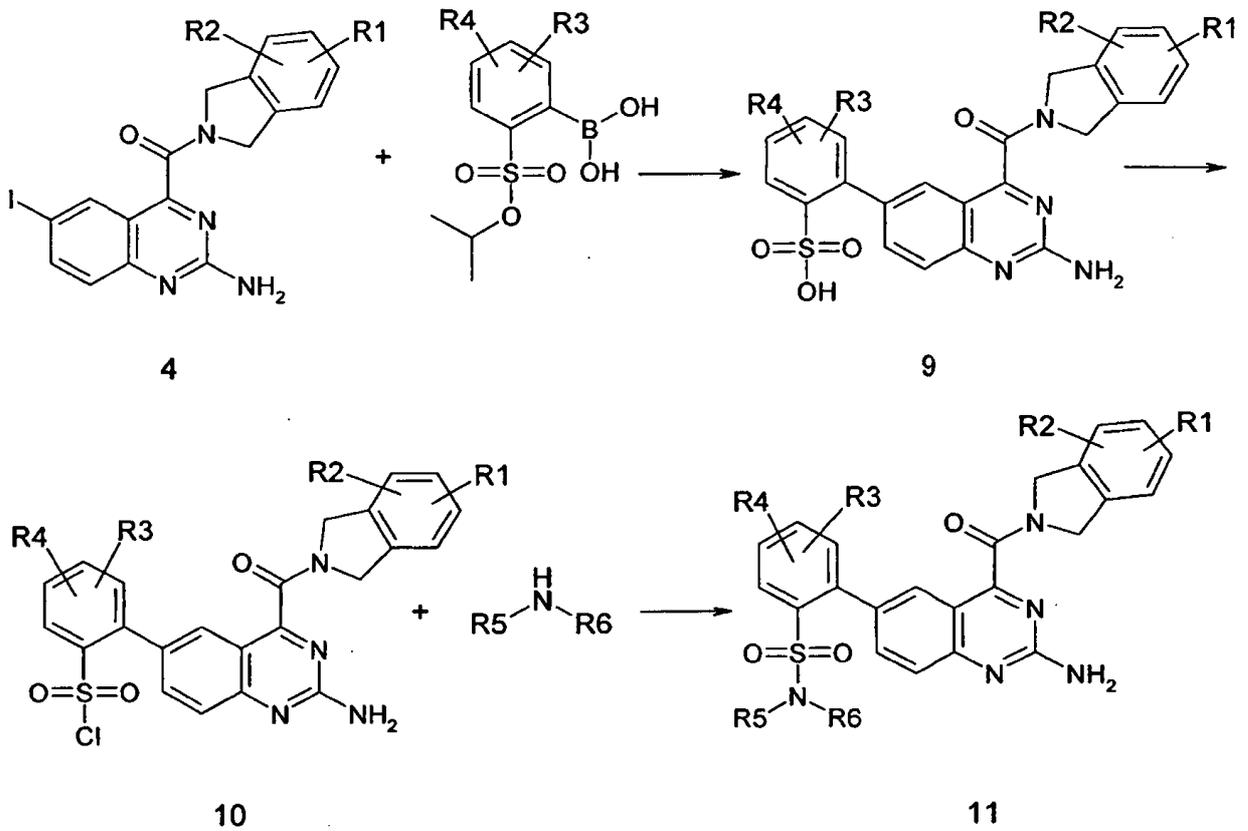


Método B

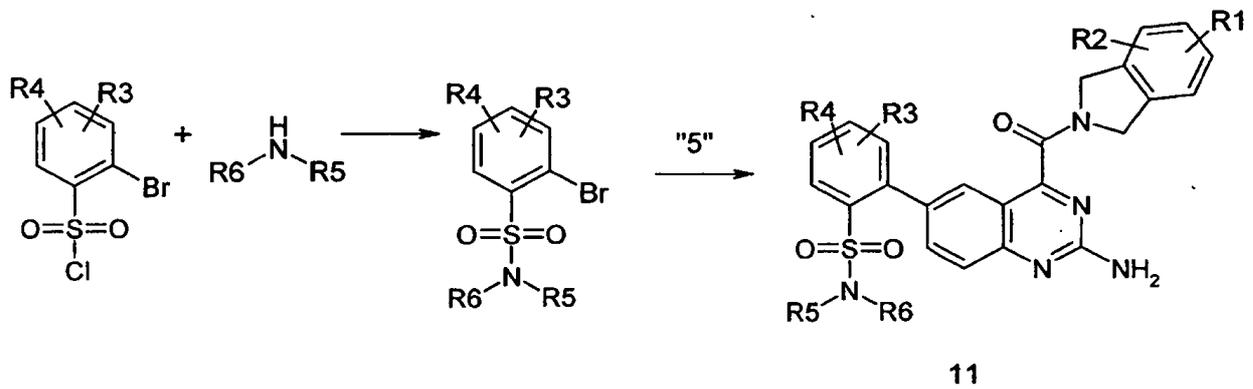


Esquema 3: Síntesis de sulfonamida

5 Método C

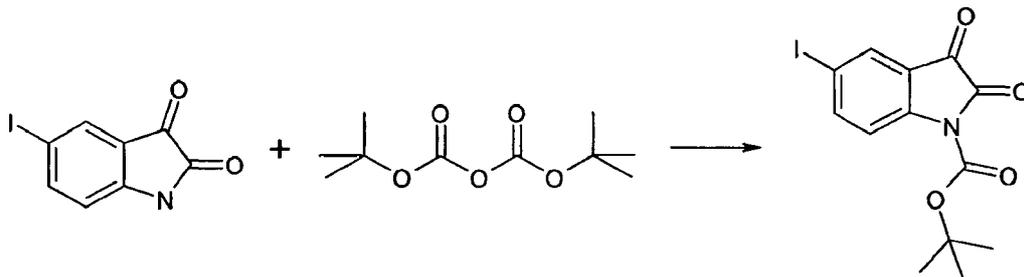


Método D



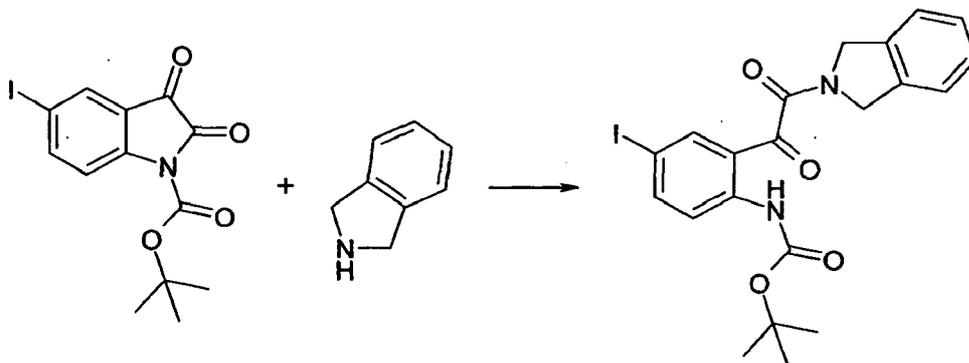
Producción de eductos:

- 5 Síntesis de 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 dicarbonato de di-terc-butilo. Se agita durante la noche 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. 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: 2,113 min.

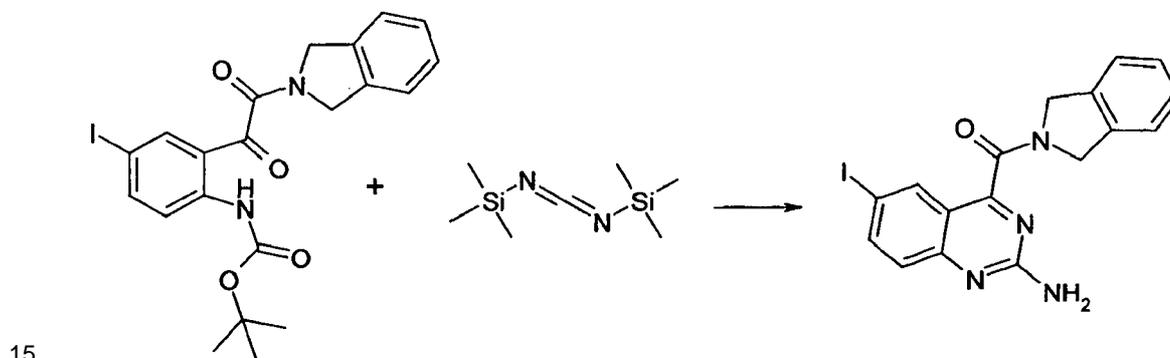
Síntesis de éster terc-butílico del ácido {2-[2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-acetil]-4-iod-fenil}-carbámico ("3")



10 Se disuelven 62,41 g de éster terc-butílico del ácido 5-yodo-2,3-dioxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico en THF secado 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-d₁): 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).

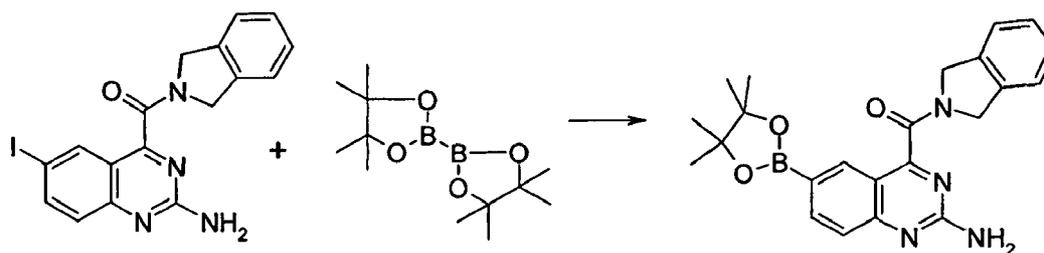
Síntesis de (2-amino-6-yodo-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("4")



15 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 un 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: 1,655 min;

20 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁): δ [ppm] 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).

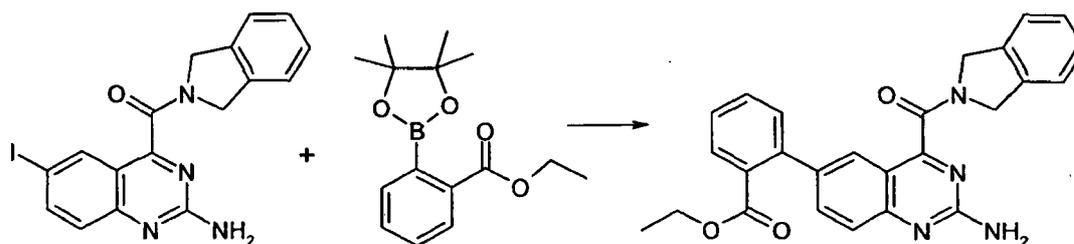
25 Síntesis de [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("5")



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 filtran y se concentra el filtrado, hasta que hay un aceite rojo. Se bate este aceite con acetonitrilo, formándose cristales de color beis claro. Se filtra el precipitado y se seca en estufa de secado a 50°C durante 12 h. Se hace reaccionar adicionalmente el producto generado sin purificación adicional. Rendimiento: 6,45 g (65%) 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; tiempo de retención LC-MS: 2,077 min (método 1).

Método A

Síntesis de éster etílico del ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoico ("6")

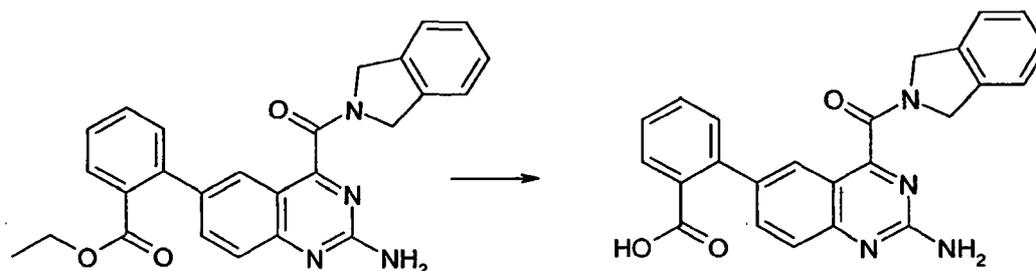


A una disolución de 15 g de 2-amino-6-yodo-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-il-carbonil)-quinazolina en 200 ml de etanol bajo argón se le añaden 11,66 g de éster etílico del ácido 2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico, 10,29 g de carbonato de potasio, 0,67 ml de agua y 912,4 mg de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). Se calienta durante 30 min hasta 120°C, generándose una disolución transparente. Se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas. Durante el enfriamiento cristaliza éster etílico del ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoico. Rendimiento: 15,4 g (94%) de éster etílico del ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoico (tiempo de retención LC-MS: 2,056 min; método "gradiente polar").

De manera análoga, a partir 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 y éster etílico del ácido 2-bromo-4,5-difluoro-benzoico se obtiene el compuesto éster etílico del ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-benzoico;

rendimiento: 67%; tiempo de retención LC-MS: 2,09 min (método 1).

25 Producción de ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoico ("7")



Se agita una disolución de 15,3 g de éster etílico del ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoico en 70 ml de sosa cáustica (2 N) y 100 ml de THF 6 h a 80°C. Se extrae tres veces con, en cada caso, 100 ml de dietil éter y se ajusta la fase acuosa a pH 7, precipitando ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoico. Se filtra el precipitado y se seca en estufa de secado a 50°C. Rendimiento: 8,8 g

(62%) de ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoico; tiempo de retención LC-MS: 1,707 min (método 1);

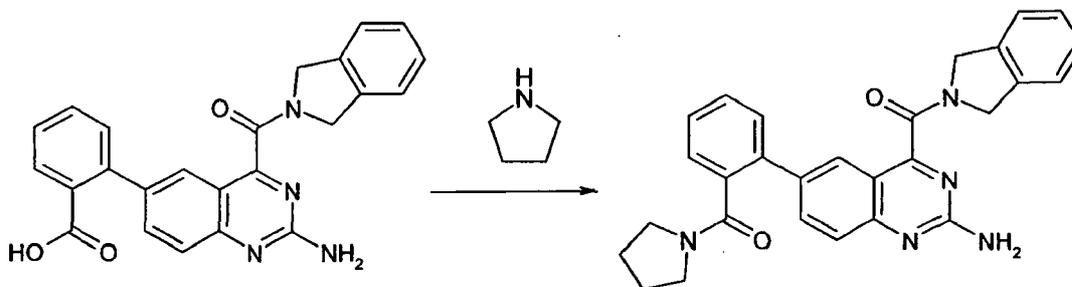
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$): δ [ppm] 8,005-7,985 (m, 2H), 7,891 (d, 1H), 7,748 (d, 1H), 7,598 (t, 1H), 7,499 (t, 1H), 7,415-7,389 (m, 2H), 7,327-7,254 (m, 2H), 7,233 (d, 1H), 4,993 (s, 2H), 4,837 (s, 2H).

- 5 De manera análoga, a partir de éster etílico del ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-benzoico se obtiene el compuesto ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-benzoico; rendimiento: 61%; tiempo de retención LC-MS: 2,09 min (método 1).

- 10 De manera análoga, a partir de éster etílico del ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4-fluoro-benzoico se obtiene el compuesto ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4-fluoro-benzoico; rendimiento: 58%; tiempo de retención LC-MS: 2,00 min (método 1).

De manera análoga, a partir de éster etílico del ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-5-fluoro-benzoico se obtiene el compuesto ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-5-fluoro-benzoico; rendimiento: 58%; tiempo de retención LC-MS: 1,99 min (método 1).

- 15 Síntesis de {2-amino-6-[2-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A34") según el método A:

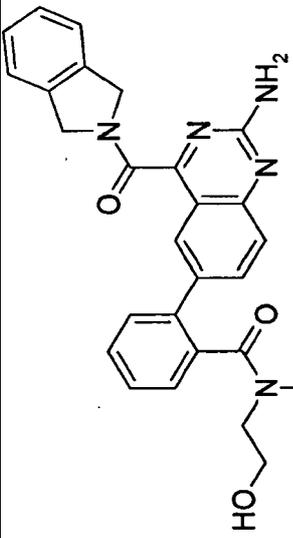
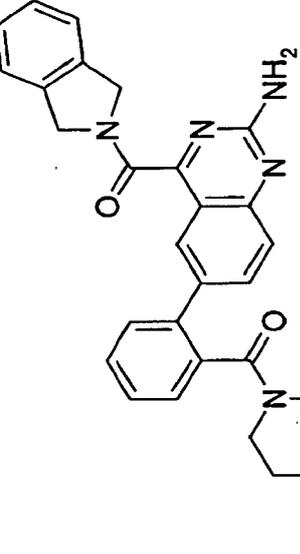


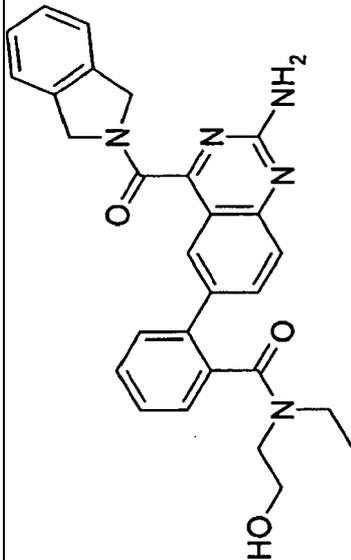
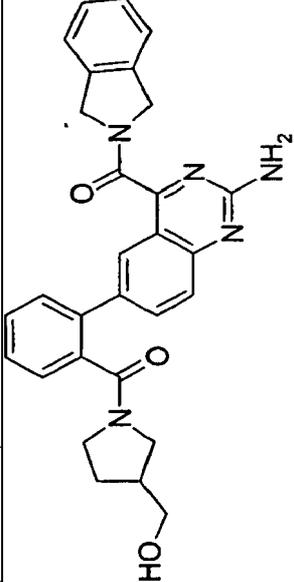
- 20 A una disolución de 150 mg de ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoico en 1 ml de dimetilformamida se le añaden 175,9 mg de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), 33,8 μl de pirrolidina y 200,9 μl de 4-metilmorfolina. A continuación se agita durante 12 h a 25°C. Se concentra a vacío hasta sequedad, se lleva a 1 ml de dimetilsulfóxido y se purifica cromatográficamente (HPLC de fase inversa).

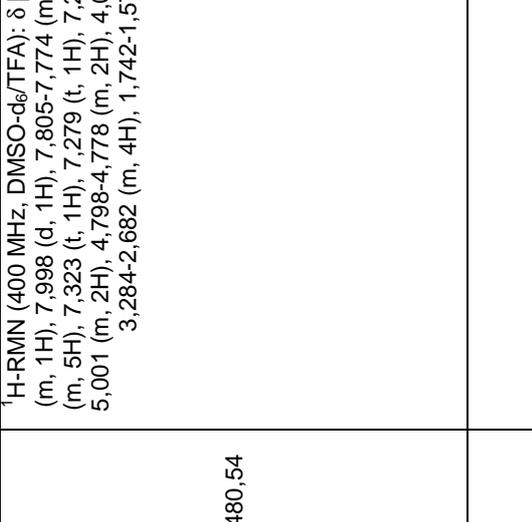
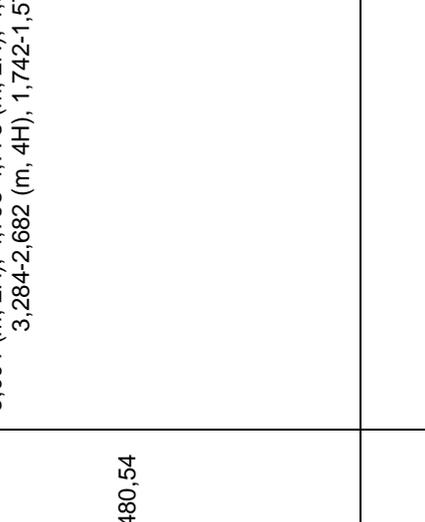
Rendimiento: 50 mg (30%) de {2-amino-6-[2-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona; tiempo de retención LC-MS: 1,77 min (método 1);

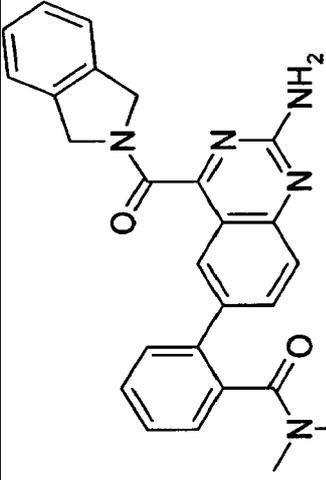
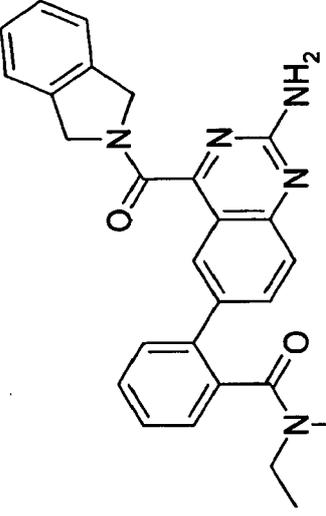
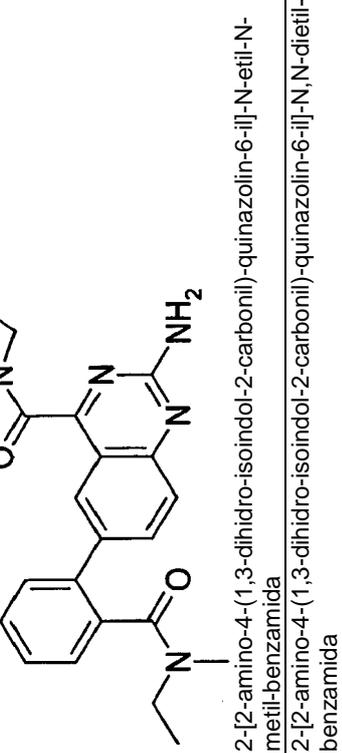
- 25 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$): δ [ppm] 8,071 (s, 1H), 8,004 (d, 1H), 7,855 (d, 1H), 7,716 (d, 1H), 7,547-7,498 (m, 2H), 7,404-7,377 (m, 2H), 7,303 (t, 1H), 7,264 (t, 1H), 7,205 (d, 1H), 4,988 (s, 2H), 4,803 (s, 2H), 4,274 (s, 2H), 3,360 (s, 2H), 2,798 (sa, 2H), 1,750 (m, 4H).

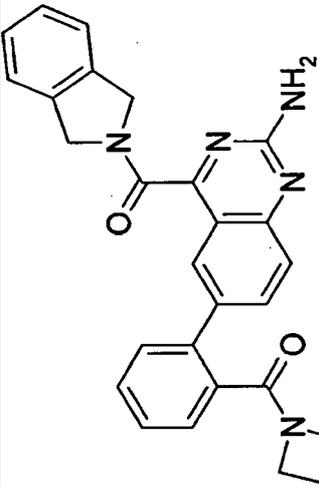
De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

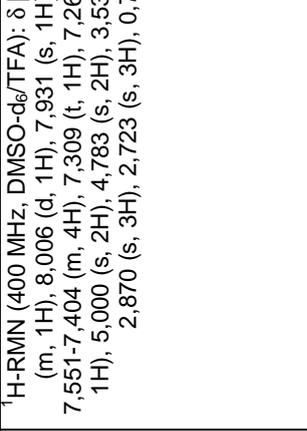
N.º	Estructura y/o nombre	Tiempo de retención en HPLC [min] (método)	ESI-MS m/z = PM+1	RMN
"A22"	 <p data-bbox="639 1285 699 1989">2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-benzamida</p>	1,55 (1)	468,53	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,154-8,083 (m, 1H), 8,040 (m, 1H), 7,877 (d, 1H), 7,535-7,459 (m, 4H), 7,418-7,297 (m, 3H), 7,251 (m, 1H), 5,053-5,043 (m, 2H), 4,851-4,819 (m, 2H), 3,367-3,318 (m, 2H), 3,268-2,674 (m, 3H)
"A23"	 <p data-bbox="1034 1234 1118 1989">{2-amino-6-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>	1,54 (1)	494,57	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,075 (d, 1H), 8,007 (s, 1H), 7,815 (d, 1H), 7,530-7,439 (m, 4H), 7,352-7,277 (m, 3H), 7,225 (d, 1H), 5,041 (s, 2H), 4,793 (s, 2H), 3,665-3,551 (m, 2H), 3,165-2,779 (m, 3H), 1,494-1,130 (m, 4H).

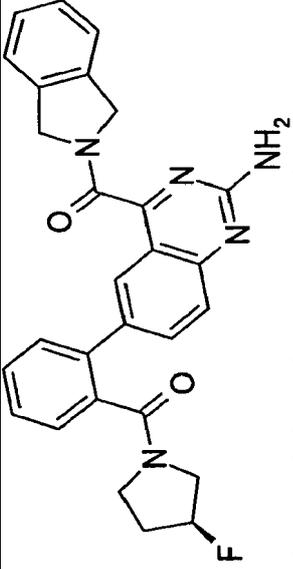
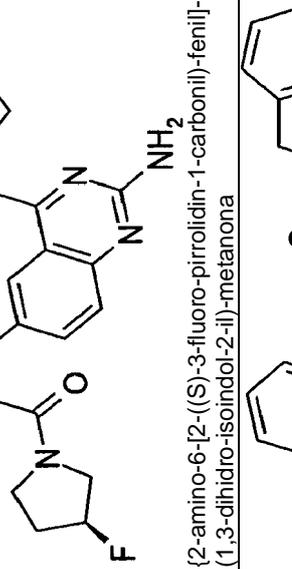
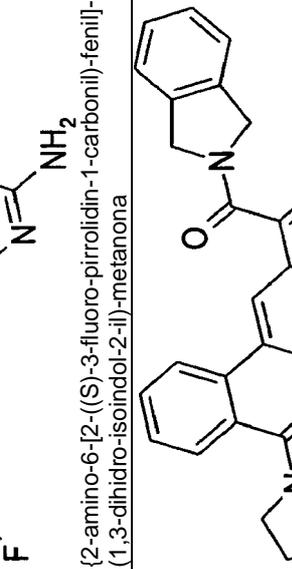
N.º	Estructura y/o nombre	Tiempo de retención en HPLC [min] (método)	ESI-MS m/z = PM+1	RMN
"A24"	 <p data-bbox="678 1249 735 1982">2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida</p>	1,64 (1)	482,56	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,156-8,091 (m, 2H), 7,838 (d, 1H), 7,544-7,458 (m, 4H), 7,397-7,303 (m, 3H), 7,254 (d, 1H), 5,058-5,047 (m, 2H), 4,842 (s, 2H), 3,310-2,937 (m, 6H), 0,810 (t, 3H).
"A35"	 <p data-bbox="1029 1234 1077 1982">{2-amino-6-[2-(3-hidroxi-etil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>	1,55	494,57	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,030-8,035 (m, 1H), 8,012-7,989 (m, 1H), 7,791 (d, 1H), 7,470-7,454 (m, 2H), 7,426-7,325 (m, 3H), 7,267 (t, 1H), 7,223 (t, 1H), 7,159 (d, 1H), 4,997-4,986 (m, 2H), 4,763 (s, 2H), 3,290-3,215 (m, 1H), 3,151-2,707 (m, 5H), 2,095-2,026 (m, 1H), 1,670-1,609 (m, 1H), 1,420-1,334 (m, 1H).

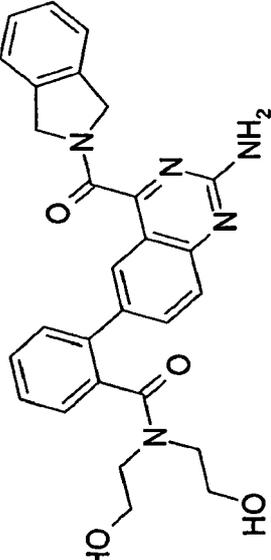
N.º	Estructura y/o nombre	Tiempo de retención en HPLC [min] (método)	ESI-MS m/z = PM+1	RMN
"A36"	 <p data-bbox="331 987 863 1211">HO {2-amino-6-[(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>	1,55 (1)	480,54	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,116-8,061 (m, 1H), 7,998 (d, 1H), 7,805-7,774 (m, 1H), 7,531-7,369 (m, 5H), 7,323 (t, 1H), 7,279 (t, 1H), 7,216 (d, 1H), 5,027-5,001 (m, 2H), 4,798-4,778 (m, 2H), 4,096-4,036 (m, 1H), 3,284-2,682 (m, 4H), 1,742-1,570 (m, 2H).
"A37"	 <p data-bbox="438 987 863 1211">éster metílico del ácido 1-[(2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoyl)-pirrolidin-2-carboxílico y a partir de esto mediante hidrólisis de ésteres ácido 1-[(2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoyl)-pirrolidin-2-carboxílico ("A44")</p>	1,78 (1)	522,58	

N.º	Estructura y/o nombre	Tiempo de retención en HPLC [min] (método)	ESI-MS m/z = PM+1	RMN
"A38"	 <p>2-[(2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N,N-dimetil-benzamida</p>	1,70 (1)	438,50	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,082-8,055 (m, 1H), 7,945 (d, 1H), 7,815 (d, 1H), 7,519-7,299 (m, 7H), 7,214 (d, 1H), 5,012-4,995 (m, 2H), 4,838-4,793 (m, 2H), 2,672-2,598 (m, 6H).
"A39"	 <p>2-[(2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-N-metil-benzamida</p>	1,77 (1)	452,53	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,082-8,036 (m, 1H), 8,000-7,979 (m, 1H), 7,815-7,791 (m, 1H), 7,498-7,412 (m, 4H), 7,322-7,244 (m, 3H), 7,202 (d, 1H), 5,006 (s, 2H), 4,794-4,765 (m, 2H), 3,125-2,519 (m, 5H), 0,794-0,755 (m, 3H).
"A40"	 <p>2-[(2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N,N-di-etil-benzamida</p>	1,87 (1)	466,56	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,122-8,099 (m, 2H), 7,854 (d, 1H), 7,542-7,463 (m, 4H), 7,374-7,302 (m, 3H), 7,246 (d, 1H), 5,063 (s, 2H), 4,833 (s, 2H), 3,165-2,944 (m, 4H), 0,829-0,783 (m, 6H).
"A41"	 <p>2-[(2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-benzamida</p>	1,65 (1)	438,50	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,097-8,076 (m, 1H), 8,021 (d, 1H), 7,837 (d, 1H), 7,560-7,527 (m, 1H), 7,483-7,459 (m, 4H), 7,358 (t, 1H), 7,317 (t, 1H), 7,253 (d, 1H), 5,050 (s, 2H), 4,822 (s, 2H), 2,976-2,933 (q, 2H), 0,853 (t, 3H).
"A42"	{2-amino-6-[2-(2-metil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-	1,85	478,57	

N.º	Estructura y/o nombre	Tiempo de retención en HPLC [min] (método)	ESI-MS m/z = PM+1	RMN
"A46"	dihidro-isoindol-2-il]-metanona 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-ciclobutil-benzamida	1,76 (1)	464,54	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,019 (m, 1H), 7,971 (d, 1H), 7,790 (d, 1H), 7,533-7,501 (m, 1H), 7,450-7,492 (m, 4H), 7,334 (t, 1H), 7,297 (t, 1H), 7,227 (d, 1H), 5,010 (s, 2H), 4,789 (s, 2H), 3,960 (m, 1H), 1,948-1,899 (m, 2H), 1,730-1,651 (m, 2H), 1,474-1,336 (m, 2H). ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,048-8,027 (m, 2H), 7,989 (d, 1H), 7,497-7,372 (m, 5H), 7,319 (t, 1H), 7,297 (t, 1H), 7,195 (d, 1H), 5,007 (s, 2H), 4,800 (s, 2H), 1,083 (s, 9H).
"A47"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-terc-butil-benzamida	1,85 (1)	466,56	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,037-8,015 (m, 1H), 7,965 (d, 1H), 7,807 (d, 1H), 7,520-7,487 (m, 1H), 7,443-7,396 (m, 4H), 7,314 (t, 1H), 7,271 (t, 1H), 7,212 (d, 1H), 5,017 (s, 2H), 4,796 (s, 2H), 2,400 (m, 1H), 0,331 (m, 2H), 0,249 (m, 2H).
"A48"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-ciclopropil-benzamida	1,65 (1)	450,51	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,093-8,063 (m, 1H), 8,030-7,995 (m, 1H), 7,820 (d, 1H), 7,571-7,522 (m, 2H), 7,499-7,417 (m, 3H), 7,312 (t, 1H), 7,297 (t, 1H), 7,206 (d, 1H), 4,997 (s, 2H), 4,776 (d, 2H), 3,680-3,304 (m, 4H), 2,345-2,202 (m, 2H).
"A49"	{2-amino-6-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il]-[1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	2,57 (2)	500,52	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,136-8,115 (m, 1H), 8,047 (d, 1H), 7,866 (d, 1H), 7,571-7,451 (m, 5H), 7,347 (t, 1H), 7,307 (t, 1H), 7,253 (d, 1H), 5,053 (s, 2H), 4,850 (s, 2H), 3,884-3,826 (m, 4H), 2,173-2,112 (m, 2H).
"A54"	 {2-amino-6-[2-(azetidín-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il]-[1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	2,38 (2)	450,51	

N.º	Estructura y/o nombre	Tiempo de retención en HPLC [min] (método)	ESI-MS m/z = PM+1	RMN
"A55"	 <p data-bbox="638 465 863 896">2-[(2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-etil-benzamida</p>	2,20 (2)	509,63	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,091-8,069 (m, 1H), 8,006 (d, 1H), 7,931 (s, 1H), 7,839 (d, 1H), 7,551-7,404 (m, 4H), 7,309 (t, 1H), 7,267 (t, 1H), 7,199 (d, 1H), 5,000 (s, 2H), 4,783 (s, 2H), 3,534-2,990 (m, 6H), 2,870 (s, 3H), 2,723 (s, 3H), 0,788 (t, 3H).
"A56"	 <p data-bbox="638 465 863 896">2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-terc-butil-N-metil-benzamida</p>	2,67 (2)	480,58	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,049-8,030 (m, 2H), 7,824 (d, 1H), 7,520-7,456 (m, 4H), 7,370-7,301 (m, 3H), 7,258 (d, 1H), 5,031 (s, 2H), 4,872 (s, 2H), 2,645 (s, 3H), 1,227 (s, 9H).
"A57"	 <p data-bbox="638 616 863 1211">{2-amino-6-[2-(2,5-dimetil-pirolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>	2,65 (2)	492,59	

N.º	Estructura y/o nombre	Tiempo de retención en HPLC [min] (método)	ESI-MS m/z = PM+1	RMN
"A62"	 <p>{2-amino-6-[2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>	1,95 (1)	482,53	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,14 - 8,08 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 1,9, 10,5, 1H), 7,84 (d, J = 8,7, 1H), 7,58 (dd, J = 4,2, 7,6, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,36 (t, J = 7,3, 1H), 7,31 (t, J = 7,4, 1H), 7,25 (d, J = 7,5, 1H), 5,26 - 5,09 (m, 1H), 5,08 - 4,99 (m, 2H), 4,85 - 4,74 (m, 2H), 3,56 - 3,04 (m, 4H), 2,02 - 1,83 (m, 2H).
"A63"	 <p>{2-amino-6-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>	2,07 (1)	478,57	
"A70"	 <p>2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N,N-dietil-</p>	2,11 (1)	484,55	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,04 (dd, J = 2,0, 8,7, 1H), 8,01 (d, J = 1,8, 1H), 7,79 (d, J = 8,7, 1H), 7,54 (dd, J = 5,4, 8,6, 1H), 7,44 (d, J = 7,5, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,28 (t, J = 7,3, 1H), 7,21 (d, J = 8,6, 1H), 7,19 (dd, J = 2,8, 8,9, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,77 (sa, 2H), 3,13 (sa, 2H), 2,88 (s, 2H), 0,79 - 0,72 (m, 6H).

N.º	Estructura y/o nombre	Tiempo de retención en HPLC [min] (método)	ESI-MS m/z = PM+1	RMN
"A71"	4-fluoro-benzamida 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-ij]-N,N-di-etil-5-fluoro-benzamida	2,65 (2)	484,55	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,04 (dd, J = 2,0, 8,7, 1H), 8,01 (d, J = 1,8, 1H), 7,79 (d, J = 8,7, 1H), 7,54 (dd, J = 5,4, 8,6, 1H), 7,44 (d, J = 7,5, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,3, 1H), 7,21 (d, J = 8,6, 1H), 7,19 (dd, J = 2,8, 8,9, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 0,81 - 0,68 (m, 6H).
"A72"	{2-amino-6-[2-(S)-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	2,57 (2)	478,57	
"A73"	 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-ij]-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-benzamida	1,64 (1)	498,55	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,15 (dd, J = 2,0, 8,7, 1H), 8,12 (t, J = 1,9, 1H), 7,84 (d, J = 8,7, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 3H), 7,46 (d, J = 7,5, 1H), 7,43 (d, J = 7,3, 1H), 7,34 (dt, J = 7,2, 19,8, 2H), 7,26 (d, J = 7,4, 1H), 5,04 (d, J = 20,6, 2H), 4,85 (d, J = 13,9, 2H), 3,59 - 2,89 (m, 8H).
"A74"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-ij]-N-etil-4,5-difluoro-benzamida	1,92 (1)	474,48	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,06 (dd, J = 2,0, 8,7, 1H), 8,01 (d, J = 1,8, 1H), 7,82 (d, J = 8,7, 1H), 7,57 (ddd, J = 7,9, 10,9, 18,5, 2H), 7,47 (d, J = 7,4, 1H), 7,34 (dt, J = 7,2, 20,2, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 2,95 (q, J = 7,2, 2H), 0,88 (t, J = 7,2, 3H).
"A75"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-ij]-N-etil-4,5-difluoro-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida	1,90	518,54	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,12 - 8,05 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 2,9, 8,9, 1H), 7,63 (td, J = 7,7, 11,5, 1H), 7,52 (td, J = 8,2, 11,1, 1H), 7,47 (d, J = 7,3, 1H), 7,34 (dt, J = 7,3, 20,8, 2H), 7,25 (d, J = 7,5, 1H), 5,04 (d, J = 4,3, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,43 - 2,78 (m, 6H), 0,87 - 0,73 (m, 3H).
"A76"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-ij]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-etil-4,5-difluoro-benzamida	1,63 (1)	545,61	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,12 - 8,08 (m, 1H), 8,05 (d, J = 1,9, 1H), 7,88 (d, J = 8,7, 1H), 7,71 - 7,57 (m, 2H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,34 (dt, J = 7,2, 21,1, 2H), 7,25 (d, J = 7,5, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,17 - 2,95 (m, 4H), 2,81 - 2,68 (m, 6H), 0,88 - 0,75 (m, 3H).

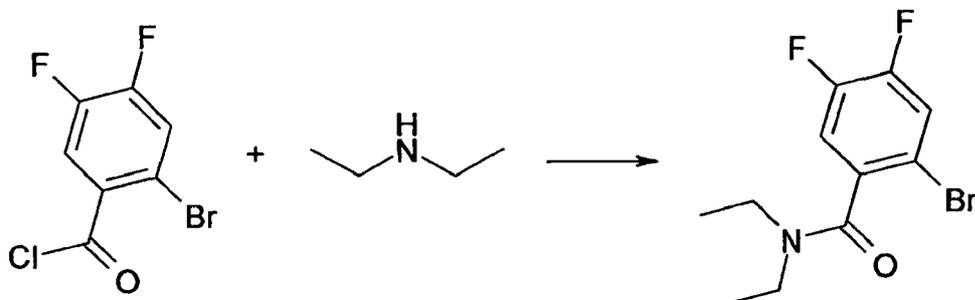
N.º	Estructura y/o nombre	Tiempo de retención en HPLC [min] (método)	ESI-MS m/z = PM+1	RMN
"A77"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-4,5-difluoro-N-metil-benzamida	2,03 (1)	488,51	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,10 - 8,00 (m, 2H), 7,84 (dd, J = 3,3, 8,7, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 7,2, 14,1, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,82 (d, J = 13,9, 2H), 3,16 (q, J = 7,2, 2H), 2,65 (s, 3H), 0,83 (t, J = 7,1, 14,2, 3H).
"A78"	{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	2,02 (1)	500,52	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,10 (dd, J = 2,0, 8,7, 1H), 8,01 (d, J = 1,9, 1H), 7,85 (d, J = 8,7, 1H), 7,66 (dd, J = 7,6, 11,3, 1H), 7,55 (dd, J = 8,1, 10,5, 1H), 7,48 (d, J = 7,5, 1H), 7,34 (dt, J = 7,2, 22,3, 2H), 7,24 (d, J = 7,5, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,17 (t, J = 6,4, 2H), 3,03 (t, J = 6,0, 2H), 1,71 - 1,62 (m, 4H).
"A79"	{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(2-metilpirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	2,16 (1)	514,55	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,11 - 8,07 (m, 2H), 7,85 (dd, J = 6,5, 10,8, 1H), 7,63 (dd, J = 7,7, 17,3, 1H), 7,49 (dd, J = 8,6, 14,5, 2H), 7,34 (dt, J = 7,3, 21,8, 2H), 7,25 (d, J = 7,3, 1H), 5,06 (d, J = 6,4, 2H), 4,88 - 4,76 (m, 2H), 3,91 - 3,77 (m, 1H), 3,06 - 2,87 (m, 1H), 1,82 (dq, J = 7,4, 15,1, 1H), 1,74 - 1,59 (m, 1H), 1,59 - 1,41 (m, 1H), 1,41 - 1,24 (m, 1H), 0,97 - 0,69 (m, 3H).
"A80"	{2-amino-6-[2-(azetidín-1-carbonil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	1,97 (1)	486,49	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,10 (dd, J = 2,0, 8,7, 1H), 8,05 (d, J = 1,9, 1H), 7,85 (d, J = 8,7, 1H), 7,65 (dd, J = 7,6, 11,3, 1H), 7,60 (dd, J = 8,1, 10,4, 1H), 7,46 (d, J = 7,4, 1H), 7,33 (dt, J = 7,0, 20,5, 2H), 7,25 (d, J = 7,3, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,90 (t, J = 7,6, 2H), 3,83 (t, J = 7,7, 2H), 2,19 - 2,09 (m, 2H).
"A81"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-terc-butil-4,5-difluoro-benzamida	2,12 (1)	502,54	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,04 - 7,98 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 1,4, 8,0, 1H), 7,58 - 7,41 (m, 3H), 7,37 - 7,26 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,3, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 1,08 (s, 9H).
"A83"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-5-fluoro-benzamida	1,83 (1)	456,49	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 8,05 (dd, J = 2,0, 8,7, 1H), 7,99 (d, J = 1,9, 1H), 7,82 (d, J = 8,7, 1H), 7,53 (dd, J = 5,4, 8,6, 1H), 7,47 (d, J = 7,2, 1H), 7,38 (dt, J = 2,9, 5,6, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,26 (d, J = 7,2, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 2,94 (q, J = 7,2, 2H), 0,85 (t, J = 7,2, 3H).
"A84"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-4,5-dimetoxi-benzamida	1,69 (1)	498,55	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 8,10 (dd, J = 2,0, 8,7, 1H), 7,95 (d, J = 1,7, 1H), 7,83 (d, J = 8,7, 1H), 7,47 (d, J = 7,3, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,2, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,93 (q, J = 7,2, 2H), 0,84 (t, J = 7,2, 3H).

N.º	Estructura y/o nombre	Tiempo de retención en HPLC [min] (método)	ESI-MS m/z = PM+1	RMN
"A85"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-ij]-N-terc-butil-4,5-dimetoxi-benzamida	1,89 (1)	526,61	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 8,06 (dd, J = 1,9, 8,7, 1H), 8,01 (d, J = 1,7, 1H), 7,81 (d, J = 8,6, 1H), 7,46 (d, J = 7,5, 1H), 7,33 (dt, J = 7,2, 20,8, 2H), 7,22 (d, J = 7,4, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 1,09 (s, 9H).
"A86"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-ij]-4-cloro-N-etil-benzamida	1,99 (1)	472,95	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 8,12 - 8,06 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,6, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 3H), 7,46 (d, J = 7,4, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,3, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 2,98 (q, J = 7,3, 2H), 0,87 (t, J = 7,2, 3H).
"A87"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-ij]-4-cloro-N,N-dietil-benzamida	2,14 (1)	501,00	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 8,17 - 8,09 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,7, 1H), 7,60 (d, J = 2,0, 1H), 7,54 (dd, J = 2,1, 8,2, 1H), 7,47 (d, J = 7,4, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 7,25 (d, J = 7,4, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,33 - 2,84 (m, 4H), 0,81 (td, J = 1,6, 7,0, 6H).
"A88"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-ij]-N,N-dietil-4,5-dimetoxi-benzamida	1,88 (1)	526,61	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 8,15 (dd, J = 2,0, 8,7, 1H), 8,04 (d, J = 1,9, 1H), 7,83 (d, J = 8,7, 1H), 7,48 (d, J = 7,3, 1H), 7,34 (dt, J = 7,2, 18,0, 2H), 7,25 (d, J = 7,4, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,22 - 2,76 (m, 4H), 0,78 (dd, J = 7,0, 12,1, 6H).
"A89"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-ij]-N-terc-butil-4-cloro-benzamida	2,13 (1)	501,00	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 8,12 (d, J = 1,7, 1H), 8,08 (dd, J = 1,9, 8,7, 1H), 7,84 (d, J = 8,7, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 4H), 7,39 - 7,28 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,2, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 1,12 (s, 9H).
"A90"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-ij]-4-cloro-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida	1,94 (1)	517,00	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 8,19 - 8,09 (m, 2H), 7,85 (dd, J = 1,8, 9,0, 1H), 7,59 (dd, J = 2,0, 6,0, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,4, 1H), 5,07 (d, J = 4,2, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,47 - 2,85 (m, 6H), 0,91 - 0,73 (m, 3H).

Síntesis de "8" según el método B:

Producción de 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N,N-dietil-4,5-difluoro-benzamida ("A69")

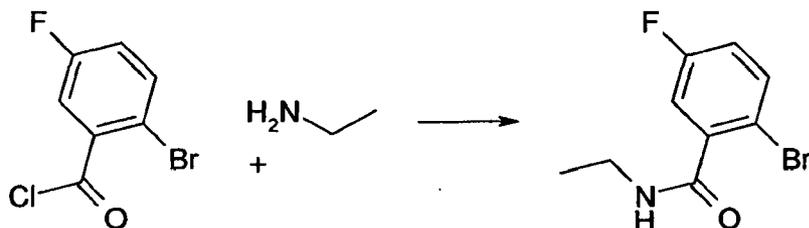
Etapa 1: 2-Bromo-N,N-dietil-4,5-difluoro-benzamida



- 5 A una disolución de 846,9 μ l de dietilamina en 5 ml de DCM se le añaden gota a gota con agitación 1,05 g de cloruro de 2-bromo-4,5-difluorobenzoilo en 5 ml de DCM. A continuación se agita 1 h a TA. Después se extrae varias veces con agua (pH 9), se seca la fase orgánica y se purifica mediante cromatografía en columna.

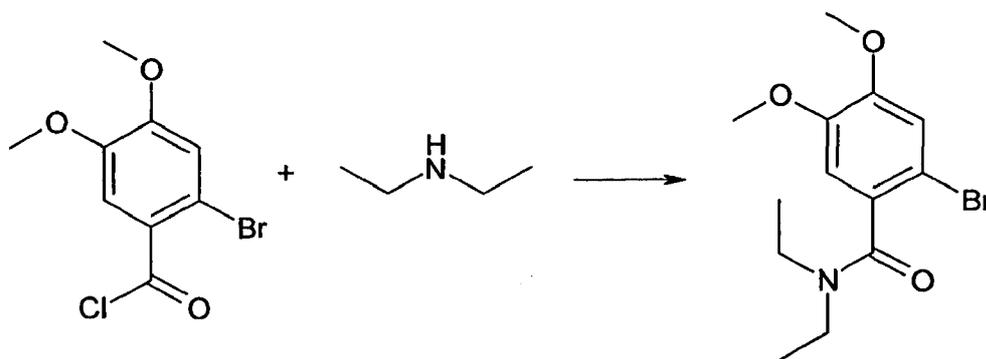
Rendimiento: 1 g (83%) de 2-bromo-N,N-dietil-4,5-difluoro-benzamida; tiempo de retención LC-MS: 1,73 min (método 1).

- 10 De manera análoga se obtienen:



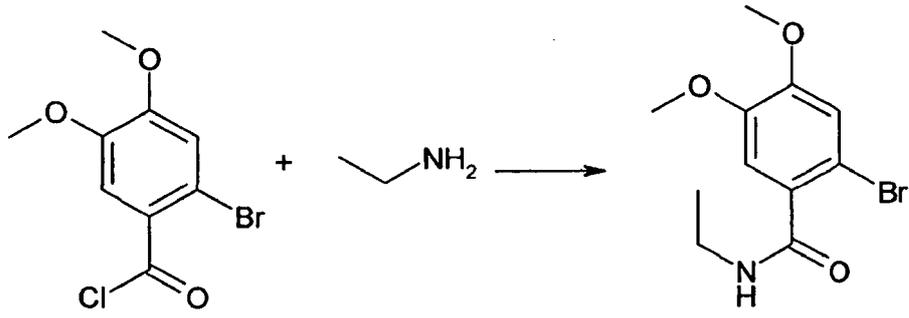
2-bromo-N-etil-5-fluoro-benzamida;

tiempo de retención LC-MS: 1,55 min (método 1);



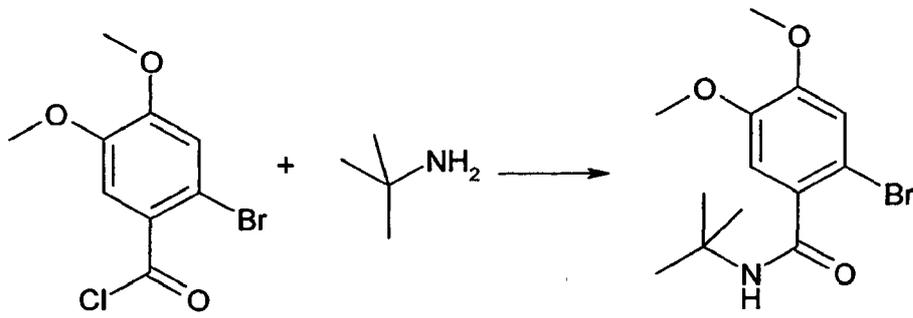
- 15 2-bromo-N,N-dietil-4,5-dimetoxi-benzamida;

tiempo de retención HPLC: 2,52 min (método 2);



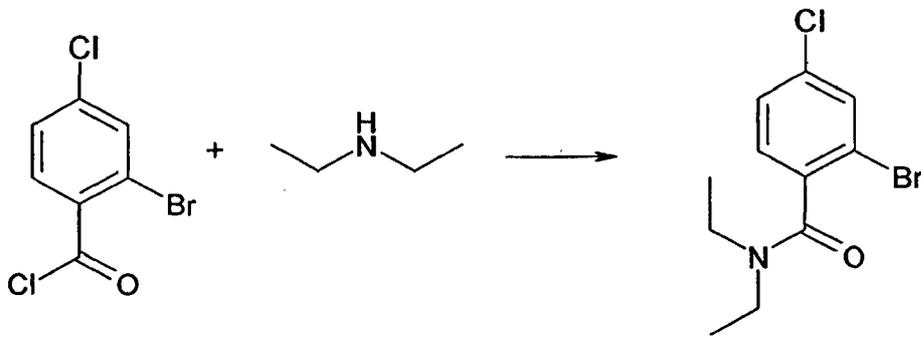
2-bromo-N-etil-4,5-dimetoxi-benzamida;

tiempo de retención LC-MS: 1,53 min (método 1);



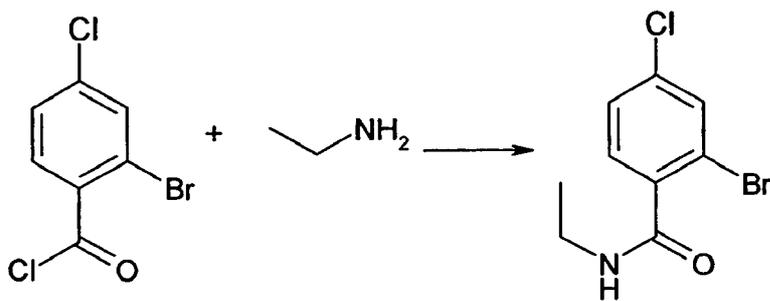
5 2-bromo-N-terc-butil-4,5-dimetoxi-benzamida;

tiempo de retención LC-MS: 2,02 min (método 1);



2-bromo-4-cloro-N,N-dietil-benzamida;

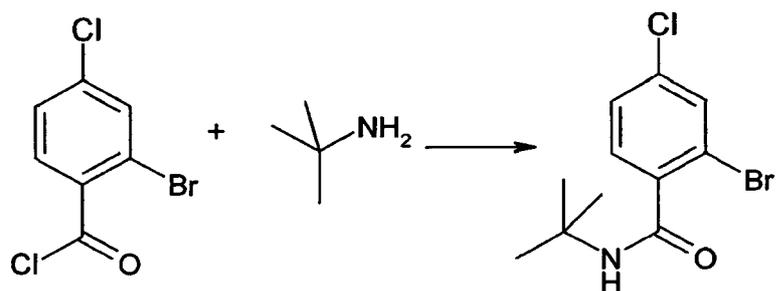
tiempo de retención LC-MS: 2,24 min (método 1);



10

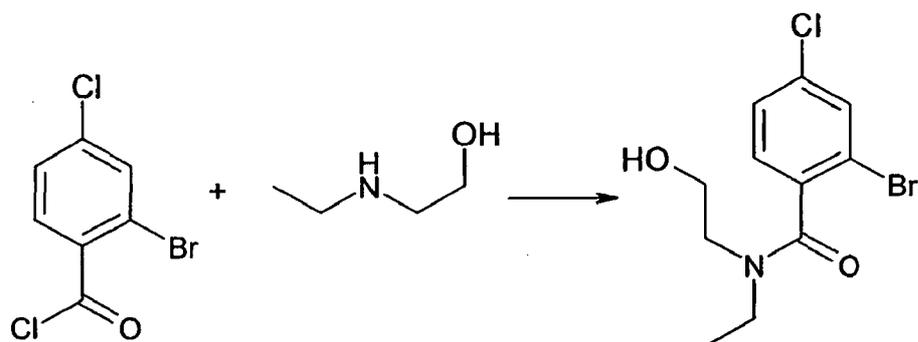
2-bromo-4-cloro-N-etil-benzamida;

tiempo de retención LC-MS: 1,53 min (método 1);



2-bromo-4-cloro-N-terc-butil-benzamida;

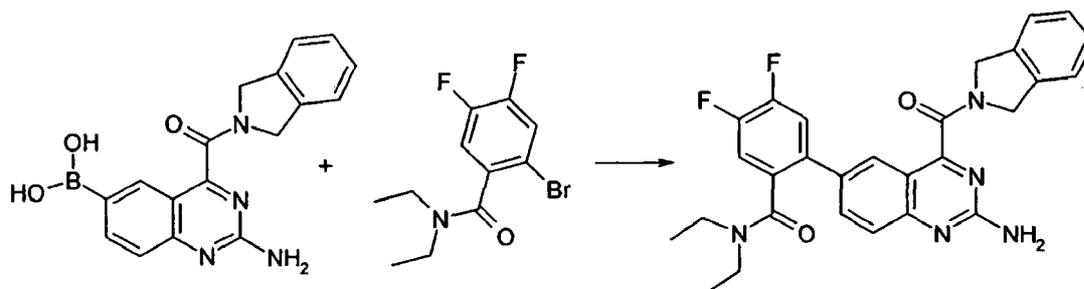
tiempo de retención HPLC: 2,26 min (método 2);



5 2-bromo-4-cloro-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;

tiempo de retención LC-MS: 1,84 min (método 1).

Etapa 2: 2-[2-Amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N,N-dietil-4,5-difluoro-benzamida ("A69")



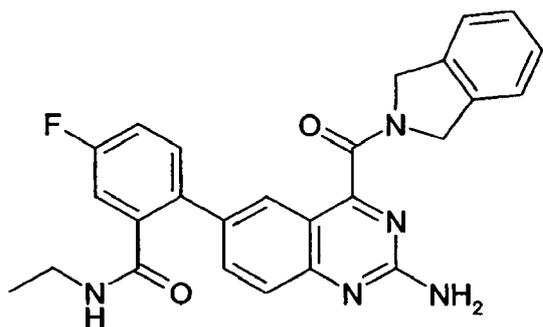
10 A una disolución de 1,2 g de 4-(1,3-dihidro-isoindol-2-il-carbonil)-quinazolina del ácido 2-amino-6-borónico en 100 ml de etanol bajo argón se le añaden 1,05 g de 2-bromo-N,N-dietil-4,5-difluoro-benzamida, 0,99 g de carbonato de potasio, 0,6 µl de agua y 146,6 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). Se calienta durante 30 min hasta 120°C, generándose una disolución transparente. Se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante cromatografía en columna.

15 Rendimiento: 710 mg (39%) de 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N,N-dietil-4,5-difluoro-benzamida;

tiempo de retención HPLC: 2,72 min (método 2);

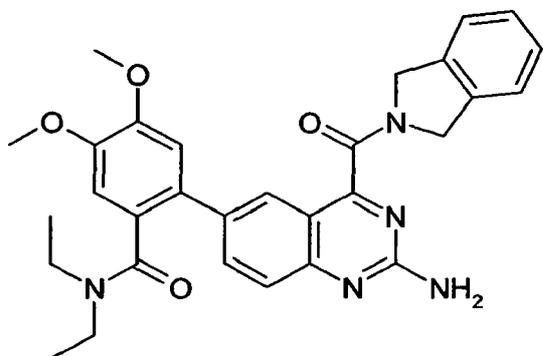
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA}$) δ [ppm] 8,07 (dd, $J = 2,1, 8,6$, 2H), 7,82 (d, $J = 9,0$, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,7, 11,3$, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,36 (t, $J = 7,3$, 1H), 7,32 (t, $J = 7,3$, 1H), 7,25 (d, $J = 7,4$, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,32 - 3,03 (m, 2H), 3,01 - 2,74 (m, 2H), 0,86 - 0,72 (m, 6H).

20 De manera análoga se obtienen:



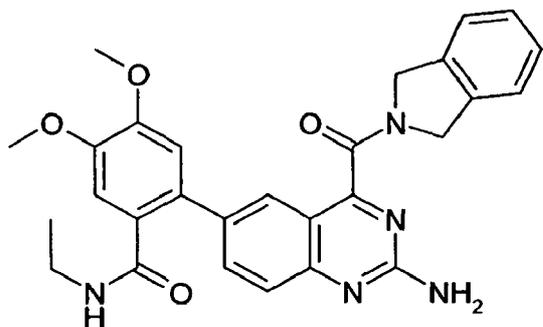
2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-4,5-difluoro-benzamida;

tiempo de retención LC-MS: 1,83 min (método 1);



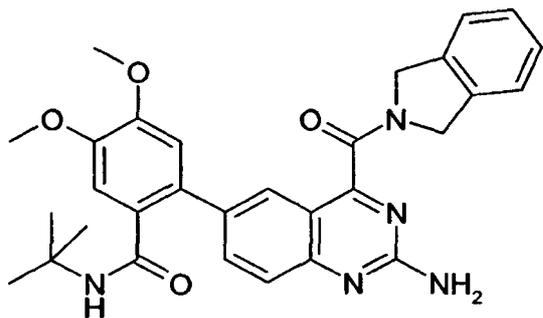
5 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N,N-dietil-4,5-dimetoxi-benzamida;

tiempo de retención LC-MS: 1,88 min (método 1);



2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-4,5-dimetoxi-benzamida;

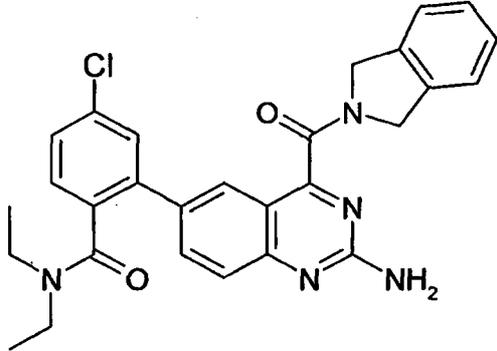
tiempo de retención LC-MS: 1,69 min (método 1);



10

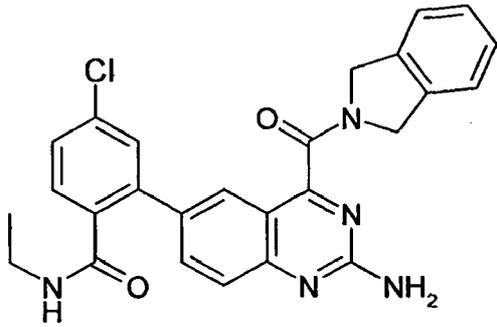
2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-terc-butil-4,5-dimetoxi-benzamida;

tiempo de retención LC-MS: 1,89 min (método 1);



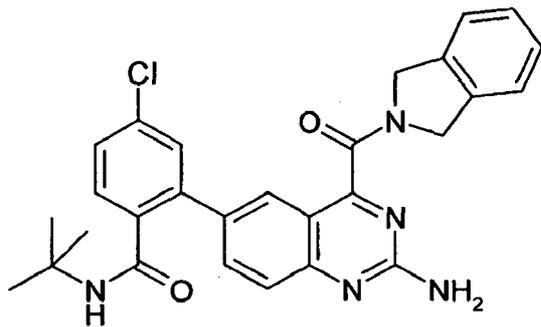
2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4-cloro-N,N-dietil-benzamida;

5 tiempo de retención LC-MS: 2,14 min (método 1);



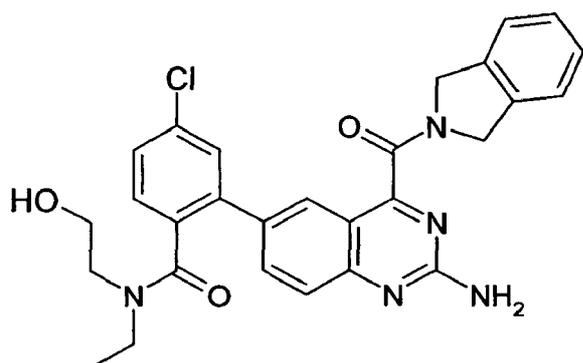
2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4-cloro-N-etil-benzamida;

tiempo de retención LC-MS: 1,99 min (método 1);



10 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4-cloro-N-terc-butil-benzamida;

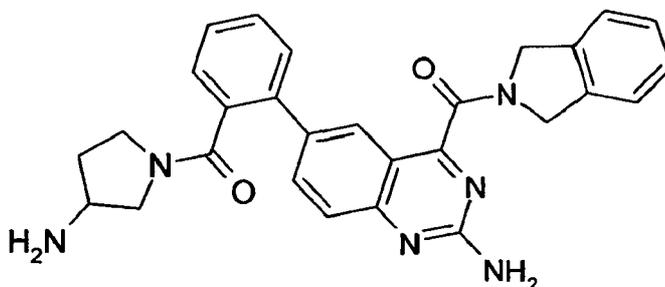
tiempo de retención LC-MS: 2,13 min (método 1);



2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4-cloro-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;

tiempo de retención LC-MS: 1,95 min (método 1).

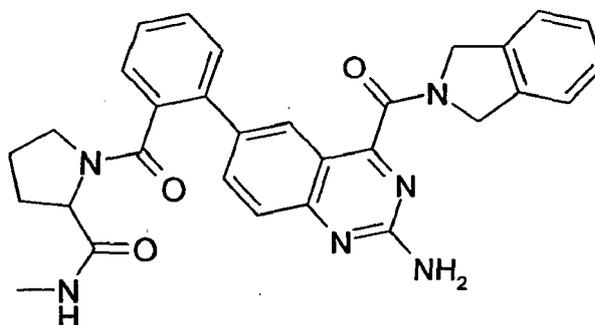
- 5 Producción de 1-{2-[2-amino-6-[2-(3-amino-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A43")



- 10 Se obtiene el producto de manera análoga a "A34" mediante la reacción de ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoico con éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico. Se trata el éster terc-butílico del ácido (1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoil}-pirrolidin-3-il)-carbámico generado directamente con HCl 1 M en dioxano, con lo que se escinde el grupo protector. La purificación tiene lugar por medio de cromatografía en columna;

tiempo de retención LC-MS: 1,82 min (método 1).

Producción de 1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoil}-pirrolidin-2-metilamida ("A50")



- 15 Etapa 1: Éster metílico del ácido 1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoil}-pirrolidin-2-carboxílico ("A37")

El producto se obtiene de manera análoga a "A34" mediante la reacción de ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoico con éster metílico del ácido pirrolidin-2-carboxílico;

tiempo de retención LC-MS: 1,78 min (método 1).

- 20 Etapa 2: Ácido 1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoil}-pirrolidin-2-carboxílico

("A44")

Se saponifica éster metílico del ácido 1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoi}-pirrolidin-2-carboxílico de la etapa 1 en condiciones alcalinas para dar ácido 1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoi}-pirrolidin-2-carboxílico;

5 tiempo de retención LC-MS: 1,66 min (método 1);

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,06 (dd, J = 1,9, 8,7, 1H), 7,98 (d, J = 1,9, 1H), 7,77 (d, J = 8,7, 1H), 7,56 - 7,25 (m, 7H), 7,23 (d, J = 7,4, 1H), 5,08 - 4,66 (m, 4H), 4,21 (dd, J = 4,2, 8,5, 1H), 3,26 - 3,11 (m, 2H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,79 - 1,48 (m, 3H).

Etapa 3: 1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoi}-pirrolidin-2-metilamida ("A50")

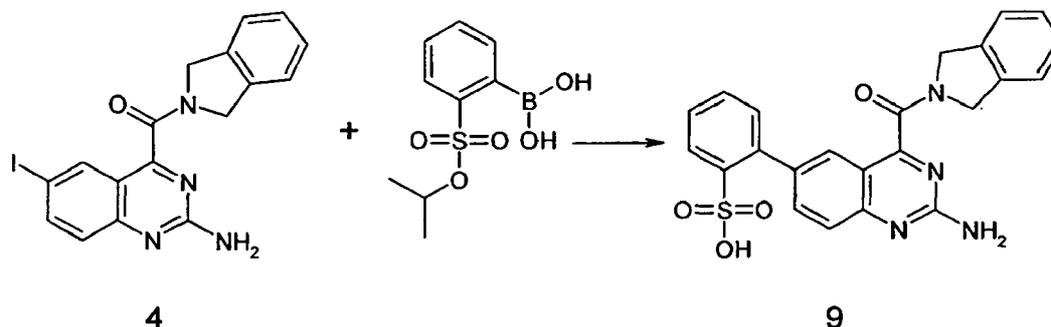
10 A una disolución de 100 mg de ácido 1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoi}-pirrolidin-2-carboxílico en 4 ml de DMF se le añaden 95 mg de TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), 108 µl de 4-metilmorfolina y 197 µl de metilamina (2 M en THF). Se agita 16 h a 22°C y se aísla el producto directamente mediante cromatografía en columna;

tiempo de retención HPLC: 2,34 min (método 2).

15 Esquema 3: Síntesis de sulfonamida

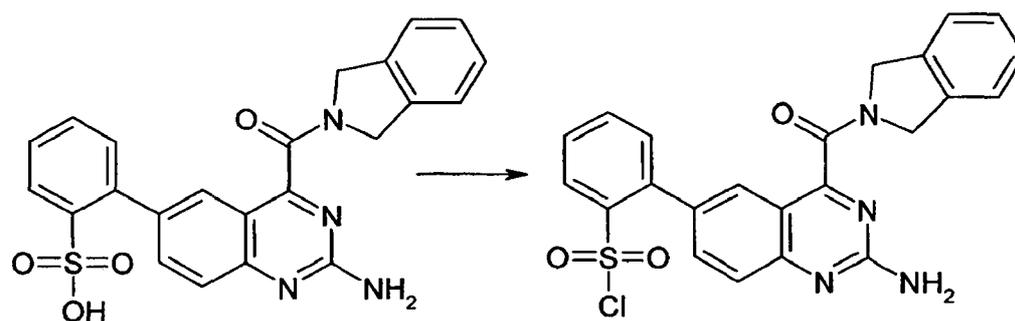
Método C

Producción de ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfónico (9)



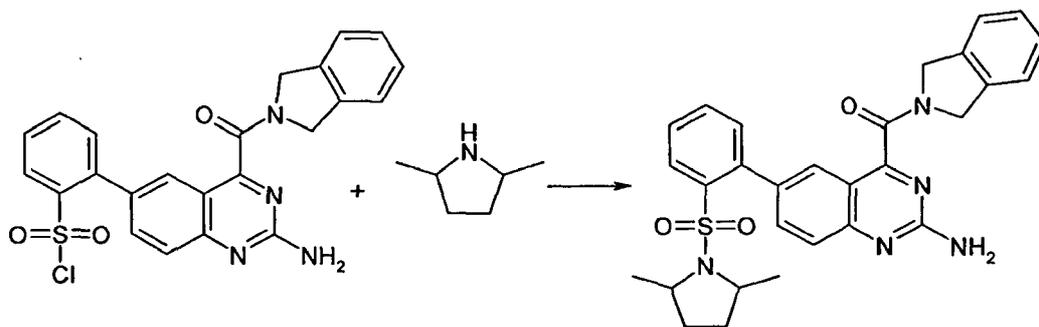
20 A una disolución de 40,8 g de 2-amino-6-yodo-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-il-carbonil)-quinazolina en 500 ml de etanol bajo argón se le añaden 30 g de éster etílico del ácido 2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico, 41 g de carbonato de potasio, 40 ml de agua y 4 g de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II). Se calienta durante 60 min hasta 120°C, generándose una disolución transparente. Se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas y se lava posteriormente con etanol. Se concentra el filtrado a vacío hasta sequedad, se disuelve en 700 ml de agua y se filtra. Se acidifica el filtrado con 400 ml de HCl (1 N), generándose un precipitado. Se succiona el precipitado y se lava con agua. Se seca el residuo a vacío a 50°C. Rendimiento: 43,8 g (86%) de ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfónico; tiempo de retención LC-MS: 1,43 min (método 1).

Producción de cloruro de 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfónico (10)



- 5 A una disolución de 5 g de ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfónico se le añaden 40 ml de cloruro de tionilo junto con una gota de DMF. Se agita 16 h a 22°C, se concentra a vacío, se lleva a 500 ml de DCM y se extrae dos veces con, en cada caso, 300 ml de agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se separa mediante filtración y se concentra a vacío hasta sequedad. Se utiliza el residuo sin purificación adicional en las etapas siguientes. Rendimiento: 6,9 g (98%) de cloruro de 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonilo; tiempo de retención HPLC: 2,75 min (método 2).

Producción de {2-amino-6-[2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A64")



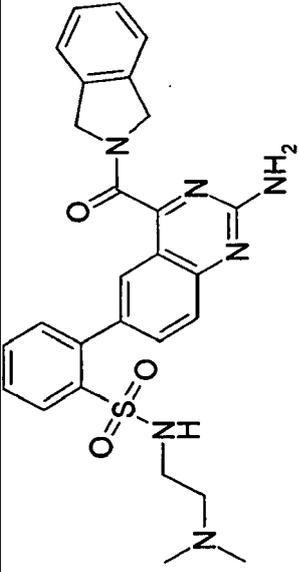
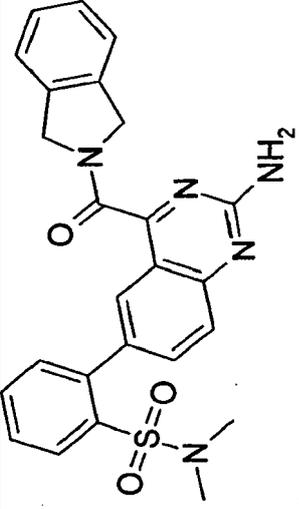
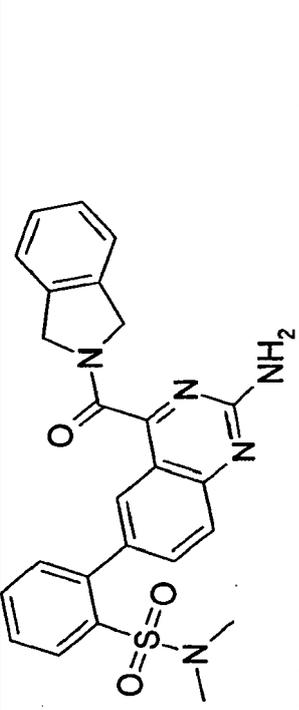
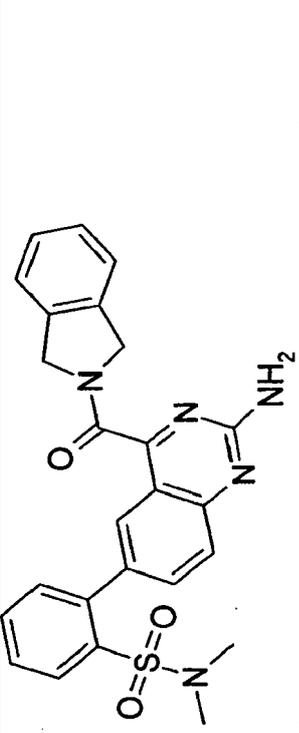
- 10 A una disolución de 400 mg de cloruro de 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonilo en 4 ml de THF se le añade gota a gota con enfriamiento con hielo una disolución de 58 µl de dimetilpirrolidina en 4 ml de THF. A continuación se sigue agitando 1 h a 22°C, se concentra a vacío y se lleva a 4 ml de dietil éter. Se lava la disolución 3 veces con disolución de sosa (2 N) y finalmente se purifica mediante cromatografía en columna.

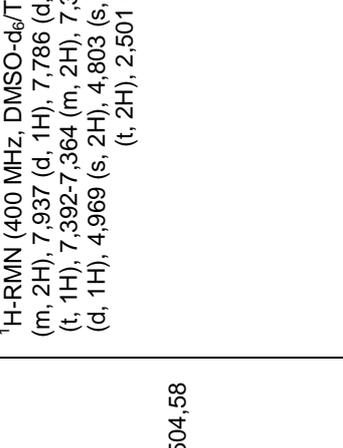
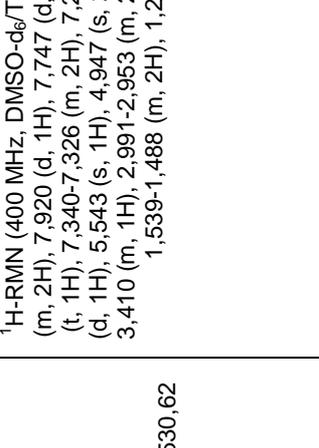
- 15 Rendimiento: 63 mg (56%) de {2-amino-6-[2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;

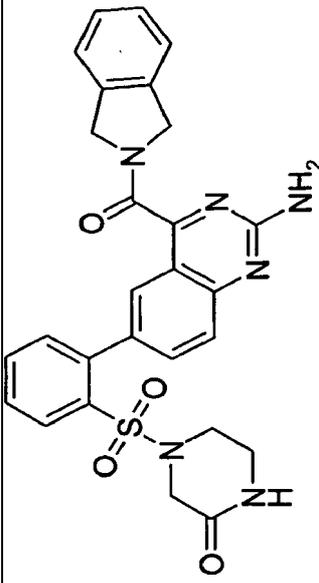
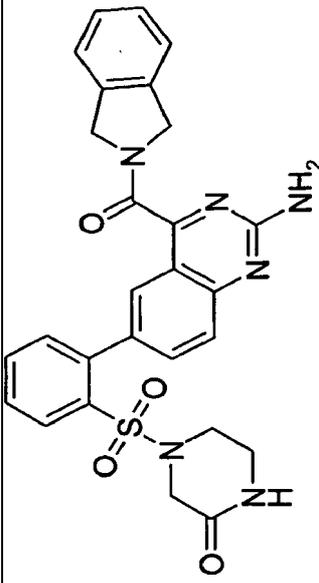
tiempo de retención LC-MS: 2,24 min (método 1);

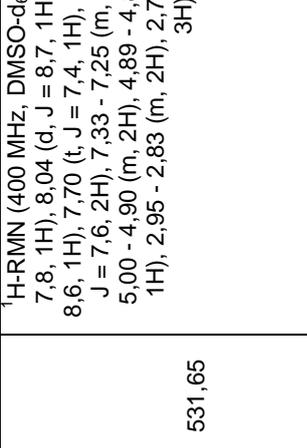
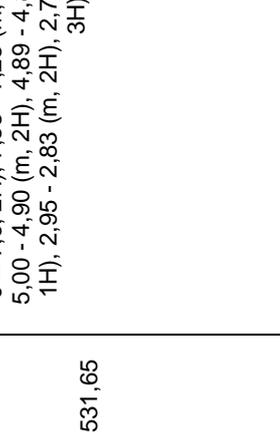
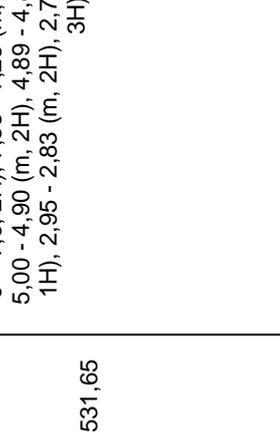
- 20 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA}$) δ [ppm] 8,05 (dd, $J = 1,9, 8,7, 1\text{H}$), 7,99 (d, $J = 1,8, 1\text{H}$), 7,98 (dd, $J = 1,2, 7,9, 1\text{H}$), 7,77 (d, $J = 8,7, 1\text{H}$), 7,70 (td, $J = 1,3, 7,5, 1\text{H}$), 7,64 (td, $J = 1,4, 7,7, 1\text{H}$), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 7,3, 1\text{H}$), 4,97 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,40 - 1,33 (m, 2H), 0,89 (d, $J = 6,4, 6\text{H}$).

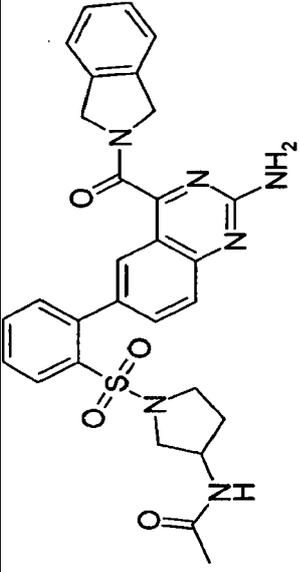
De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

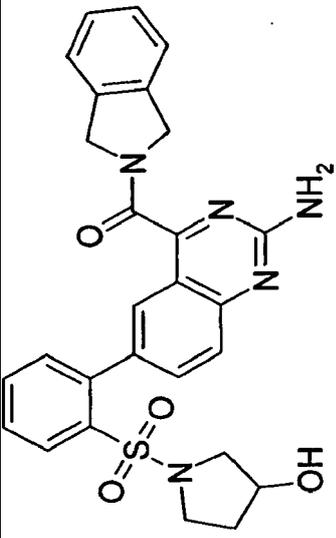
N.º	Estructura y/o nombre	Tiempo de retención en HPLC [min] (método)	ESI-MS m/z = PM+1	RMN
"A3"	 <p>2-[(2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-(2-dimetil-aminoetil)-bencenosulfonamida</p>	1,43 (1)	517,62	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,096-8,071 (m, 2H), 7,999 (dd, 1H), 7,823 (d, 1H), 7,743 (t, 1H), 7,690 (t, 1H), 7,475 (dd, 1H), 7,435 (d, 1H), 7,365-7,306 (m, 2H), 7,264 (d, 1H), 5,001 (s, 2H), 4,851 (s, 2H), 3,082 (q, 4H), 2,731 (s, 6H).
"A4"	 <p>2-[(2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida</p>	1,85 (1)	474,55	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,034 (dd, 1H), 8,007 (d, 1H), 7,950 (dd, 1H), 7,802 (d, 1H), 7,737 (t, 1H), 7,674 (t, 1H), 7,437-7,422 (m, 2H), 7,357-7,296 (m, 2H), 7,250 (d, 1H), 4,995 (s, 2H), 4,820 (s, 2H), 2,450 (s, 6H).
"A5"	 <p>2-[(2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-bencenosulfonamida</p>	1,87 (1)	474,55	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,082 (dd, 1H), 8,032 (d, 1H), 7,985 (dd, 1H), 7,828 (d, 1H), 7,698 (t, 1H), 7,645 (t, 1H), 7,443-7,419 (m, 2H), 7,353-7,295 (m, 2H), 7,255 (d, 1H), 5,002 (s, 2H), 4,853 (s, 2H), 2,705 (q, 2H), 0,867 (t, 3H).
"A6"	 <p>2-[(2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-metil-bencenosulfonamida</p>	1,77 (1)	460,53	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,093 (dd, 1H), 8,060 (d, 1H), 7,964 (dd, 1H), 7,830 (d, 1H), 7,705 (t, 1H), 7,653 (t, 1H), 7,461-7,420 (m, 2H), 7,355-7,297 (m, 2H), 7,256 (d, 1H), 5,007 (s, 2H), 4,845 (s, 2H), 2,351 (s, 3H).

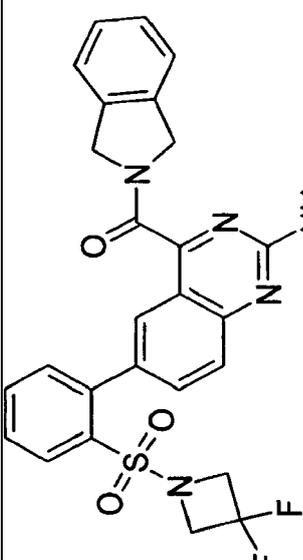
N.º	Estructura y/o nombre	Tiempo de retención en HPLC [min] (método)	ESI-MS m/z = PM+1	RMN
"A7"	 <p>{2-amino-6-[2-(4-metil-4-oxi-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>	1,52 (1)	545,63	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,025-8,007 (m, 2H), 7,937 (d, 1H), 7,786 (d, 1H), 7,668 (t, 1H), 7,605 (t, 1H), 7,392-7,364 (m, 2H), 7,313-7,253 (m, 2H), 7,209 (d, 1H), 4,969 (s, 2H), 4,803 (s, 2H), 3,316 (t, 2H), 2,790 (t, 2H), 2,501 (s, 3H).
"A8"	 <p>2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-bencenosulfonamida</p>	2,38 (2)	504,58	
"A9"	 <p>2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-bencenosulfonamida</p>	2,93 (2)	530,62	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 7,975-7,955 (m, 2H), 7,920 (d, 1H), 7,747 (d, 1H), 7,625 (t, 1H), 7,564 (t, 1H), 7,340-7,326 (m, 2H), 7,270-7,209 (m, 2H), 7,165 (d, 1H), 5,543 (s, 1H), 4,947 (s, 2H), 4,786 (s, 2H), 3,460-3,410 (m, 1H), 2,991-2,953 (m, 2H), 2,559-2,530 (m, 2H), 1,539-1,488 (m, 2H), 1,212-1,141 (m, 2H).

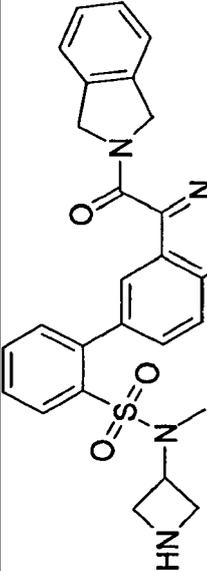
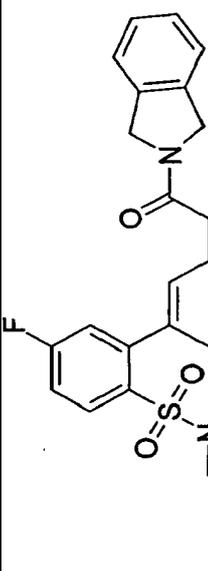
N.º	Estructura y/o nombre	Tiempo de retención en HPLC [min] (método)	ESI-MS m/z = PM+1	RMN
"A11"	{2-amino-6-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il]}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-(2-hidroxietil)-bencenosulfonamida	1,65 (1)	490,55	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,97 (dd, J = 1,2, 7,9, 1H), 7,77 (d, J = 8,9, 1H), 7,60 (td, J = 1,3, 7,5, 1H), 7,55 (td, J = 1,4, 7,7, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 7,24 (td, J = 6,9, 13,6, 2H), 7,17 (d, J = 7,0, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,24 (t, J = 5,9, 2H), 2,72 (t, J = 5,9, 2H).
"A12"	 4-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonil]-piperazin-2-ona 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-metil-N-(2-metilaminoetil)-bencenosulfonamida	1,62 (1)	529,59	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,02 - 7,98 (m, 2H), 7,96 (d, J = 8,7, 1H), 7,74 (d, J = 8,7, 1H), 7,65 (t, J = 7,5, 1H), 7,57 (t, J = 7,7, 1H), 7,35 (d, J = 7,6, 1H), 7,31 (d, J = 7,5, 1H), 7,22 (dt, J = 7,3, 15,0, 2H), 7,15 (d, J = 7,2, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,98 (s, 4H).
"A13"	 4-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonil]-piperazin-2-ona 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-metil-N-(2-metilaminoetil)-bencenosulfonamida	1,50 (1)	517,62	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,01 (d, J = 1,5, 1H), 7,99 (dd, J = 1,9, 8,6, 1H), 7,91 (dd, J = 1,0, 7,9, 1H), 7,78 (d, J = 8,6, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,60 (td, J = 1,3, 7,8, 1H), 7,37 (dd, J = 1,1, 7,5, 1H), 7,35 (d, J = 7,2, 1H), 7,26 (dt, J = 7,1, 14,3, 2H), 7,19 (d, J = 7,1, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,05 (t, J = 6,4, 2H), 2,93 (t, J = 6,3, 2H), 2,47 (s, 3H).
"A14"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-(2-aminoetil)-bencenosulfonamida	1,45 (1)	489,57	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,06 (dd, J = 1,9, 8,6, 1H), 8,03 (d, J = 1,6, 1H), 7,97 (dd, J = 1,1, 7,8, 1H), 7,79 (d, J = 8,6, 1H), 7,70 (td, J = 1,2, 7,5, 1H), 7,65 (td, J = 1,3, 7,7, 1H), 7,44 (dd, J = 1,1, 7,5, 1H), 7,40 (d, J = 7,1, 1H), 7,30 (dt, J = 7,2, 14,3, 2H), 7,23 (d, J = 7,1, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 2,93 (t, J = 6,5, 2H), 2,77 (t, J = 6,5, 2H).

N.º	Estructura y/o nombre	Tiempo de retención en HPLC [min] (método)	ESI-MS m/z = PM+1	RMN
"A17"	 <p data-bbox="331 1008 863 1211">2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-(2-dimetilamino-1-metil-etil)-bencenosulfonamida</p>	1,49 (1)	531,65	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,07 (d, J = 7,8, 1H), 8,04 (d, J = 8,7, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,6, 1H), 7,70 (t, J = 7,4, 1H), 7,65 (t, J = 7,6, 1H), 7,39 (t, J = 7,6, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,0, 1H), 5,00 - 4,90 (m, 2H), 4,89 - 4,80 (m, 2H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 2,95 - 2,83 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 0,73 (d, J = 6,3, 3H).
"A18"	 <p data-bbox="438 1008 863 1211">2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-metil-N-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-bencenosulfonamida</p>	1,50 (1)	554,64	
"A19"	 <p data-bbox="438 1008 863 1211">{2-amino-6-[2-(2-metil-pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>	2,01 (1)	514,62	

N.º	Estructura y/o nombre	Tiempo de retención en HPLC [min] (método)	ESI-MS m/z = PM+1	RMN
"A20"	 <p>N-(1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonil}-pirrolidin-3-il)-acetamida</p>	1,69 (1)	557,64	
"A21"	{2-amino-6-[2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	1,71 (1)	530,62	
"A25"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida	1,74 (1)	518,61	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ ppm] 8,06 (dd, J = 1,9, 8,6, 1H), 8,03 (d, J = 1,7, 1H), 7,99 (dd, J = 1,2, 7,9, 1H), 7,83 (d, J = 8,6, 1H), 7,71 (td, J = 1,3, 7,5, 1H), 7,64 (td, J = 1,3, 7,7, 1H), 7,45 - 7,42 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 1,2, 7,5, 1H), 7,32 (dt, J = 7,0, 10,8, 2H), 7,25 (d, J = 7,1, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,29 (t, J = 6,3, 2H), 2,93 (q, J = 8,0, 15,1, 2H), 2,89 (t, J = 6,4, 2H), 0,88 (t, J = 7,1, 3H).
"A27"	{2-amino-6-[2-(imidazol-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	1,82 (1)	497,55	
"A28"	{2-amino-6-[2-(2-metil-imidazol-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	1,79 (1)	511,58	
"A30"	{2-amino-6-[2-(4-metil-imidazol-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	1,88 (1)	511,58	

N.º	Estructura y/o nombre	Tiempo de retención en HPLC [min] (método)	ESI-MS m/z = PM+1	RMN
"A31"	 <p>{2-amino-6-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>	1,72 (1)	516,59	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,03 (dd, J = 1,9, 8,6, 1H), 8,01 (d, J = 1,5, 1H), 7,99 (dd, J = 1,3, 8,0, 1H), 7,77 (d, J = 8,6, 1H), 7,67 (td, J = 1,3, 7,5, 1H), 7,60 (td, J = 1,4, 7,7, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,28 (td, J = 6,7, 12,7, 2H), 7,21 (d, J = 6,8, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,09 - 4,04 (m, 1H), 3,00 (td, J = 7,0, 9,3, 1H), 2,96 - 2,89 (m, 2H), 2,84 (d, J = 10,2, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 1H), 1,61 - 1,54 (m, 1H).
"A32"	{2-amino-6-[2-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	1,97 (1)	500,59	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,01 (dd, J = 1,9, 8,6, 1H), 7,99 (d, J = 1,6, 1H), 7,94 (dd, J = 1,1, 7,9, 1H), 7,77 (d, J = 8,6, 1H), 7,67 (td, J = 1,2, 7,5, 1H), 7,60 (td, J = 1,3, 7,7, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 4,0, 9,7, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 2,81 (t, J = 6,7, 4H), 1,60 - 1,53 (m, 4H).
"A45"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N,N-diethyl-bencenosulfonamida	2,04 (1)	502,61	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,00 (dd, J = 1,9, 8,6, 1H), 7,95 (d, J = 1,8, 1H), 7,92 (dd, J = 1,2, 7,9, 1H), 7,79 (d, J = 8,6, 1H), 7,69 (td, J = 1,2, 7,5, 1H), 7,61 (td, J = 1,3, 7,7, 1H), 7,41 (d, J = 7,2, 1H), 7,38 (dd, J = 1,2, 7,6, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,2, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 2,83 (q, J = 7,1, 4H), 0,83 (t, J = 7,1, 6H).
"A51"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-ciclobutil-bencenosulfonamida	2,79 (2)	500,59	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,02 (dd, J = 1,9, 8,7, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,7, 1H), 7,64 (td, J = 1,2, 7,5, 1H), 7,59 (td, J = 1,2, 7,7, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 7,27 (dt, J = 4,1, 7,4, 2H), 7,22 (d, J = 6,6, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 1,33 - 1,16 (m, 2H).
"A52"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida	2,67 (2)	486,57	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,03 - 7,99 (m, 2H), 7,96 (d, J = 1,8, 1H), 7,78 (d, J = 8,6, 1H), 7,67 (td, J = 1,3, 7,5, 1H), 7,62 (td, J = 1,3, 7,7, 1H), 7,39 (t, J = 7,0, 2H), 7,28 (td, J = 6,9, 12,9, 2H), 7,22 (d, J = 7,0, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 0,33 -

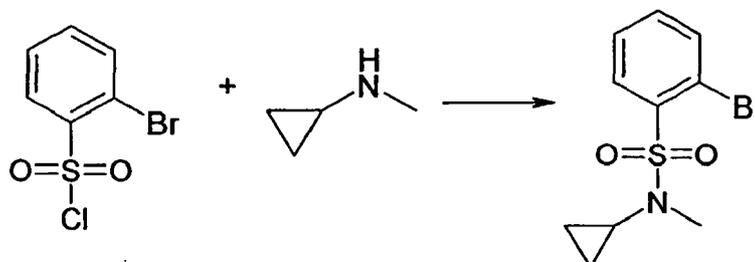
N.º	Estructura y/o nombre	Tiempo de retención en HPLC [min] (método)	ESI-MS m/z = PM+1	RMN
"A53"	{2-amino-6-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-quinazolin-4-il}- (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	2,77 (2)	536,57	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,066-8,034 (m, 3H), 7,822 (d, 1H), 7,776 (t, 1H), 7,693 (t, 1H), 7,463-7,424 (m, 2H), 7,356-7,295 (m, 2H), 7,247 (d, 1H), 4,997 (s, 2H), 4,825 (s, 2H), 3,319 (t, 2H), 3,116 (t, 2H), 2,242 (m, 2H). 0,18 (m, 4H).
"A59"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-terc- butil-N-metil-bencenosulfonamida	2,83 (2)	516,64	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,02 (dd, J = 1,9, 8,6, 1H), 7,98 (dd, J = 1,3, 7,0, 2H), 7,81 (d, J = 8,6, 1H), 7,64 (td, J = 1,3, 7,5, 1H), 7,58 (td, J = 1,4, 7,8, 1H), 7,38 (d, J = 7,3, 1H), 7,33 (dd, J = 1,2, 7,5, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,2, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,06 (s, 9H).
"A60"	 {2-amino-6-[2-(3,3-difluoro-azetid-1-sulfonyl)-fenil]-quinazolin-4-il}- dihidro-isoindol-2-il)-metanona	2,77 (2)	522,55	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,09 - 8,03 (m, 3H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,68 (ddd, J = 1,2, 6,1, 8,8, 1H), 7,46 (dd, J = 1,0, 7,6, 1H), 7,40 (d, J = 7,3, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,3, 1H), 4,96 (d, J = 9,2, 2H), 4,81 - 4,76 (m, 2H), 4,05 (t, J = 12,6, 4H).
"A64"	{2-amino-6-[2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-quinazolin-4-il}- dihidro-isoindol-2-il)-metanona	2,24 (1)	528,65	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,05 (dd, J = 1,9, 8,7, 1H), 7,99 (d, J = 1,8, 1H), 7,98 (dd, J = 1,2, 7,9, 1H), 7,77 (d, J = 8,7, 1H), 7,70 (td, J = 1,3, 7,5, 1H), 7,64 (td, J = 1,4, 7,7, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,3, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,40 - 1,33 (m, 2H), 0,89 (d, J = 6,4, 6H).
"A65"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N- ciclopropil-N-metil-bencenosulfonamida			
"A66"	{2-amino-6-[2-(R)-2-metil-pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-quinazolin-4-il}- (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	2,16 (1)	514,62	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,06 (dd, J = 1,9, 8,7, 1H), 8,00 (d, J = 1,7, 1H), 7,98 (dd, J = 1,1, 7,9, 1H), 7,79 (dd, J = 5,2, 9,4, 1H), 7,72 (td, J = 1,3, 7,5, 1H), 7,66 (td, J = 1,3, 7,7, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,37 - 7,28

N.º	Estructura y/o nombre	Tiempo de retención en HPLC [min] (método)	ESI-MS m/z = PM+1	RMN
				(m, 2H), 7,24 (d, J = 7,2, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,54 - 3,42 (m, 1H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 1H), 1,71 - 1,60 (m, 1H), 1,56 - 1,47 (m, 1H), 1,37 - 1,29 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,4, 3H).
"A67"	{2-amino-6-[2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-quinazolin-4-il]- (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	2,51 (2)	518,58	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,04 (dd, J = 1,9, 8,6, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,6, 1H), 7,74 (t, J = 7,6, 1H), 7,67 (t, J = 7,7, 1H), 7,43 (d, J = 7,4, 2H), 7,32 (dt, J = 7,4, 15,8, 2H), 7,25 (d, J = 7,3, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,24 - 2,96 (m, 5H), 1,98 - 1,82 (m, 2H).
"A68"		2,12 (2)	515,61	
"A82"		1,94 (1)	536,60	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ /TFA): δ [ppm] 8,09 - 8,02 (m, 3H), 7,82 (d, J = 9,4, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,31 (ddd, J = 5,0, 11,7, 12,2, 3H), 7,24 (d, J = 7,2, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,29 (t, J = 6,2, 2H), 3,13 (q, J = 7,3, 2H), 1,21 (t, J = 7,3, 3H), 0,87 (t, J = 7,1, 3H).

Método D

Producción de 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-ciclopropil-N-metil-bencenosulfonamida ("A65")

Etapa 1: 2-Bromo-N-ciclopropil-N-metil-bencenosulfonamida



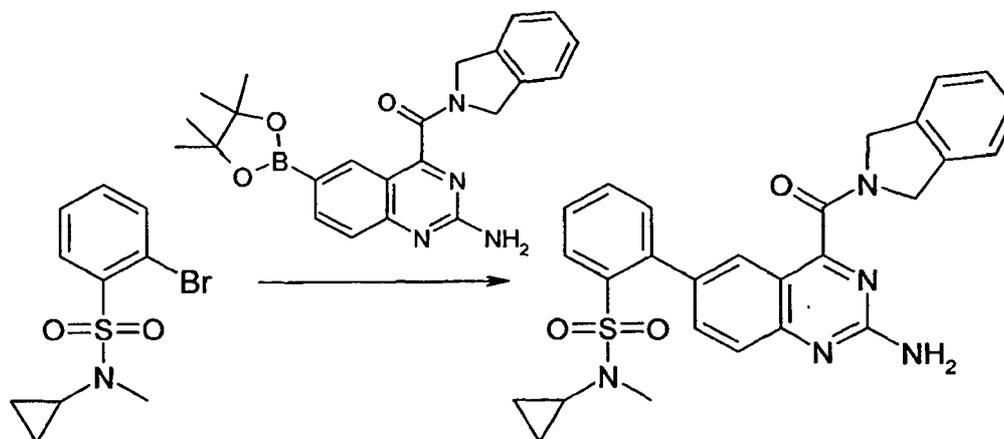
5

A una disolución de 640 mg de cloruro de 2-bromo-bencenosulfonilo en 2,5 ml de DCM se le añaden gota a gota con enfriamiento 450 μ l de N-ciclopropil-N-metilamina. A continuación se agita 2 h a 22°C, se extrae dos veces con 5 ml de sosa cáustica 1 N, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío.

Rendimiento: 670 mg (96%) de 2-bromo-N-ciclopropil-N-metil-bencenosulfonamida;

10 tiempo de retención HPLC: 2,70 min (método 2).

Etapa 2: "A65"



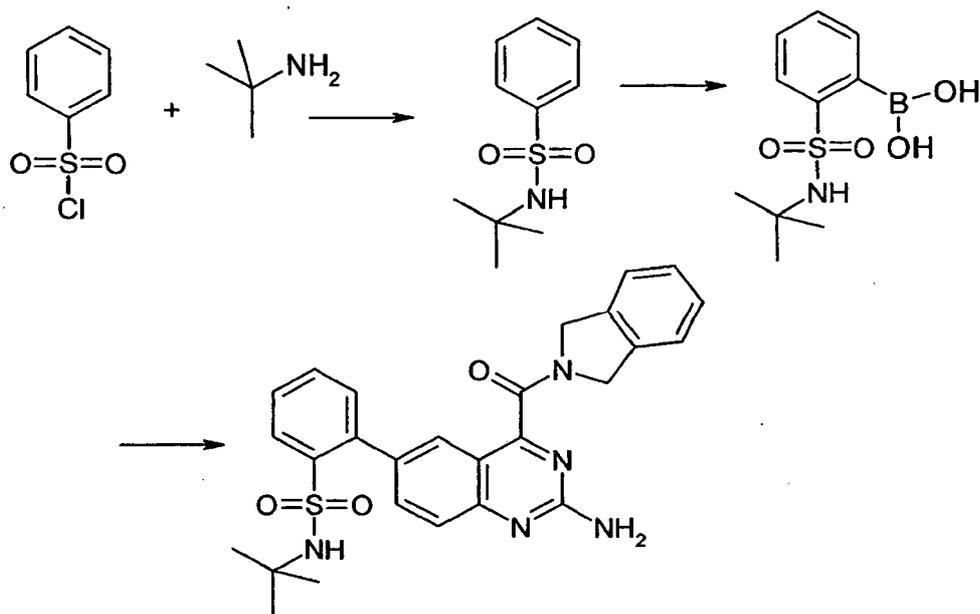
15 A una disolución de 220 mg de {2-amino-5-[(Z)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]-propenil]-6-vinilpirimidin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona en 5 ml de etanol bajo argón se le añaden 153 mg de 2-bromo-N-ciclopropil-N-metil-bencenosulfonamida, 0,146 g de carbonato de potasio, 9 μ l de agua y 43 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II). Se calienta durante 30 min hasta 120°C. A continuación se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas, se concentra el filtrado a vacío, se lleva a 1 ml de DMSO y se purifica mediante cromatografía en columna.

20 Rendimiento: 61 mg (23%) de 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-ciclopropil-N-metil-bencenosulfonamida ("A65");

tiempo de retención LC-MS: 2,61 min (método 1);

25 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA) δ [ppm] 8,02 (dd, J = 1,2, 7,9, 1H), 7,97 (dd, J = 1,9, 8,6, 1H), 7,91 (d, J = 1,8, 1H), 7,77 (d, J = 8,7, 1H), 7,73 (dd, J = 1,3, 7,5, 1H), 7,68 (td, J = 1,4, 7,7, 1H), 7,42 (d, J = 7,2, 1H), 7,40 (dd, J = 1,2, 7,5, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,1, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,05 (tt, J = 3,6, 6,8, 1H), 0,46 - 0,34 (m, 2H), 0,34 - 0,26 (m, 2H).

La producción de 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-terc-butil-bencenosulfonamida ("A1") tiene lugar de manera análoga al siguiente esquema



Etapa 1: Producción de N-terc-butil-bencenosulfonamida

La síntesis tiene lugar de manera análoga a la producción de 2-bromo-N-ciclopropil-N-metil-bencenosulfonamida; F. 77-78°C.

5 Etapa 2: N-terc-Butil-bencenosulfonamida del ácido 2-borónico

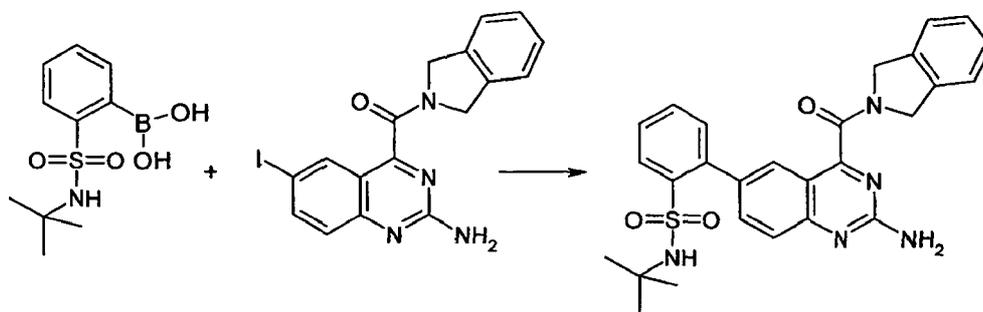
A una disolución de 4,29 g de N-terc-butil-bencenosulfonamida en 25 ml de THF bajo argón se le añaden gota a gota a -5°C 27 ml de n-butillitio (disolución al 15% en n-hexano). Se agita 1 h a 22°C, se enfría de nuevo hasta -5°C y se añaden lentamente gota a gota 2,8 g de borato de trimetilo. Se agita 3 h a 22°C antes de añadir gota a gota 100 ml de disolución acuosa de cloruro de amonio. Se separan las fases y se extrae además la fase acuosa dos veces con MTB éter. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio. Se filtra y se concentra hasta sequedad a vacío.

10

Rendimiento: 42% de N-terc-butil-bencenosulfonamida del ácido 2-borónico;

tiempo de retención HPLC: 2,42 min (método 2).

Etapa 3: 2-[2-Amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-terc-butil-bencenosulfonamida ("A1")



15

A una disolución de 2 g de 2-amino-6-yodo-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-il-carbonil)-quinazolina en 100 ml de etanol bajo argón se le añaden 1,6 g de N-terc-butil-bencenosulfonamida del ácido 2-borónico, 2,66 g de carbonato de potasio, 86 µl de agua y 196 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). Se calienta durante 16 h hasta 120°C, generándose una disolución transparente. Se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas y se lava posteriormente con etanol. Se concentra el filtrado a vacío hasta sequedad. La cristalización del residuo en 5 ml de acetonitrilo/agua proporciona el producto.

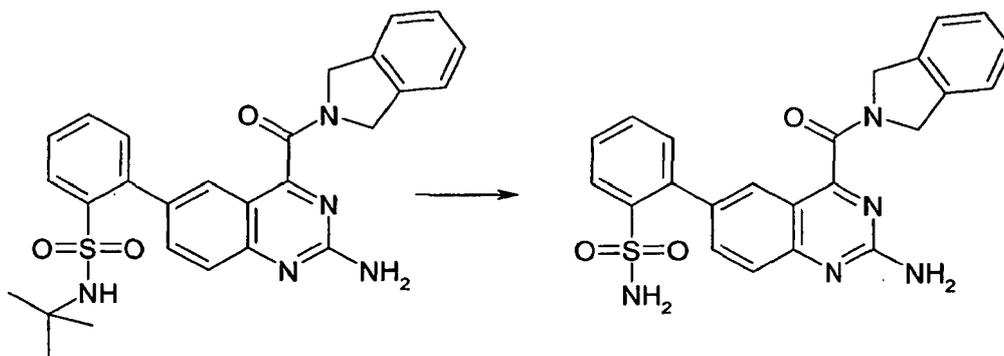
20

Rendimiento: 2,3 g (95%) de 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-terc-butil-bencenosulfonamida ("A1");

tiempo de retención LC-MS: 2,04 min (método 1);

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6 /TFA) δ [ppm] 8,082 (dd, 1H), 8,032 (d, 1H), 7,985 (dd, 1H), 7,828 (d, 1H), 7,698 (t, 1H), 7,645 (t, 1H), 7,443-7,419 (m, 2H), 7,353-7,295 (m, 2H), 7,255 (d, 1H), 5,002 (s, 2H), 4,853 (s, 2H), 0,867 (s, 9H).

5 Producción de 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonamida ("A2")



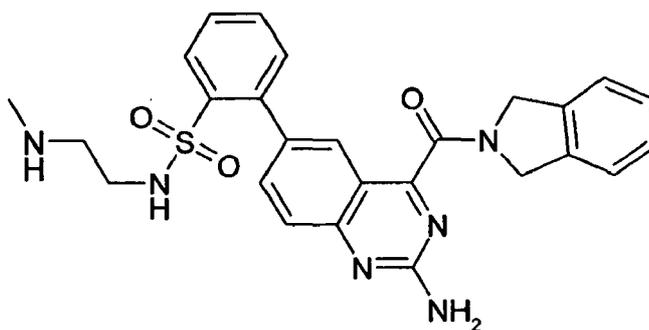
Se disuelve 1 g de 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-terc-butil-bencenosulfonamida en 10 ml de ácido trifluoroacético y se agita 16 h a 22°C. A continuación se añaden 10 ml de n-heptano y se concentra a vacío hasta sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica mediante cromatografía en columna.

10 Rendimiento: 2,3 g (95%) de 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonamida;

tiempo de retención LC-MS: 1,64 min (método 1);

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6 /TFA) δ [ppm] 8,109-8,065 (m, 3H), 7,823 (d, 1H), 7,638-7,562 (m, 2H), 7,400-7,368 (m, 2H), 7,326-7,261 (m, 2H), 7,214 (d, 1H), 5,002 (s, 2H), 4,846 (s, 2H).

15 Producción de 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-(2-metilamino-etil)-bencenosulfonamida ("A16")



Se obtiene el producto de manera análoga a la producción de "A64" mediante la reacción de cloruro de 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benceno-sulfonilo y éster terc-butílico del ácido (2-amino-etil)-metil-carbámico. Se trata el éster terc-butílico del ácido (2-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonilamino}-etil)-metil-carbámico directamente con HCl 1 M en dioxano, con lo que se escinde el grupo protector. La purificación tiene lugar por medio de cromatografía en columna preparativa.

Rendimiento: 37%; tiempo de retención LC-MS: 1,42 min (método 1);

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6 /TFA) δ [ppm] 8,10 - 8,02 (m, 2H), 7,97 (dd, $J = 1,0$, 7,9, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,68 (dt, $J = 3,8$, 7,6, 1H), 7,63 (td, $J = 1,2$, 7,7, 1H), 7,42 (d, $J = 7,4$, 1H), 7,38 (d, $J = 7,0$, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 7,1$, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 2,97 (t, $J = 6,2$, 2H), 2,86 (t, $J = 6,3$, 2H), 2,47 (s, 3H).

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-azetidín-3-il-bencenosulfonamida ("A26");

tiempo de retención LC-MS: 1,43 min (método 1);

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA}$) δ [ppm] 8,10 - 8,04 (m, 2H), 7,98 (dd, $J = 1,1, 7,9$, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,74 (td, $J = 1,2, 7,5$, 1H), 7,67 (td, $J = 1,3, 7,8$, 1H), 7,46 (dd, $J = 1,2, 7,6$, 1H), 7,44 (d, $J = 7,2$, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 7,0$, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,08 - 3,94 (m, 3H), 3,89 - 3,80 (m, 2H);

5 {2-amino-6-[2-(3-amino-azetidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A29");

tiempo de retención LC-MS: 1,40 min (método 1);

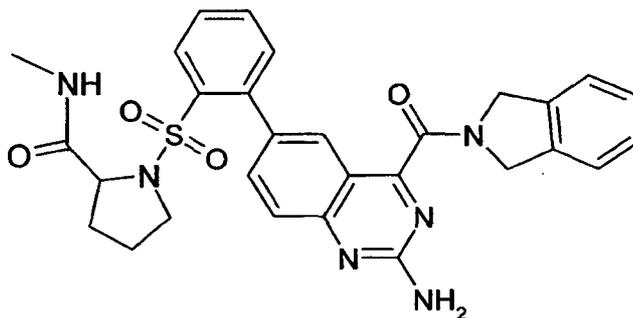
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA}$) δ [ppm] 8,11 (d, $J = 1,8$, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,79 (d, $J = 8,6$, 1H), 7,72 (td, $J = 1,3, 7,6$, 1H), 7,63 (td, $J = 1,3, 7,8$, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 7,1$, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,80 - 3,76 (m, 2H), 3,73 - 3,68 (m, 2H);

10 {2-amino-6-[2-(3-amino-pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A33");

tiempo de retención LC-MS: 1,48 min (método 1);

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA}$) δ [ppm] 8,05 - 8,01 (m, 2H), 7,99 (dd, $J = 1,3, 7,9$, 1H), 7,80 - 7,77 (m, 1H), 7,72 (td, $J = 1,4, 7,5$, 1H), 7,65 (td, $J = 1,4, 7,7$, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 6,7$, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 3H), 3,04 - 2,95 (m, 1H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 1H).

15 Producción de 1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonil}-pirrolidin-2-metilamida ("A58")



20 Etapa 1: Éster metílico del ácido 1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico

Se obtiene el producto de manera análoga a "A64" mediante la reacción de cloruro de 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonilo y éster metílico del ácido pirrolidin-2-carboxílico;

tiempo de retención HPLC: 2,65 min (método 2).

25 Etapa 2: Ácido 1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico

Se saponifica éster metílico del ácido 1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico de la etapa 1 en condiciones alcalinas para dar ácido 1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

tiempo de retención HPLC: 2,45 min (método 2).

30 Etapa 3: 1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonil}-pirrolidin-2-metilamida ("A58")

35 A una disolución de 100 mg de ácido 1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico en 4 ml de DMF se le añaden 88,6 mg de TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), 101 μl de 4-metilmorfolina y 184 μl de metilamina (2 M en THF). Se agita 16 h a 22°C y se aísla el producto directamente mediante cromatografía en columna.

Tiempo de retención HPLC: 2,36 min (método 2);

5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /TFA) δ [ppm] 8,11 - 8,06 (m, 2H), 8,01 (dd, J = 1,1, 7,9, 1H), 7,77 (d, J = 9,1, 1H), 7,67 (td, J = 1,2, 7,5, 1H), 7,59 (td, J = 1,3, 7,8, 1H), 7,38 (d, J = 7,1, 1H), 7,35 (dd, J = 1,1, 7,5, 1H), 7,28 (dt, J = 7,2, 14,7, 2H), 7,20 (d, J = 7,1, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,74 (dd, J = 3,8, 8,4, 1H), 3,01 - 2,92 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,73 - 1,65 (m, 1H), 1,64 - 1,57 (m, 1H), 1,57 - 1,48 (m, 1H).

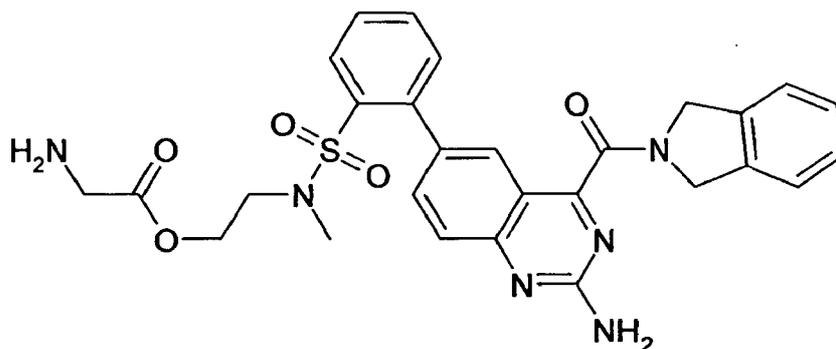
De manera análoga se obtiene el compuesto

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonil}-piperidín-2-carboxílico ("A61")

tiempo de retención HPLC: 2,32 min (método 2);

10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /TFA) δ [ppm] 8,11 - 8,06 (m, 2H), 8,01 (dd, J = 1,1, 7,9, 1H), 7,77 (d, J = 9,1, 1H), 7,67 (td, J = 1,2, 7,5, 1H), 7,59 (td, J = 1,3, 7,8, 1H), 7,38 (d, J = 7,1, 1H), 7,35 (dd, J = 1,1, 7,5, 1H), 7,28 (dt, J = 7,2, 14,7, 2H), 7,20 (d, J = 7,1, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,74 (dd, J = 3,8, 8,4, 1H), 3,01 - 2,92 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,73 - 1,65 (m, 1H), 1,64 - 1,57 (m, 1H), 1,57 - 1,48 (m, 1H).

15 Producción de éster 2-({2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonil}-metil-amino)-etilico del ácido amino-acético ("A15")

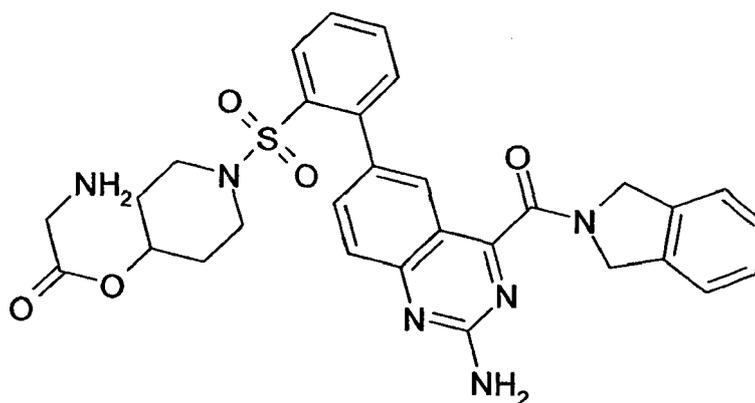


20 A una disolución de 80 mg de 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-(2-hidroxietil)-N-metil-bencenosulfonamida en 1 ml de THF se le añaden 56 mg de ácido terc-butoxicarbonilamino-acético, 33 mg de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y 2 mg de dimetilaminopiridina (DMAP). Tras 120 min se concentra a vacío, se lleva con enfriamiento a 1 ml de DCM:TFA (1:1) y se agita 30 min. Se concentra a vacío hasta sequedad, se lleva a 500 μl de DMSO y se purifica en una fase inversa mediante cromatografía en columna.

Tiempo de retención LC-MS: 1,49 min (método 1);

25 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO d_6) δ [ppm] 8,05 - 8,01 (m, 2H), 7,99 (dd, J = 1,2, 7,9, 1H), 7,84 (d, J = 4,6, 1H), 7,74 (td, J = 1,3, 7,5, 1H), 7,67 (td, J = 1,4, 7,8, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,33 (dt, J = 7,0, 14,0, 2H), 7,26 (d, J = 7,0, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,17 (t, J = 5,2, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,03 (t, J = 5,2, 2H).

Producción de éster 1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonil}-piperidín-4-ílico del ácido amino-acético ("A10")

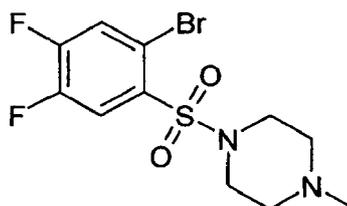


Tiempo de retención LC-MS: 1,54 min (método 1);

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA) δ [ppm] 8,04 (dd, J = 1,9, 8,6, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,7, 1H), 7,75 (td, J = 1,3, 7,5, 1H), 7,68 (td, J = 1,4, 7,7, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,26 (d, J = 6,7, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,88 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,13 - 3,01 (m, 2H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 1,74 - 1,62 (m, 2H), 1,56 - 1,42 (m, 2H).

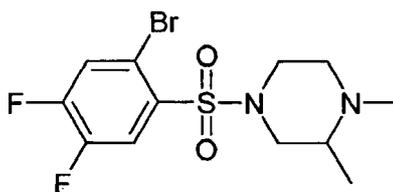
De manera análoga a la producción de "A65", etapa 1, se obtiene los siguientes compuestos

1-(2-bromo-4,5-difluoro-bencenosulfonyl)-4-metil-piperazina



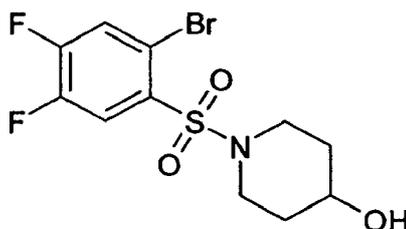
tiempo de retención HPLC: 1,35 min (método 1);

10 4-(2-bromo-4,5-difluoro-bencenosulfonyl)-1,2-dimetil-piperazina



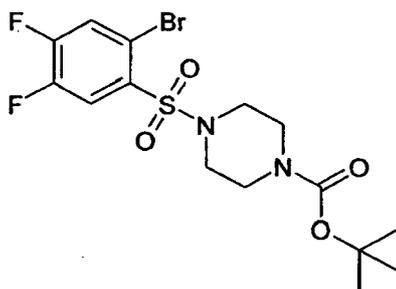
tiempo de retención HPLC: 1,41 min (método 1);

1-(2-bromo-4,5-difluoro-bencenosulfonyl)-piperidin-4-ol



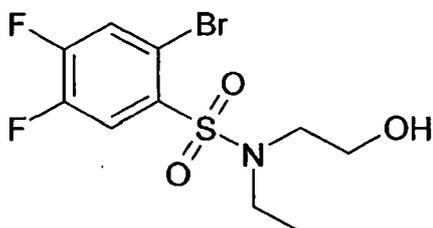
15 tiempo de retención HPLC: 1,89 min (método 1);

éster terc-butílico del ácido 4-(2-bromo-4,5-difluoro-bencenosulfonyl)-piperazin-1-carboxílico



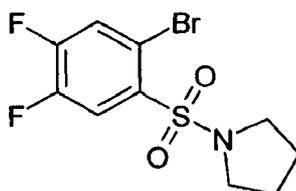
tiempo de retención HPLC: 2,24 min (método 1);

2-bromo-N-etil-4,5-difluoro-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida



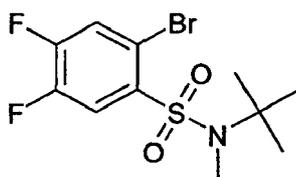
5 tiempo de retención HPLC: 1,95 min (método 1);

1-(2-bromo-4,5-difluoro-bencenosulfonyl)-pirrolidina



tiempo de retención HPLC: 2,28 min (método 1);

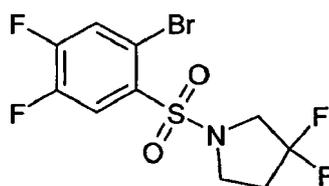
2-bromo-N-terc-butil-4,5-difluoro-N-metil-bencenosulfonamida



10

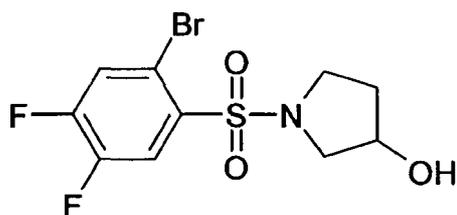
tiempo de retención HPLC: 2,49 min (método 1);

1-(2-bromo-4,5-difluoro-bencenosulfonyl)-3,3-difluoro-pirrolidina



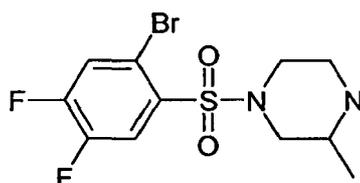
tiempo de retención HPLC: 2,33 min (método 1);

15 1-(2-bromo-4,5-difluoro-bencenosulfonyl)-pirrolidin-3-ol



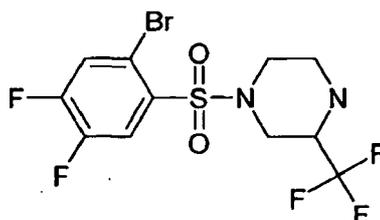
tiempo de retención HPLC: 1,83 min (método 1);

1-(2-bromo-4,5-difluorobenzoyl)-3-metil-piperazina



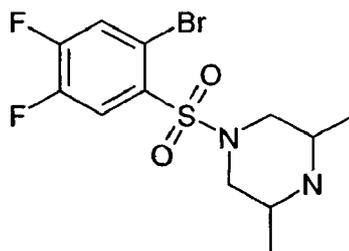
5 tiempo de retención HPLC: 1,34 min (método 1);

1-(2-bromo-4,5-difluorobenzoyl)-3-trifluorometil-piperazina



tiempo de retención HPLC: 2,17 min (método 1);

1-(2-bromo-4,5-difluorobenzoyl)-3,5-dimetil-piperazina



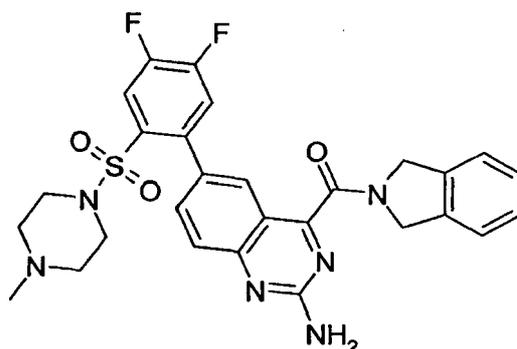
10

tiempo de retención HPLC: 1,44 min (método 1);

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_4$) δ [ppm] 8,09 (dd, $J = 10,2, 8,1$, 1H), 8,03 (dd, $J = 9,6, 7,0$, 1H), 3,90 (dt, $J = 11,3, 5,6$, 2H), 3,47 - 3,30 (m, 2H), 2,92 (dd, $J = 13,6, 11,6$, 2H), 1,26 (d, $J = 6,4$, 6H).

De manera análoga a la producción de "A65", etapa 2, se obtienen los siguientes compuestos

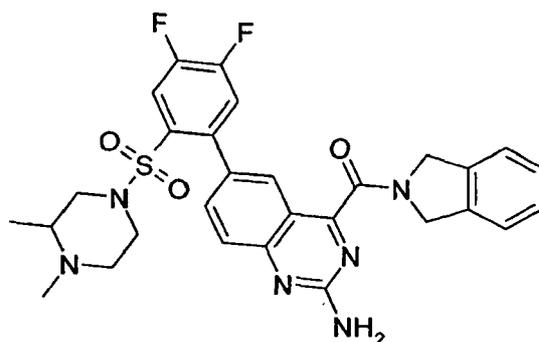
15 {2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(4-metil-piperazin-1-sulfonyl)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A91")



tiempo de retención HPLC: 1,68 min (método 1);

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,10 (dd, J = 10,1, 7,9, 1H), 8,04 (d, J = 1,5, 1H), 8,02 (dd, J = 8,6, 1,8, 1H), 7,80 (d, J = 8,6, 1H), 7,66 (dd, J = 10,5, 7,5, 1H), 7,45 (d, J = 7,2, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,2, 1H), 5,03 (d, J = 18,0, 2H), 4,82 (d, J = 18,2, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,86 (m, 4H), 2,82 (s, 3H);

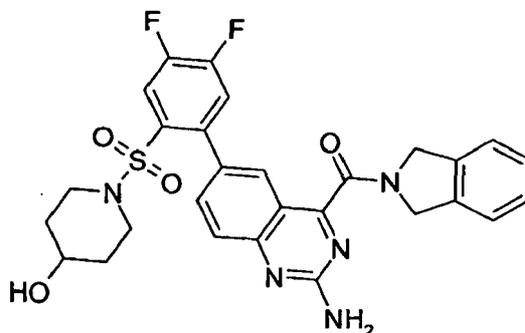
2-amino-6-[2-(3,4-dimetil-piperazin-1-sulfonyl)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A92")



tiempo de retención HPLC: 1,74 min (método 1);

10 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,12 - 8,06 (m, 2H), 8,04 (d, J = 8,6, 1H), 7,84 (d, J = 8,8, 1H), 7,61 (dd, J = 10,4, 7,6, 1H), 7,44 (d, J = 7,3, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,2, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,46 - 3,30 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,06 - 2,89 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,76 - 2,65 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,2, 3H);

2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(4-hidroxi-piperidin-1-sulfonyl)-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A93")

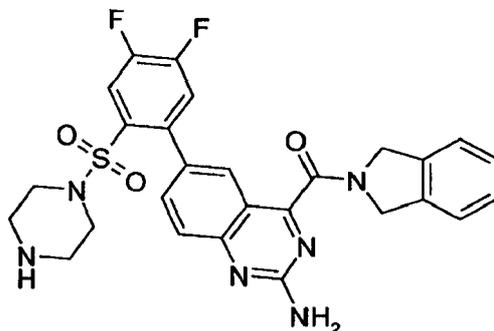


15

tiempo de retención HPLC: 1,97 min (método 1);

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,03 (td, J = 4,6, 1,9, 2H), 7,99 (dd, J = 10,3, 7,9, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 10,6, 7,5, 1H), 7,44 (d, J = 7,2, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,3, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,09 - 3,00 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,61 - 1,52 (m, 2H), 1,27 - 1,16 (m, 2H);

{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(piperazin-1-sulfonyl)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A94")

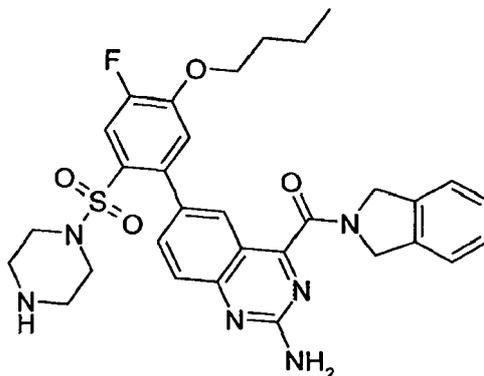


5 Se obtiene el compuesto a partir de la reacción entre éster terc-butílico del ácido 4-(2-bromo-4,5-difluoro-bencenosulfonyl)-piperazin-1-carboxílico y [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona con posterior escisión de Boc mediante tratamiento con ácido;

tiempo de retención HPLC: 1,71 min (método 1);

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,09 (dd, J = 10,3, 7,9, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,8, 1H), 7,64 (dd, J = 10,5, 7,6, 1H), 7,45 (d, J = 7,2, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,2, 1H), 5,04 (d, J = 20,5, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,06 (m, 8H);

10 {2-amino-6-[5-butoxi-4-fluoro-2-(piperazin-1-sulfonyl)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A95")

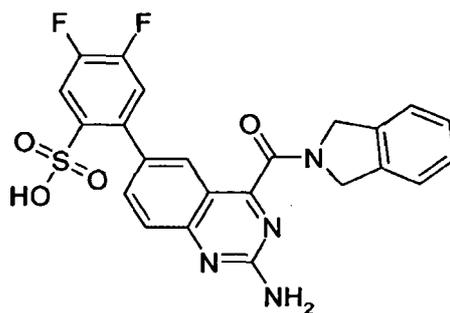


Se obtiene el compuesto a partir de la reacción entre éster terc-butílico del ácido 4-(2-bromo-4,5-difluoro-bencenosulfonyl)-piperazin-1-carboxílico y [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona en butanol con posterior escisión de Boc mediante tratamiento con ácido;

15 tiempo de retención HPLC: 1,94 min (método 1);

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,06 - 8,01 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 9,7, 6,1, 2H), 7,44 (d, J = 7,3, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,2, 1H), 7,19 (d, J = 8,1, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,13 (t, J = 6,4, 2H), 3,06 (d, J = 18,2, 8H), 1,77 - 1,68 (m, 2H), 1,48 - 1,36 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,4, 3H);

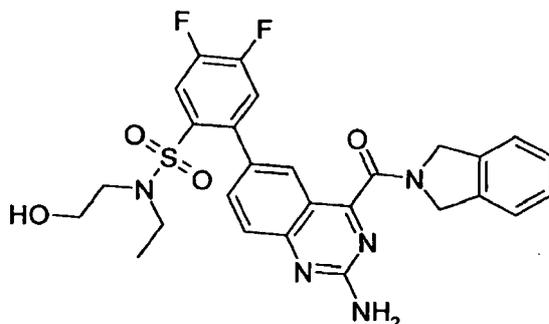
ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencenosulfónico ("A96")



tiempo de retención HPLC: 1,68 min (método 1);

5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_4$) δ [ppm] 8,39 (d, $J = 1,8$, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,7$, 1,9, 1H), 7,88 (dd, $J = 11,1$, 8,5, 1H), 7,78 (d, $J = 8,8$, 1H), 7,44 (d, $J = 7,3$, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 3H), 7,24 (d, $J = 7,3$, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,86 (s, 2H);

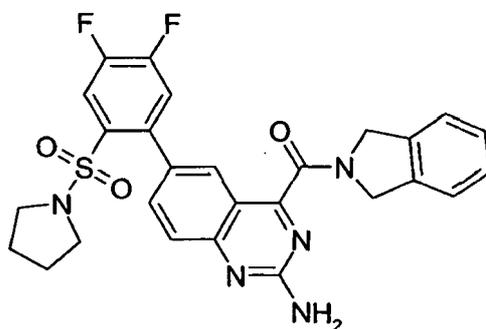
2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-4,5-difluoro-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida ("A97")



tiempo de retención HPLC: 2,01 min (método 1);

10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_4$) δ [ppm] 8,08 - 8,04 (m, 2H), 8,03 - 7,99 (m, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 7,5$, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 7,3$, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,32 (t, $J = 6,1$, 2H), 2,98 - 2,86 (m, 4H), 0,89 (t, $J = 7,1$, 3H);

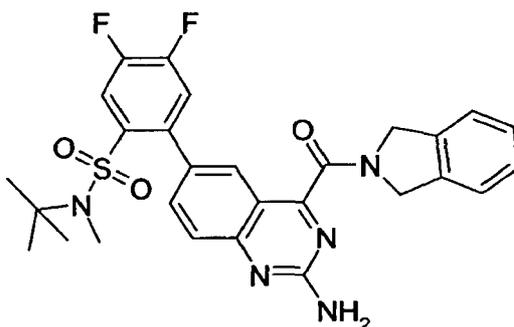
[2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A98")



15 tiempo de retención HPLC: 2,26 min (método 1);

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_4$) δ [ppm] 8,05 (dd, $J = 4,4$, 2,6, 2H), 7,98 (dd, $J = 10,2$, 8,0, 1H), 7,82 (d, $J = 8,3$, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 7,3$, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 7,3$, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 2,85 (t, $J = 6,5$, 4H), 1,62 (t, $J = 6,5$, 4H);

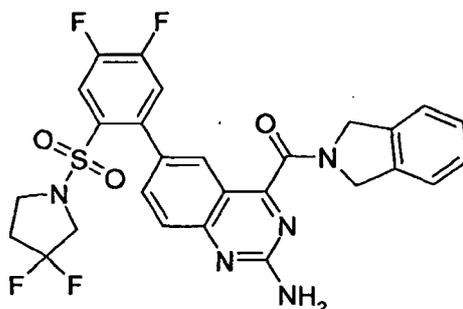
20 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-terc-butil-4,5-difluoro-N-metil-bencenosulfonamida ("A99")



tiempo de retención HPLC: 2,38 min (método 1);

5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,08 - 8,03 (m, 2H), 7,99 (dd, $J = 10,4, 8,0$, 1H), 7,87 (d, $J = 9,4$, 1H), 7,51 (dd, $J = 10,3, 7,5$, 1H), 7,44 (d, $J = 7,3$, 1H), 7,32 (dd, $J = 17,0, 7,8$, 2H), 7,24 (d, $J = 7,3$, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,09 (s, 9H);

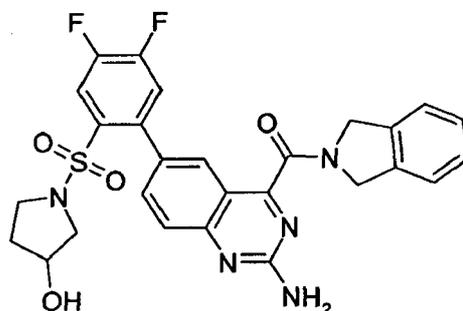
{2-amino-6-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-sulfonyl)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A100")



tiempo de retención HPLC: 2,3 min (método 1);

10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,99 (dd, $J = 10,2, 2,8$, 2H), 7,79 (d, $J = 8,6$, 1H), 7,53 (dd, $J = 10,2, 7,6$, 1H), 7,38 (d, $J = 7,2$, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 7,3$, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,30 (t, $J = 12,6, 2\text{H}$), 3,08 (t, $J = 7,3, 2\text{H}$), 2,20 (tt, $J = 14,1, 7,2, 2\text{H}$);

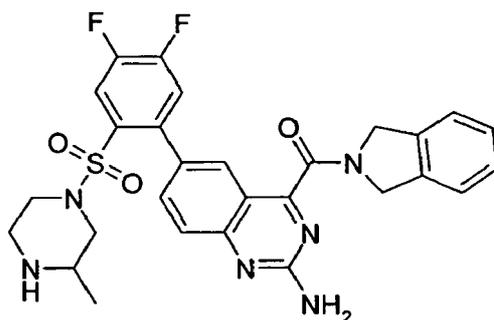
{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A101")



15 tiempo de retención HPLC: 1,97 min (método 1);

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$) δ [ppm] 8,07 (s, 3H), 7,84 - 7,80 (m, 1H), 7,57 (dd, $J = 10,6, 7,5$, 1H), 7,44 (d, $J = 7,3$, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 7,3$, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,09 (dd, $J = 16,2, 9,3$, 1H), 2,99 (ddd, $J = 24,6, 14,7, 6,5$, 3H), 1,81 - 1,71 (m, 1H), 1,70 - 1,63 (m, 1H);

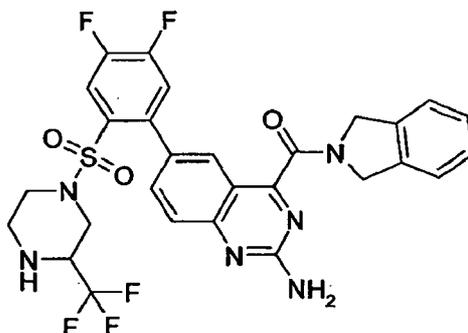
20 {2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(3-metil-piperazin-1-sulfonyl)-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A102")



tiempo de retención HPLC: 1,68 min (método 1);

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,10 - 8,06 (m, 2H), 8,04 (dd, J = 8,7, 1,9, 1H), 7,84 (d, J = 8,6, 1H), 7,61 (dd, J = 10,5, 7,5, 1H), 7,44 (d, J = 7,3, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,2, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,33 (d, J = 13,0, 2H), 3,27 - 3,14 (m, 2H), 2,91 (td, J = 12,4, 2,8, 1H), 2,83 (t, J = 11,5, 1H), 2,66 (dd, J = 13,4, 10,6, 1H), 1,14 (d, J = 6,4, 3H);

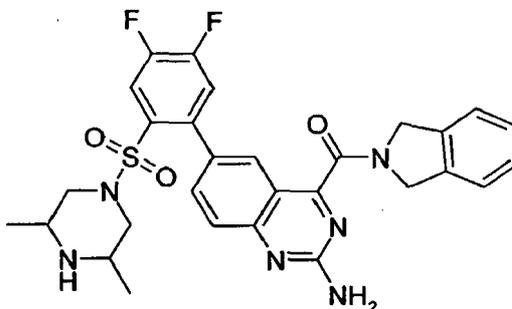
2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(3-trifluorometil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A103")



10 tiempo de retención HPLC: 2,23 min (método 1);

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,18 - 8,09 (m, 3H), 8,06 (d, J = 8,6, 1H), 7,85 (d, J = 8,6, 1H), 7,59 (t, J = 8,8, 1H), 7,44 (d, J = 7,3, 1H), 7,34 (dt, J = 15,0, 7,3, 2H), 7,26 (d, J = 7,3, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 3,59 (d, J = 12,1, 1H), 3,33 (d, J = 10,8, 2H), 3,17 - 3,01 (m, 2H), 2,97 (t, J = 11,5, 1H);

15 2-amino-6-[2-(3,5-dimetil-piperazin-1-sulfonil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona ("A104")



tiempo de retención HPLC: 1,74 min (método 1);

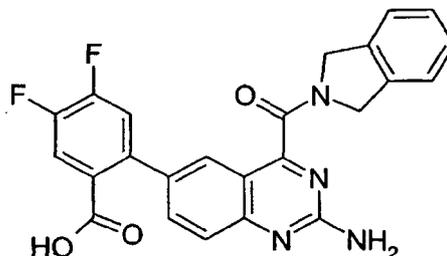
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,09 (t, J = 7,6, 1H), 8,05 (d, J = 1,5, 1H), 8,03 (dd, J = 8,6, 1,8, 1H), 7,80 (d, J = 8,6, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,45 (d, J = 7,2, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,2, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,39 (d, J = 12,5, 2H), 3,18 (s, 2H), 1,24 - 0,99 (m, 6H);

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (dd, J = 10,5, 8,1, 1H), 7,74 (d, J = 1,8, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 2,0, 1H), 7,62

(dd, J = 10,8, 7,7, 1H), 7,52 (d, J = 8,6, 1H), 7,42 (d, J = 7,3, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,26 (t, J = 6,0, 2H), 7,18 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 2,95 (d, J = 9,7, 2H), 2,34 - 2,24 (m, 2H), 1,74 (t, J = 11,1, 2H), 0,69 (d, J = 6,2, 6H).

De manera análoga a la producción de "A69", etapa 2, se obtiene el siguiente compuesto

ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-benzoico ("A105")



5

Se obtiene el compuesto a partir de la reacción entre éster etílico del ácido 2-bromo-4,5-difluoro-benzoico y [2-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il]-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona con saponificación posterior del éster etílico;

tiempo de retención HPLC: 1,98 min (método 2);

10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /TFA- d_4) δ [ppm] 8,06 (d, J = 1,8, 1H), 8,02 (dd, J = 8,6, 2,0, 1H), 7,94 (dd, J = 10,9, 8,2, 1H), 7,81 (dd, J = 9,1, 3,9, 1H), 7,52 (dd, J = 11,0, 7,7, 1H), 7,45 (d, J = 7,2, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,5, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,87 (s, 2H).

Los siguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: Viales para inyección

15 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

20 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

25 Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo según la invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ 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.

Ejemplo E: Comprimidos

30 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

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.

Ejemplo H: Ampollas

- 5 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:

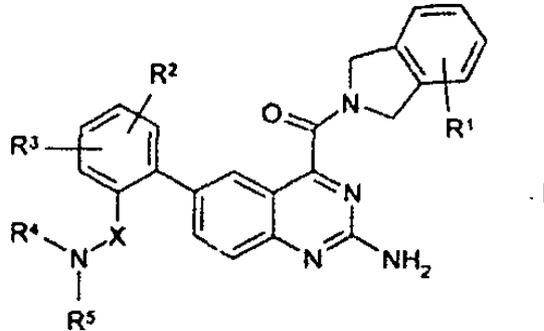
- 10 Argon Y y Simen BB. 1999 "Grp94, an ER chaperone with protein and peptide binding properties", *Semin. Cell Dev. Biol.*, vol. 10, págs. 495-505.
- Bijlmakers M-JJE, Marsh M. 2000 "Hsp90 is essential for the synthesis and subsequent membrane association, but not the maintenance, of the Src-kinase p56lck", *Mol. Biol. Cell*, vol. 11(5), págs. 1585-1595.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 Chiosis G, Lucas B, Shtil A, Huezio 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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.
- 45 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.

- 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.
- 5 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.
- 10 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.
- 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.
- 15 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.
- 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.
- 20 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.
- 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.
- 25 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.
- 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.
- 30 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.
- 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.
- 35 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.
- 40 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.
- 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.
- 45

- Rutherford SL y Lindquist S. 1998 "HSP90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature*, vol. 396, págs. 336-342.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 Zhao JF, Nakano H y Sharma S. 1995 "Suppression of RAS and MOS transformation by radicicol", *Oncogene*, vol. 11, págs. 161 -173.

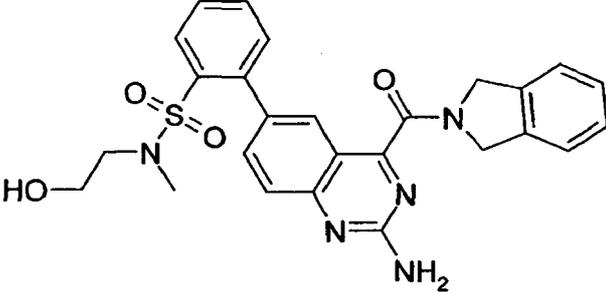
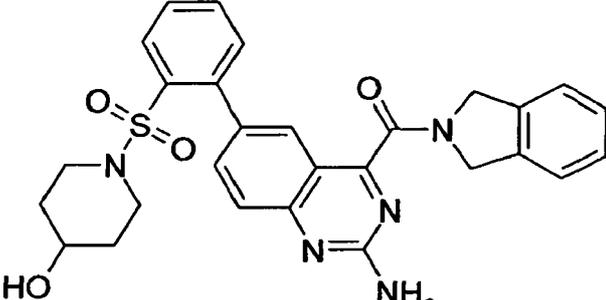
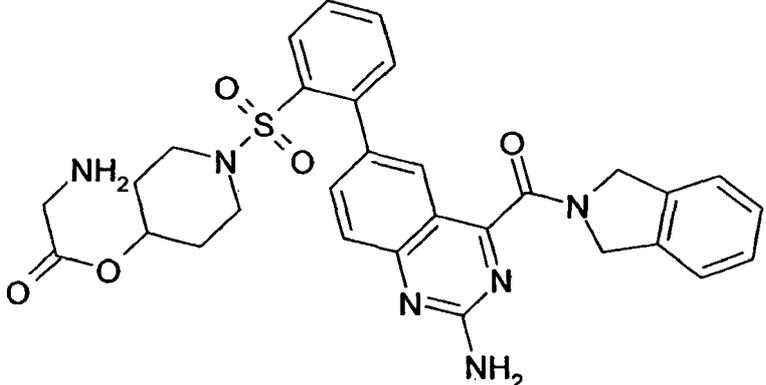
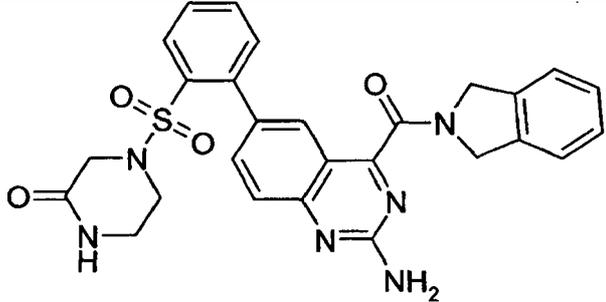
REIVINDICACIONES

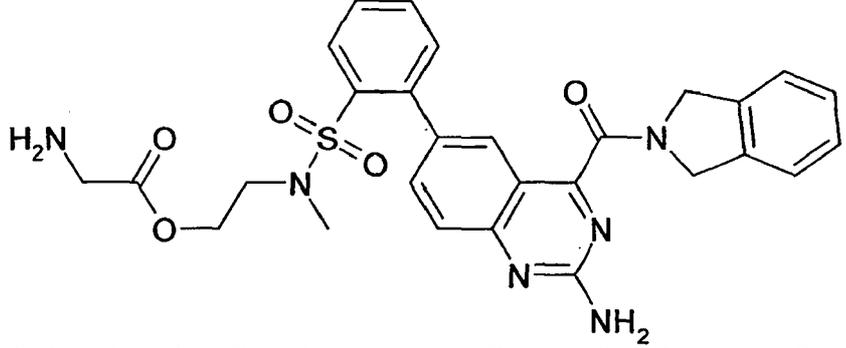
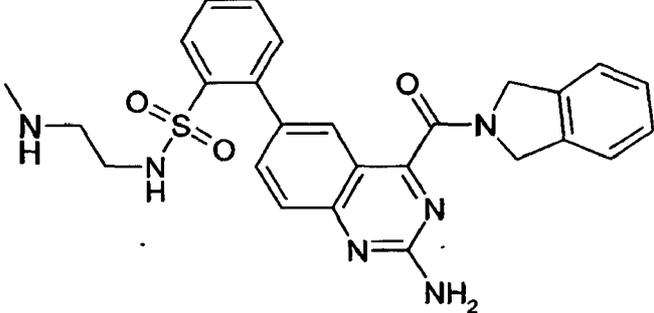
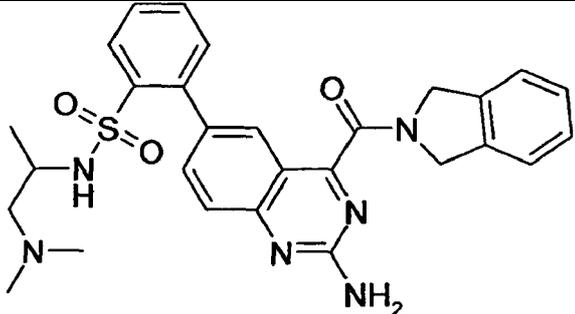
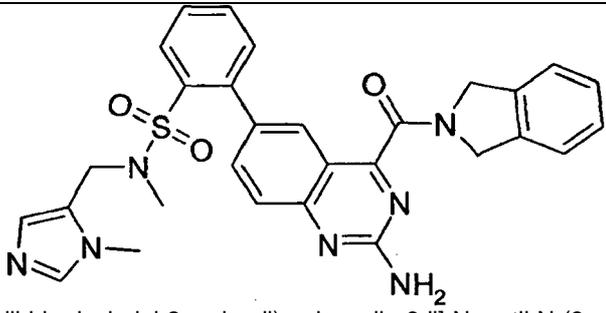
1. Compuestos de fórmula I

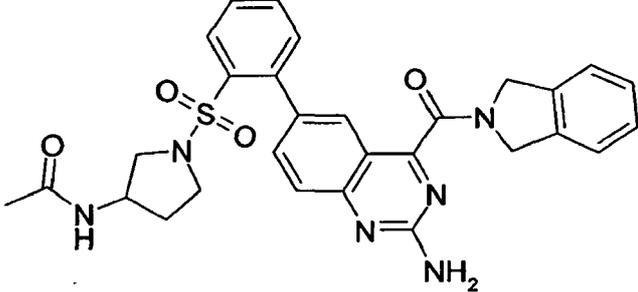
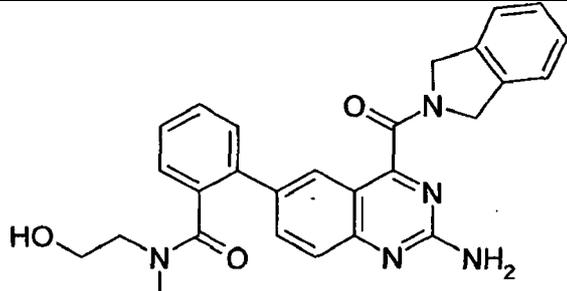
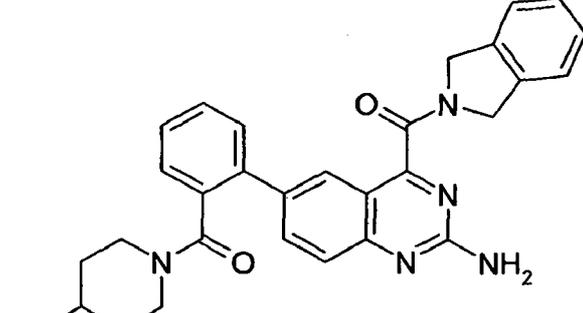
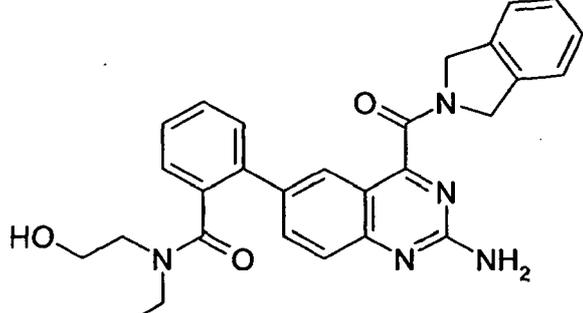


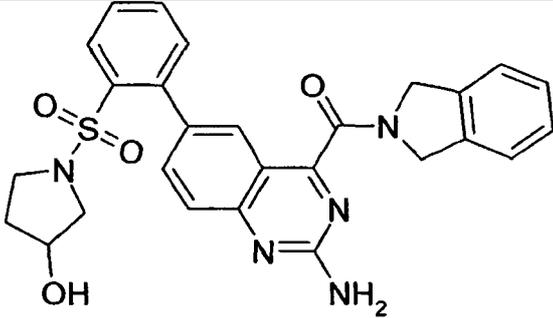
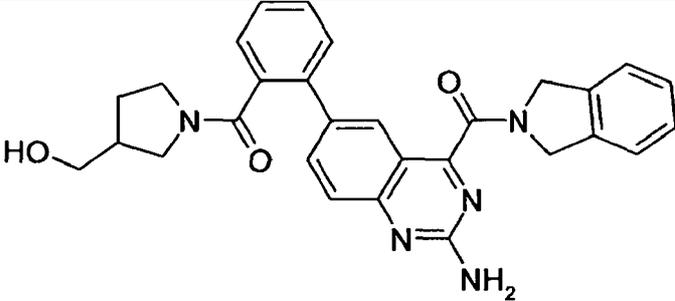
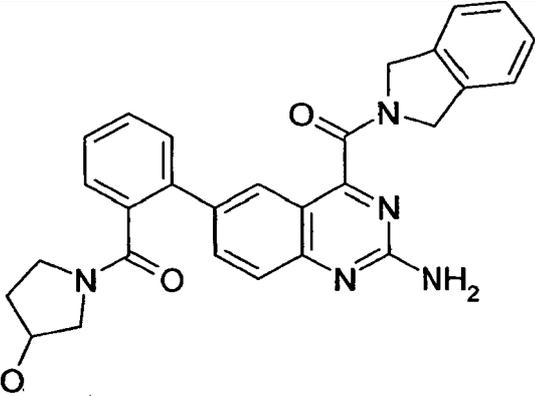
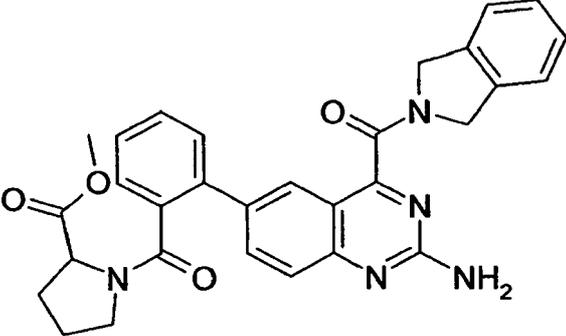
seleccionados del grupo

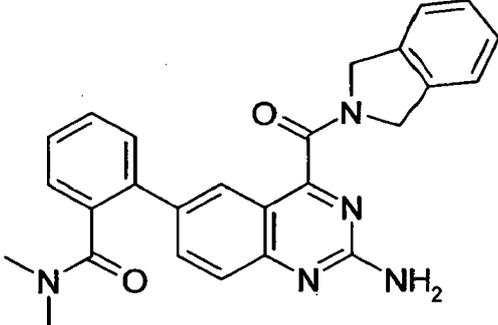
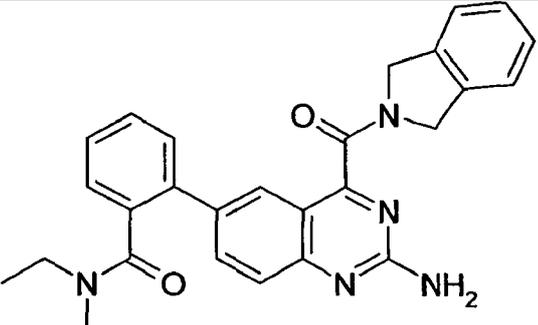
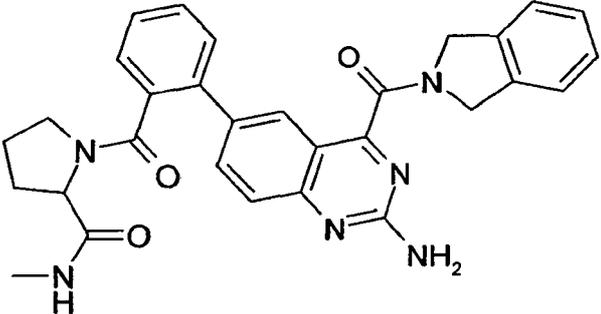
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre
"A1"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-terc-butil-bencenosulfonamida
"A2"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonamida
"A3"	<p>2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-(2-dimetilaminoetil)-bencenosulfonamida</p>
"A4"	<p>2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida</p>
"A5"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-bencenosulfonamida
"A6"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-metil-bencenosulfonamida
"A7"	<p>{2-amino-6-[2-(4-metil-4-oxi-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>

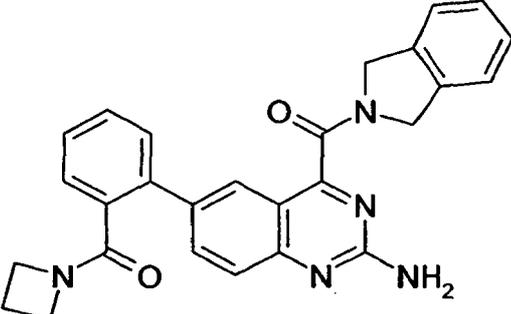
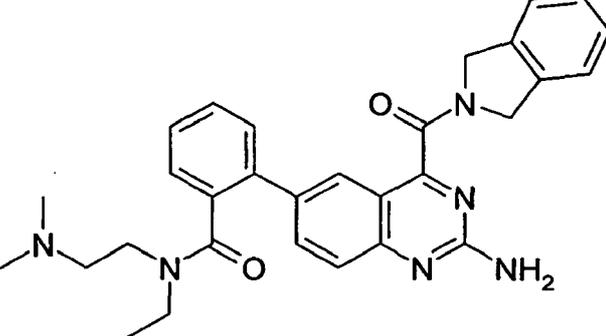
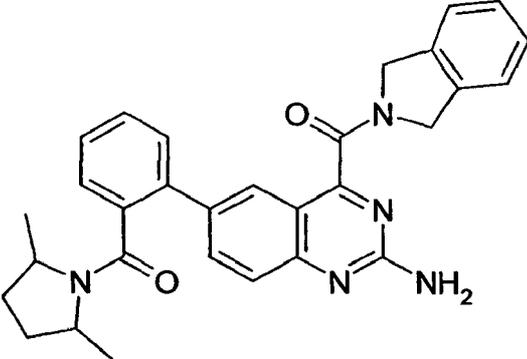
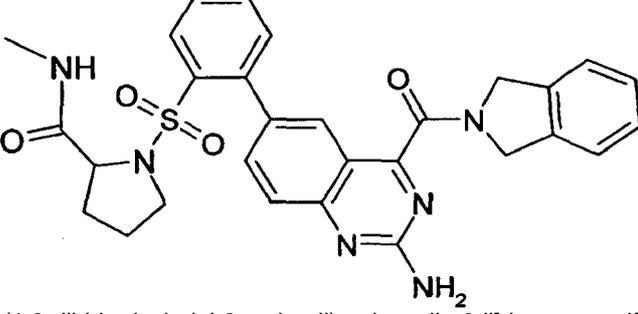
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre
"A8"	 <p data-bbox="443 616 1364 669">2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-bencenosulfonamida</p>
"A9"	 <p data-bbox="419 985 1388 1043">{2-amino-6-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>
"A10"	 <p data-bbox="379 1433 1428 1491">éster 1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonil}-piperidin-4-ílico del ácido amino-acético</p>
"A11"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida
"A12"	 <p data-bbox="384 1825 1420 1850">4-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonil}-piperazin-2-ona</p>
"A13"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-metil-N-(2-metilaminoetil)-bencenosulfonamida
"A14"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-(2-aminoetil)-bencenosulfonamida

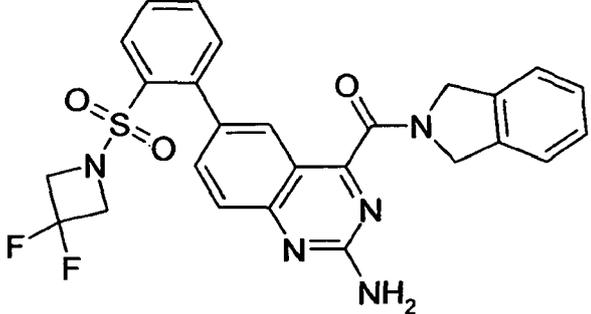
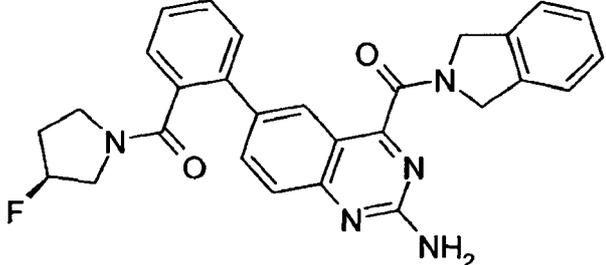
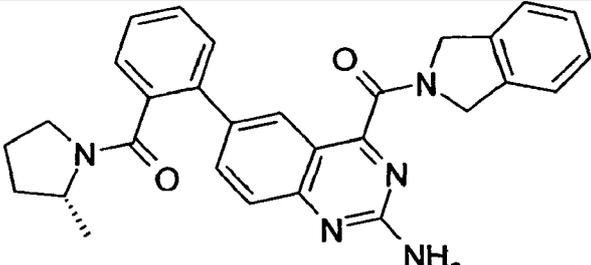
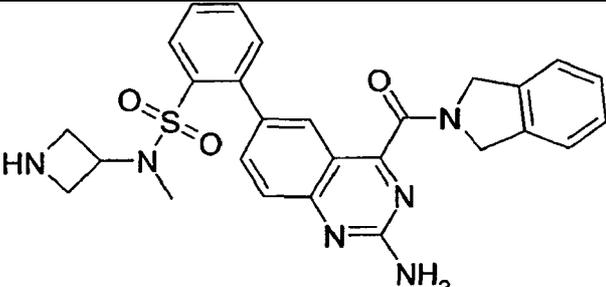
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre
"A15"	 <p>éster 2-((2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonil)-metil-amino)-etilico del ácido amino-acético</p>
"A16"	 <p>2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-(2-metilaminoetil)-bencenosulfonamida</p>
"A17"	 <p>2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-(2-dimetilamino-1-metil-etil)-bencenosulfonamida</p>
"A18"	 <p>2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-metil-N-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-bencenosulfonamida</p>
"A19"	<p>{2-amino-6-[2-(2-metil-pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>

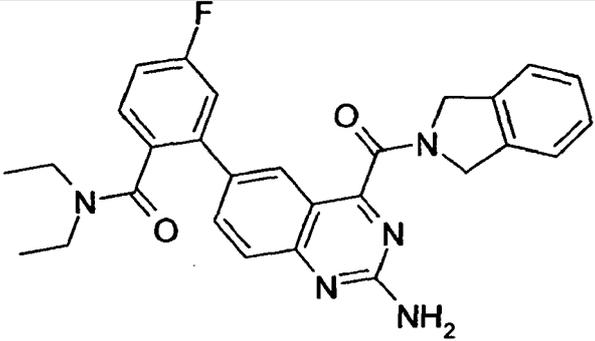
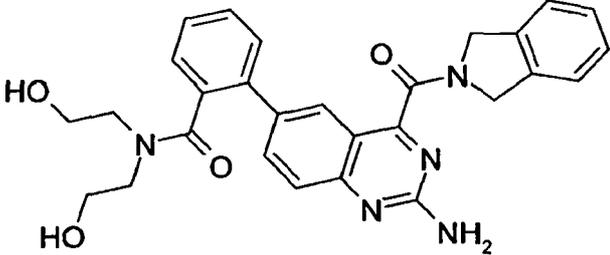
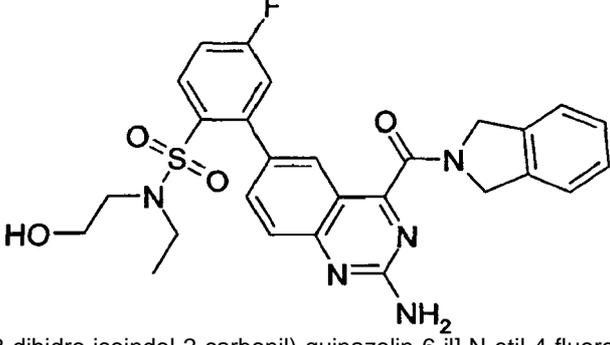
Compuesto n.º	Estructura y/o nombre
"A20"	 <p>N-(1-(2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonyl)-pirrolidin-3-il)-acetamida</p>
"A21"	<p>{2-amino-6-[2-(3-hidroxi-metil-pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>
"A22"	 <p>2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-(2-hidroxi-etil)-N-metilbenzamida</p>
"A23"	 <p>{2-amino-6-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>
"A24"	 <p>2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida</p>
"A25"	<p>2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida</p>
"A26"	<p>2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-azetidín-3-il-bencenosulfonamida</p>
"A27"	<p>{2-amino-6-[2-(imidazol-1-sulfonyl)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>
"A28"	<p>{2-amino-6-[2-(2-metil-imidazol-1-sulfonyl)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>
"A29"	<p>{2-amino-6-[2-(3-amino-azetidín-1-sulfonyl)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>
"A30"	<p>{2-amino-6-[2-(4-metil-imidazol-1-sulfonyl)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre
"A31"	 <p data-bbox="416 640 1390 689">{2-amino-6-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>
"A32"	<p data-bbox="416 689 1390 719">{2-amino-6-[2-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>
"A33"	<p data-bbox="416 719 1390 775">{2-amino-6-[2-(3-amino-pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>
"A34"	<p data-bbox="416 775 1390 804">{2-amino-6-[2-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>
"A35"	 <p data-bbox="387 1111 1422 1160">{2-amino-6-[2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>
"A36"	 <p data-bbox="411 1563 1398 1619">{2-amino-6-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>
"A37"	 <p data-bbox="387 1962 1422 2011">éster metílico del ácido 1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoil}-pirrolidin-2-carboxílico</p>

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre
"A38"	 <p>2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N,N-dimetil-benzamida</p>
"A39"	 <p>2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-N-metil-benzamida</p>
"A40"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N,N-dietil-benzamida
"A41"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-benzamida
"A42"	{2-amino-6-[2-(2-metil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A43"	{2-amino-6-[2-(3-amino-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A44"	ácido 1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoil}-pirrolidin-2-carboxílico
"A45"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N,N-dietil-bencenosulfonamida
"A46"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-ciclobutil-benzamida
"A47"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-terc-butil-benzamida
"A48"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-ciclopropil-benzamida
"A49"	{2-amino-6-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A50"	 <p>1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-benzoil}-pirrolidin-2-metilamida</p>
"A51"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-ciclobutil-bencenosulfonamida
"A52"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida
"A53"	{2-amino-6-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre
"A54"	 <p>{2-amino-6-[2-(azetidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>
"A55"	 <p>2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-etil-benzamida</p>
"A56"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-terc-butil-N-metil-benzamida
"A57"	 <p>{2-amino-6-[2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>
"A58"	 <p>1-[2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonil]-pirrolidin-2-metilamida</p>
"A59"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-terc-butil-N-metil-bencenosulfonamida

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre
"A60"	 <p data-bbox="406 638 1396 689">{2-amino-6-[2-(3,3-difluoro-azetidín-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>
"A61"	(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-bencenosulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico
"A62"	 <p data-bbox="399 1019 1404 1070">{2-amino-6-[2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>
"A63"	 <p data-bbox="399 1344 1404 1395">{2-amino-6-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona</p>
"A64"	{2-amino-6-[2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A65"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-ciclopropil-N-metil-bencenosulfonamida
"A66"	{2-amino-6-[2-((R)-2-metil-pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A67"	{2-amino-6-[2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A68"	 <p data-bbox="454 1926 1348 1989">2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-azetidín-3-il-N-metil-bencenosulfonamida</p>
"A69"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N,N-dietil-4,5-difluoro-benzamida

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre
"A70"	 <p>2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N,N-dietil-4-fluoro-benzamida</p>
"A71"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N,N-dietil-5-fluoro-benzamida
"A72"	{2-amino-6-[2-((S)-2-metil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A73"	 <p>2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-benzamida</p>
"A74"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-4,5-difluoro-benzamida
"A75"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-4,5-difluoro-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida
"A76"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-(2-dimetil-amino-etil)-N-etil-4,5-difluoro-benzamida
"A77"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-4,5-difluoro-N-metilbenzamida
"A78"	{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A79"	{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(2-metil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A80"	{2-amino-6-[2-(azetidina-1-carbonil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il)-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A81"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-terc-butil-4,5-difluoro-benzamida
"A82"	 <p>2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-4-fluoro-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida</p>
"A83"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-5-fluoro-benzamida
"A84"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-4,5-dimetoxi-benzamida
"A85"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-terc-butil-4,5-dimetoxi-benzamida
"A86"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4-cloro-N-etil-benzamida
"A87"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4-cloro-N,N-dietil-benzamida
"A88"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N,N-dietil-4,5-dimetoxi-benzamida
"A89"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-terc-butil-4-cloro-benzamida
"A90"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4-cloro-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida

Compuesto n.º	Estructura y/o nombre
"A91"	{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A92"	{2-amino-6-[2-(3,4-dimetil-piperazin-1-sulfonil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A93"	{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(4-hidroxi-piperidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A94"	{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(piperazin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A95"	{2-amino-6-[5-butoxi-4-fluoro-2-(piperazin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A96"	ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-bencenosulfónico
"A97"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-etil-4,5-difluoro-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida
"A98"	{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A99"	2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-N-terc-butil-4,5-difluoro-N-metil-bencenosulfonamida
"A100"	{2-amino-6-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-sulfonil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A101"	{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A102"	{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(3-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A103"	{2-amino-6-[4,5-difluoro-2-(3-trifluorometil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A104"	{2-amino-6-[2-(3,5-dimetil-piperazin-1-sulfonil)-4,5-difluoro-fenil]-quinazolin-4-il}-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona
"A105"	ácido 2-[2-amino-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-quinazolin-6-il]-4,5-difluoro-benzoico

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,

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,

15 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

20 (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.