

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 428**

51 Int. Cl.:

C07D 498/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2007 E 07787471 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 2044084**

54 Título: **Derivados de quinazolina como MTKI**

30 Prioridad:

13.07.2006 EP 06117185

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

10.05.2016

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**PAPANIKOS, ALEXANDRA;
FREYNE, EDDY JEAN EDGARD;
TEN HOLTE, PETER;
WILLEMS, MARC;
EMBRECHTS, WERNER CONSTANT JOHAN;
MEVELLEC, LAURENCE ANNE y
STORCK, PIERRE HENRI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 569 428 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 quinazolina como MTKI

La invención se refiere a ciertos derivados de quinazolina nuevos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen actividad antitumoral. La invención también se refiere a procedimientos para la fabricación de dichos derivados de quinazolina, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en la fabricación de medicamentos para prevención o tratamiento de enfermedades por proliferación celular tales como aterosclerosis, reestenosis y cáncer.

En los últimos años, se ha descubierto que una célula puede llegar a ser cancerosa en virtud de la transformación de una porción de su ADN en un oncogén, es decir, un gen que, en la activación, conduce a la formación de células de tumores malignos (Bradshaw, *Mutagenesis*, 1.986, 1, 91). Varios de dichos oncogenes dan lugar a la producción de péptidos que son receptores para factores de crecimiento. La activación del complejo de receptor del factor de crecimiento conduce con posterioridad a un incremento en la proliferación celular. Se sabe, por ejemplo, que diversos oncogenes codifican las enzimas tirosina cinasa y que ciertos receptores de factor de crecimiento son también enzimas tirosina cinasa (Yarden et al., *Ann. Rev. Biochem.*, 1.988 57, 443; Larsen et al., *Ann. Reports en Med. Chem.*, 1.989, Cap. 13). El primer grupo de tirosina cinasas que se tiene que identificar surgió de tales oncogenes víricos, por ejemplo tirosina cinasa pp60v-Src (de otro modo conocida como v-Src), y las correspondientes tirosina cinasas en células normales, por ejemplo tirosina cinasa pp60c-Src (de otro modo conocida como c-Src).

Las tirosina cinasas receptoras desempeñan una función importante en la transmisión de señales bioquímicas que inician la replicación celular. Estas son enzimas grandes que abarcan la membrana celular y poseen un dominio de unión extracelular para factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés) y una porción intracelular que actúa como una cinasa para fosforilar aminoácidos de tirosina en proteínas y, por lo tanto, para influir en la proliferación celular. Se conocen diversas clases de tirosina cinasas receptoras (Wilks, *Advances in Cancer Research*, 1.993, 60, 43-73) basadas en familias de factores de crecimiento que se unen a diferentes tirosina cinasas receptoras. La clasificación incluye tirosina cinasas receptoras de Clase I que comprenden la familia EGF de tirosina cinasas receptoras tales como el EGFR (o Her1 o erbB1), HER2 (o ErbB2), HER3 (o ErbB3) y HER4 (o ErbB4). Dentro de estos receptores de Clase I, HER3 no presenta actividad de tirosina cinasa pero retiene la función de unión de ligando y es competente para la transducción de señales. La clasificación incluye además tirosina cinasas receptoras de Clase II que comprenden la familia de la insulina de tirosina cinasas receptoras tales como los receptores de insulina y de IGFI y el receptor relacionado con la insulina (IRR, por sus siglas en inglés) y tirosina cinasas receptoras de Clase III que comprenden la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés) de tirosina cinasas receptoras tales como los receptores PDGF α , PDGF β y de factor estimulador de colonias 1 (CSF1).

También se sabe que ciertas tirosina cinasas pertenecen a la clase de tirosina cinasas no receptoras que están situadas intracelularmente y están implicadas en la transmisión de señales bioquímicas tales como las que influyen en la motilidad, diseminación e invasión de las células tumorales y posterior crecimiento de tumores metastásicos (Ulrich et al., *Cell*, 1.990, 61, 203-212, Bolen et al., *FASEB J.*, 1.992, 6, 3.403-3.409, Brickell et al., *Critical Reviews in Oncogenesis*, 1.992, 3, 401-406, Bohlen et al., *Oncogene*, 1.993, 8 2,025-2.031, Courtneidge et al., *Semin. Cancer Biol.*, 1.994, 5, 239-246, Lauffenburger et al., *Cell*, 1.996, 84, 359-369, Hanks et al., *BioEssays*, 1.996, 19, 137-145, Parsons et al., *Current Opinion in Cell Biology*, 1.997, 9, 187-192, Brown et al., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1.996, 1.287, 121-149 y Schlaepfer et al., *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 1.999, 71, 435-478). Se conocen varias clases de tirosina cinasas no receptoras incluyendo la familia Src tales como las tirosina cinasas Src, Lyn, Fyn y Yes, la familia Abl tal como Abl y Arg y la familia Jak tal como Jak 1 y Tyk 2.

Se sabe que la familia Src de tirosina cinasas no receptoras está altamente regulada en células normales y en ausencia de estímulos extracelulares se mantiene en una conformación inactiva. Sin embargo, algunos miembros de la familia Src, por ejemplo tirosina cinasa c-Src, son activados significativamente con frecuencia (cuando se compara con niveles celulares normales) en tumores cancerígenos humanos comunes tales como cáncer gastrointestinal, cáncer de colon, rectal, de estómago (Cartwright et al., *Proc. Natl. Acad. Sci; USA*, 1.990, 87, 558-562 y Mao et al., *Oncogene*, 1.997, 15, 3.083-3.090) y cáncer de mama (Muthuswamy et al., *Oncogenes*, 1.995, 11, 1.801-1.810). La familia Src de tirosina cinasas no receptoras también se ha identificado en otros tumores malignos humanos comunes tales como tumores malignos de pulmón no microcíticos (NSCLCS, por sus siglas en inglés) incluyendo adenocarcinomas y carcinoma escamoso del pulmón (Mazurenko et al., *European Journal of Cancer*, 1.992, 28, 372-7), cáncer de vejiga (Fanning et al., *Cancer Research*, 1.992, 52, 1.457-62), cáncer de esófago (Jankowski et al., *Gut*, 1.992, 33, 1.033- 8), cáncer de próstata, cáncer de ovario (Wiener et al., *Clin. Cancer Research*, 1.999, A, 2.164-70) y cáncer de páncreas (Lutz et al., *Biochem. and Biophys. Res. Comm.*, 1.998, 243, 503-8). Como se ensayan más tejidos tumorales humanos para la familia Src de tirosina cinasas no receptoras, se espera que se establezca su prevalencia extendida.

Se sabe además que la función predominante de las tirosina cinasas no receptoras de c-Src es regular el conjunto de complejos de adhesión focal por interacción con una serie de proteínas citoplásmicas incluyendo, por ejemplo, cinasa de adhesión focal y paxilina. Además, c-Src se acopla a rutas de señalización que regulan el citoesqueleto de

actina que facilita la motilidad celular. Asimismo, tirosina cinasas no receptoras de c-Src, c-Yes y c-Fyn desempeñan importantes funciones en la señalización mediada por integrina y en la ruptura de uniones célula-célula dependientes de cadherina (Owens et al., *Molecular Biology of the Cell*, 2.000, LI, 51-64 y Klinghoffer et al., *EMBO Journal*, 1.999, 18, 2.459-2.471). La motilidad celular es requerida necesariamente para que progrese un tumor localizado por las fases de diseminación en el torrente circulatorio, invasión de otros tejidos e iniciación de crecimiento de tumores metastásicos. Por ejemplo, el progreso del tumor de colon de enfermedad metastásica invasiva, localizada a diseminada, se ha correlacionado con actividad de tirosina cinasa no receptora de c-Src (Brunton et al., *Oncogene*, 1.997, 14, 283-293, Fincham et al., *EMBO J*, 1.998, 17, 81-92 y Verbeek et al., *Exp. Cell Research*, 1.999, 248, 531-537).

De acuerdo con esto, se ha reconocido que un inhibidor de tales tirosina cinasas no receptoras debería ser de valor como un inhibidor selectivo de la motilidad de células tumorales y como un inhibidor selectivo de la diseminación e invasión de células cancerígenas de mamífero que conducen a la inhibición de crecimiento de tumores metastásicos. En particular, un inhibidor de tales tirosina cinasas no receptoras debería tener valor como agente anti-invasivo para uso en la contención y/o tratamiento de enfermedad de tumores sólidos. Se proporciona soporte para esta vista por el desarrollo de Herceptin® (Trastuzumab) y Gleevec™ (mesilato de imatinib), los primeros ejemplos de fármacos oncogénicos basados en objetivos. Herceptin® (Trastuzumab) es fijado como objetivo contra Her2/neu, una tirosina cinasa receptora que se ha encontrado que se multiplica hasta 100 veces en aproximadamente 30% de los pacientes con cáncer de mama invasivo. En ensayos clínicos, Herceptin® (Trastuzumab) demostró presentar actividad anti-tumoral contra cáncer de mama (Revisión por L. K. Shawer et al., "Smart Drugs: Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy", 2.002, *Cancer Cell Vol.* 1, 117) y de acuerdo con esto se proporcionó la evidencia de principio para tratamiento fijando como objetivo las tirosina cinasas receptoras. El segundo ejemplo, Gleevec™ (mesilato de imatinib), desarrollado contra la tirosina cinasa abelson (Bcr-Abl), una tirosina cinasa citoplasmática constitutivamente activa presente en virtualmente todos los pacientes con leucemia mielógena crónica (CML, por sus siglas en inglés) y 15% a 30% de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda. En ensayos clínicos, Gleevec™ (mesilato de imatinib) mostró una eficacia espectacular con mínimos efectos secundarios que condujeron a una aprobación en 3 meses de presentación. La velocidad de paso de este agente por los ensayos clínicos y la revisión reglamentaria se ha convertido en un estudio de caso en el desarrollo rápido de fármacos (Drucker B. J. y Lydon N., "Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukaemia.", 2.000, *J. Clin. Invest.*, 105, 3).

Ahora se ha encontrado que sorprendentemente, ciertos derivados de quinazolina poseen potente actividad anti-tumoral. Sin desear que implique que los compuestos descritos en la presente invención poseen actividad farmacológica sólo en virtud de un efecto sobre un único proceso biológico, se cree que los compuestos proporcionan un efecto anti-tumoral mediante la inhibición de una o más de las proteínas cinasa específicas de tirosina receptoras y no receptoras que están implicadas en las etapas de transducción de señales que conducen a la invasividad y aptitud migratoria de las células tumorales metastásicas. En particular, se cree que los compuestos de la presente invención proporcionan un efecto anti-tumoral mediante la inhibición de la familia Src de tirosina cinasas no receptoras, por ejemplo mediante la inhibición de una o más de c-Src, c-Yes y c-Fyn.

También se sabe que la enzima tirosina cinasa no receptora de c-Src está implicada en el control de resorción ósea provocada por osteoclastos (Soriano et al., *Cell* 1.991, 64, 693-702; Boyce et al., *J. Clin. Invest.*, 1.992, 90, 1.622-1.627 Yoneda et al., *J. Clin. Invest.*, 1.993, 91, 2.791- 2.795 y Missbach et al., *Bone*, 1.999, 24, 43.749). Un inhibidor de tirosina cinasa no receptora de c-Src tiene valor, por lo tanto, en la prevención y el tratamiento de enfermedades óseas tales como osteoporosis, enfermedad de Paget, enfermedad metastásica en los huesos e hipercalcemia inducida por tumores.

Se ha demostrado que la fosforilación mediada por cinasa Fyn de la subunidad NR2B de receptor de NMDA es esencial para el mantenimiento de dolor neuropático (Abe et al., *Eur J Neurosci*, 2.005, 22, 1.445-1.454). Un inhibidor de cinasa Fyn tiene valor, por lo tanto, en el tratamiento de dolor neuropático.

Los compuestos de la presente invención, son útiles también en la inhibición de la proliferación celular no controlada que surge de varias enfermedades no malignas tales como enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoide y enfermedad del intestino inflamado), fibrosis (por ejemplo, cirrosis hepática y fibrosis pulmonar), glomerulonefritis, esclerosis múltiple, soriasis, reacciones de hipersensibilidad de la piel, enfermedades vasculares (por ejemplo, aterosclerosis y reestenosis), asma alérgica, diabetes dependiente de insulina, retinopatía diabética y nefropatía diabética.

En general, los compuestos de la presente invención poseen una potente actividad inhibidora contra la familia Src de tirosina cinasas no receptoras, por ejemplo mediante la inhibición de c-Src y/o c-Yes, mientras que poseen actividad inhibidora menos potente contra otras enzimas tirosina cinasa tales como las tirosina cinasas receptoras, por ejemplo tirosina cinasa receptora de EGF y/o tirosina cinasa receptora de VEGF. Además, ciertos compuestos de la presente invención poseen sustancialmente mejor potencia contra la familia Src de tirosina cinasas no receptoras, por ejemplo c-Src y/o c-Yes, que contra tirosina cinasa receptora de VEGF. Dichos compuestos poseen suficiente potencia contra la familia Src de tirosina cinasas no receptoras, por ejemplo c-Src y/o c-Yes, que se pueden usar en una cantidad suficiente para inhibir, por ejemplo, c-Src y/o c-Yes al tiempo que demuestran poca actividad contra tirosina cinasa receptora de VEGF.

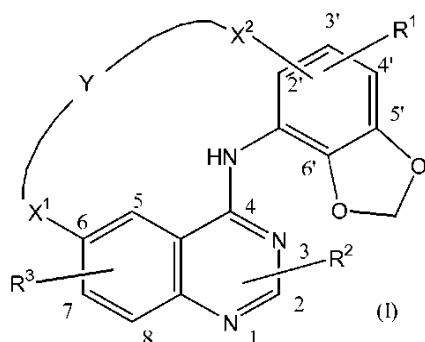
Se describe en la patente de EE.UU. 2005/0009867 que ciertos derivados de 4-(2,3-metilendioxi-anilino)-3-cianoquinolina son útiles para la inhibición de proliferación celular dependiente de Src. No hay descripción en la presente memoria de ningún derivado de 4-(2,3-metilendioxi-anilino)-3-quinazolina macrociclado.

5 Se describe en la patente de EE.UU. 2005/0250797 que ciertas quinazolinas que contienen 7-alquini-1,3-benzodioxol-4-ilo o quinazolinas que contienen 7-alqueni-1,3-benzodioxol-4-ilo son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer. No hay descripción en la presente memoria de ningún derivado de 4-(2,3-metilendioxi-anilino)-3-quinazolina macrociclado.

De acuerdo con esto es un objeto de la presente invención, proporcionar más inhibidores de tirosina cinasa útiles en la fabricación de medicamentos en el tratamiento de trastornos relacionados con proliferación celular.

10 Es un objeto más de la presente invención proporcionar inhibidores de cinasa Fyn útiles en la fabricación de medicamentos en el tratamiento de dolor neuropático.

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



15 las formas de N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en los que:

Y representa -alquil C₃₋₉-, -alquil C₁₋₅-O-alquil C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR⁶-alquil C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquil C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-NR⁷-CO-, -NR⁷-CO- alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₃-NR⁷-CO-Het¹-, -alquil C₁₋₆-NR⁸-Het²-, alquil C₁₋₆-CO- alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-CO-NR⁷- o -CO-NR⁷- alquil C₁₋₆-; en particular Y representa - alquil C₃₋₉-, -alquil C₁₋₅-O-alquil C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR⁶-alquil C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquil C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -NH-CO-alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het¹-, -alquil C₁₋₆-NR⁸-Het²-, -alquil C₁₋₆-CO-alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-CO-NH- o -CO-NH-alquil C₁₋₆-;

X¹ representa -O-, -O-alquil C₁₋₂- o -NR⁴-alquil C₁₋₂-;

X² representa un enlace directo, - alquil C₁₋₂-, -O-, -O-alquil C₁₋₂- o -NR⁵- alquil C₁₋₂-;

R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, alquilo C₁₋₄, Het³, Ar¹, Het³-O- o Ar¹-O-;

25 R² representa hidrógeno, ciano, halo, alqueni-2,6, alquini-2,6, cicloalquilo C₃₋₇ o alquilo C₁₋₆ en los que dicho alqueni-2,6, alquini-2,6, cicloalquilo C₃₋₇ o alquilo C₁₋₆ se sustituyen opcionalmente con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi o halo; en particular R² representa hidrógeno, ciano, halo o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi o halo;

30 R³ representa hidroxi; alquiloxi C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de Het⁴, hidroxi, alquiloxi C₁₋₄-, halo, NR⁹R¹⁰, alquil C₁₋₄-O-C(=O)-O-, Ar², NR¹¹R¹²-carbonilo, Het⁵-carbonilo y oxirani-2,4;

35 R⁴ representa hidrógeno, Ar³-S(=O)₂-, Ar³-S(=O)-, alquilo C₁₋₄, alqueni-2,4, cicloalquilo C₃₋₇, alquini-2,4, alquil C₁₋₄-carbonilo o alquiloxi C₁₋₄-carbonil- en los que dicho alquilo C₁₋₄, alqueni-2,4, cicloalquilo C₃₋₇, alquini-2,4, alquil C₁₋₄-carbonilo o alquiloxi C₁₋₄-carbonil- es opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄-, Het⁶ o fenilo; en particular R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄-carbonil- en los que dicho alquiloxi C₁₋₄-carbonil- está opcionalmente sustituido con fenilo;

40 R⁵ representa hidrógeno, Ar³-S(=O)₂-, Ar³-S(=O)-, alquilo C₁₋₄, alqueni-2,4, cicloalquilo C₃₋₇, alquini-2,4, alquil C₁₋₄-carbonilo o alquiloxi C₁₋₄-carbonil- en los que dicho alquilo C₁₋₄, alqueni-2,4, cicloalquilo C₃₋₇, alquini-2,4, alquil C₁₋₄-carbonilo o alquiloxi C₁₋₄-carbonil- está opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄-, Het⁶ o fenilo; en particular R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonil-, Ar³-S(=O)₂- o Het⁶-alquil C₁₋₄-carbonilo en los que dicho alquiloxi C₁₋₄-carbonil- está opcionalmente sustituido con fenilo;

- 5 R^6 representa hidrógeno, $Ar^4-S(=O)_2$ -, $Ar^4-S(=O)$ -, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquino C_{2-4} , alquil C_{1-4} -carbonilo o alquilo C_{1-4} -carbonil- en los que dicho alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquino C_{2-4} , alquil C_{1-4} -carbonilo o alquilo C_{1-4} -carbonil- está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} -, Het^7 o fenilo; en particular R^6 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -carbonil-, $Ar^4-S(=O)_2$ - o Het^7 -alquil C_{1-4} -carbonilo en los que dicho alquilo C_{1-4} -carbonil- está opcionalmente sustituido con fenilo;
- R^7 representa hidrógeno, $Ar^4-S(=O)_2$ -, $Ar^4-S(=O)$ -, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquino C_{2-4} , alquil C_{1-4} -carbonilo o alquilo C_{1-4} -carbonil- en los que dicho alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquino C_{2-4} , alquil C_{1-4} -carbonilo o alquilo C_{1-4} -carbonil- está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} -, Het^8 o fenilo; en particular R^7 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , Het^8 -alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-4} -oxialquilo C_{1-4} ;
- 10 R^8 representa hidrógeno, $Ar^5-S(=O)_2$ -, $Ar^5-S(=O)$ -, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquino C_{2-4} , alquil C_{1-4} -carbonilo o alquilo C_{1-4} -carbonil- en los que dicho alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquino C_{2-4} , alquil C_{1-4} -carbonilo o alquilo C_{1-4} -carbonil- está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} -, Het^8 o fenilo; en particular R^8 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $Ar^5-S(=O)_2$ -, $Ar^5-S(=O)$ -, alquilo C_{1-4} -carbonilo o Het^8 -alquilo C_{1-4} -carbonilo;
- 15 R^9 y R^{10} representan cada uno independientemente: hidrógeno; Het^9 ; $Het^{11}-S(=O)_2$; $Het^{11}-S(=O)$ -; alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquilo C_{1-4} -, alquil $C_{1-4}-S(=O)_2$, halo, Het^{10} , alquil $C_{1-4}-C(=O)-NR^{13}$ -, alquil $C_{1-4}-S(=O)_2-NR^{14}$ -, alquil $C_{1-4}-S(=O)-NR^{14}$ -, amino- $C(=O)-NR^{15}$, mono- o di(alquil C_{1-4})amino- $C(=O)-NR^{16}$ -, aminocarbonilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, mono- o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, Het^{12} -oxicarbonilo, alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} -, Het^{13} -carbonilo; alquil $C_{1-4}-S(=O)$ -alquil $C_{1-4}-NR^{17}-C(=O)$ - o alquil $C_{1-4}-S(=O)_2$ -alquil $C_{1-4}-NR^{17}-C(=O)$ -;
- 20 R^{11} y R^{12} representan cada uno independientemente: hidrógeno; alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquilo C_{1-4} -, alquil $C_{1-4}-S(=O)$ - o alquil $C_{1-4}-S(=O)_2$ -;
- R^{13} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R^{14} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- 25 R^{15} , R^{16} y R^{17} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R^{18} y R^{19} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquilo C_{1-4} -, alquil $C_{1-4}-S(=O)$ - o alquil $C_{1-4}-S(=O)_2$ -;
- 30 Het^1 representa pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo o piperidinilo en los que dicho Het^1 está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquilo C_{1-4} -, alquilo C_{1-4} -carbonilo o alquilo C_{1-4} -carbonilo;
- Het^2 representa pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo o piperidinilo en los que dicho Het^2 está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquilo C_{1-4} -, alquilo C_{1-4} -carbonilo o alquilo C_{1-4} -carbonilo;
- 35 Het^3 representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en los que dicho Het^3 está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquilo C_{1-4} -, alquilo C_{1-4} -sulfonilo o alquil C_{1-4} -sulfonilo;
- 40 Het^4 representa morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinilo, furanilo, tiomorfolinilo, imidazolilo o pirazolidinilo en los que dicho Het^4 está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo; alquilo C_{1-4} -, amino; mono- o di(alquil C_{1-4})amino; alquil $C_{1-4}-S(=O)_2$ -; alquil $C_{1-4}-S(=O)$ -; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquil $C_{1-4}-C(=O)-NH$ -, alquil $C_{1-4}-S(=O)_2$ -, alquil $C_{1-4}-S(=O)$ -, amino, mono- o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, $NR^{18}R^{19}$ -, aminocarbonilo, alquilo C_{1-4} y mono- o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquil $C_{1-4}-C(=O)$ - opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquilo C_{1-4} -, alquil C_{1-4} -sulfoxi y alquil C_{1-4} -sulfonilo o con alquilo C_{1-4} -carbonilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquilo C_{1-4} -, alquil C_{1-4} -sulfoxi y alquil C_{1-4} -sulfonilo;
- 45 Het^5 representa morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinilo o tiomorfolinilo en los que dicho Het^5 está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: alquilo C_{1-4} -, hidroxilo; amino; mono- o di(alquil C_{1-4})amino; alquil $C_{1-4}-S(=O)_2$ -, alquil $C_{1-4}-S(=O)$ - y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquil $C_{1-4}-C(=O)-NH$ -, alquil $C_{1-4}-S(=O)_2$ - y alquil $C_{1-4}-S(=O)$ -;
- 50 Het^6 , Het^7 y Het^8 representan cada uno independientemente: morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en los que dicho Het^6 , Het^7 y Het^8 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de:

hidroxi, halo y alquiloxi C₁₋₄;

Het⁹ y Het¹⁰ representan cada uno independientemente: morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinilo o tiomorfolinilo en los que dicho Het⁹ y Het¹⁰ se sustituyen opcionalmente con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁₋₄; hidroxi; amino; mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino; alquilo C₁₋₄-S(=O)₂ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxi, alquilo C₁₋₄-C(=O)-NH-, alquilo C₁₋₄-S(=O)₂- y alquilo C₁₋₄-S(=O);

Het¹¹, Het¹² y Het¹³ representan cada uno independientemente morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en los que dicho Het¹¹, Het¹² y Het¹³ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: hidroxi, amino, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxi, halo y alquilo C₁₋₄;

Ar¹ y Ar² representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con nitro, ciano, hidroxi, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-o amino;

Ar³, Ar⁴ y Ar⁵ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con nitro, ciano, hidroxi, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-o amino.

Como se usa en las definiciones anteriores y de ahora en adelante,

- alquilo C₁₋₂ define metilo o etilo;

- alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetiletilo y similares;

- alquilo C₁₋₅ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 5 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetiletilo y similares;

- alquilo C₁₋₆ significa que incluye alquilo C₁₋₅ y los homólogos superiores del mismo con 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, hexilo, 1,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo y similares;

- alquilo C₁₋₇ significa que incluye alquilo C₁₋₆ y los homólogos superiores del mismo con 7 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 1,2,3-dimetilbutilo, 1,2-metilpentilo y similares;

- alquilo C₃₋₉ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 3 a 9 átomos de carbono tales como propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares;

- alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados, lineales o ramificados, tales como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, 1-metiletiloxi, 2-metilpropiloxi y similares;

- alquilo C₁₋₆ significa que incluye alquilo C₁₋₄ y los homólogos superiores tales como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, 1-metiletiloxi, 2-metilpropiloxi y similares;

Como se usó en la presente memoria anteriormente, el término (=O) forma un resto carbonilo cuando se une a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando se une a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos se unen a un átomo de azufre.

El término halo es genérico a flúor, cloro, bromo y yodo. Como se usa en lo anterior y de ahora en adelante, polihaloalquilo C₁₋₆ como un grupo o parte de un grupo se define como mono- o polihaloalquilo C₁₋₆ sustituido, por ejemplo, metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo y similares. En el caso de que se una más de un átomo de halógeno a un grupo alquilo, dentro de la definición de polihaloalquilo C₁₋₄ o polihaloalquilo C₁₋₆, pueden ser iguales o diferentes.

Los heterociclos como se menciona en las definiciones anteriores y de ahora en adelante, significa que incluyen todas las formas isómeras posibles de los mismos, por ejemplo, pirrolilo también incluye 2H-pirrolilo; triazolilo incluye 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo; oxadiazolilo incluye 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo; tiadiazolilo, incluye 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo; piranilo incluye 2H-piranilo y 4H-piranilo.

Además, los heterociclos como se menciona en las definiciones anteriores y de ahora en adelante pueden estar unidos al resto de la molécula de fórmula (I) a través de cualquier carbono o heteroátomo del anillo como sea apropiado. Así, por ejemplo, cuando el heterociclo es imidazolilo, puede ser un 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 3-imidazolilo, 4-imidazolilo y 5-imidazolilo; cuando es tiazolilo, puede ser 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo; cuando es triazolilo, puede ser 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; cuando es benzotiazolilo, puede ser 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo y 7-benzotiazolilo.

- Las sales de adición farmacéuticamente aceptables como se mencionó anteriormente, tienen por objeto comprender las formas de sal de adición de ácido, no tóxicas, terapéuticamente activas, que los compuestos de fórmula (I) pueden formar. Lo último, se puede obtener convenientemente por tratamiento de la forma alcalina con dicho ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrácidos, por ej., ácido clorhídrico o bromhídrico; ácidos sulfúrico; nítrico; fosfórico y similares o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir, ácido butano-dioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, cicláamico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares.
- Las sales de adición farmacéuticamente aceptables como se mencionó anteriormente, tienen por objeto comprender las formas de sal de adición de base, no tóxicas, terapéuticamente activas, que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Ejemplos de tales formas de sal de adición de base son, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, calcio, y también las sales con aminas farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, amoniaco, alquilaminas, benzatina, trometamina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, aminoácidos, por ej., arginina, lisina.
- Dicho a la inversa, las formas de sal se pueden convertir por tratamiento con una base o ácido apropiado en la forma de ácido o base libre.
- El término sal de adición como se usó anteriormente también, comprende los solvatos que pueden formar los compuestos de fórmula (I) así como las sales de los mismos. Dichos solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.
- El término formas estereoquímicamente isómeras como se usó anteriormente, define las posibles formas isómeras así como conformacionales diferentes que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). A menos que se mencione o indique de otro modo, la denominación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente y conformacionalmente isómeras, posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros, enantiómeros y/o confórmeros de la estructura molecular básica. Todas las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I), tanto en forma pura como en mezcla entre sí, están destinadas a estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.
- Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en sus formas tautómeras. Dichas formas, aunque no se indique explícitamente en la fórmula anterior, están destinadas a estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.
- Las formas N-óxido de los compuestos de fórmula (I) tienen por objeto comprender los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno son oxidados al denominado N-óxido.
- Los nombres químicos de los compuestos macrocíclicos de la presente invención se generaron de acuerdo con las reglas de nomenclatura de acuerdo con el Servicio Chemical Abstracts (CAS, por sus siglas en inglés). En el caso de las formas tautómeras, se generó el nombre de la forma tautómera representada de la estructura. Sin embargo, debería estar claro para la presente invención que la otra forma tautómera no representada también está incluida dentro del alcance de la presente invención.
- Un primer grupo de compuestos de acuerdo con la presente invención, consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) en los que se aplica una o más de las siguientes restricciones:
- Y representa: -alquil C₃₋₉-, -alquil C_{1,5}-NR⁶-alquil C₁₋₅-, -alquil C_{1,5}-NR⁷-CO-alquil C₁₋₅-, -alquil C_{1,6}-NH-CO-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het¹-, -alquil C_{1,6}-NR⁸-Het²;
- X¹ representa -O- u -O-alquil C₁₋₂-; en particular X¹ representa -O-;
- X² representa un enlace directo, - alquil C₁₋₂- o -NR⁵-alquil C₁₋₂-;
- R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, Het³, Het³-O- o Ar¹-O-; en particular R¹ representa hidrógeno, ciano, halo o Het³-O-;
- R² representa hidrógeno;
- R³ representa hidroxilo; alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄- sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de Het⁴, hidroxilo, alquilo C₁₋₄-, halo, NR⁹R¹⁰, alquil C₁₋₄-O-C(=O)-O- y oxiranilo;
- R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-carbonil-, Ar³-S(=O)- o Ar³-S(=O)₂- en los que dicho alquilo C₁₋₄-carbonil- está opcionalmente sustituido con fenilo;
- R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄-carbonil- en los que dicho alquilo C₁₋₄-carbonil- está opcionalmente sustituido con fenilo;
- R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Ar⁵-S(=O)-, Ar⁵-S(=O)₂- o alquiloxi C₁₋₄-carbonilo; en particular R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Ar⁵-S(=O)₂-;

5 R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-S(=O), alquil C₁₋₄-S(=O)₂, halo o alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄-; en particular R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-S(=O)₂;

10 Het¹ representa pirrolidinilo o piperidinilo en los que dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo o alquilo C₁₋₄; en particular Het¹ representa pirrolidinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo C₁₋₄;

Het² representa pirrolidinilo o piperidinilo en los que dicho Het² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o alquilo C₁₋₄; en particular Het² representa pirrolidinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo C₁₋₄;

15 Het³ representa morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo en los que dicho Het³ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o alquilo C₁₋₄; en particular Het³ representa piperidinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo C₁₋₄;

20 Het⁴ representa morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo o piperazinilo en los que dicho Het⁴ está opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo; alquilo C₁₋₄; amino; alquil C₁₋₄-S(=O)-; alquil C₁₋₄-S(=O)₂-; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo y alquil C₁₋₄-C(=O)-NH- o con alquil C₁₋₄-C(=O)- opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-sulfonilo; en particular Het⁴ representa morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo o piperazinilo en los que dicho Het⁴ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo; alquilo C₁₋₄; amino; alquil C₁₋₄-S(=O)-; alquil C₁₋₄-S(=O)₂-; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo y alquil C₁₋₄-C(=O)-NH- o con alquil C₁₋₄-C(=O)- opcionalmente sustituido con alquil C₁₋₄-sulfonilo;

Ar³ y Ar⁵ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con nitro, ciano, hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄-; en particular Ar³ y Ar⁵ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con nitro.

30 Otro grupo de los compuestos según la presente invención, consiste en aquéllos compuestos de fórmula (I) en los que se aplica la siguiente restricción;

R³ representa hidroxilo; alquiloxi C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄- sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de: Het⁴, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄-, halo, NR⁹R¹⁰, alquil C₁₋₄-O-C(=O)-O-, Ar², NR¹¹R¹²-carbonilo y Het⁵-carbonilo;

35 Otro grupo de los compuestos según la presente invención, consiste en aquéllos compuestos del primer grupo en los que se aplica la siguiente restricción;

R³ representa hidroxilo; alquiloxi C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄- sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de Het⁴, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄-, halo, NR⁹R¹⁰ y alquil C₁₋₄-O-C(=O)-O-;

40 Otro grupo de compuestos según la presente invención, consiste en aquéllos compuestos de fórmula (I) en los que se aplica una o más de las siguientes restricciones;

Y representa - alquil C₃₋₉-, - alquil C₁₋₅-NR⁶-alquil C₁₋₅- o -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO- alquil C₁₋₅-;

X¹ representa -O-;

X² representa NR⁵-alquil C₁₋₂-;

R¹ representa hidrógeno, halo o Het³-O-;

45 R² representa hidrógeno;

R³ representa hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄- o alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de Het⁴, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄ y NR⁹R¹⁰;

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en particular R⁵ representa hidrógeno o metilo;

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en particular R⁶ representa hidrógeno o metilo;

R⁷ representa hidrógeno;

R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente: hidrógeno; alquil C₁₋₄-S(=O)-alquil C₁₋₄-C(=O)-; alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquil C₁₋₄-C(=O)-; alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo;

5 Het³ representa piridinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; en particular Het³ representa piridinilo opcionalmente sustituido con metilo;

Het⁴ representa morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo en los que dicho Het⁴ está opcionalmente sustituido con hidroxilo-alquilo C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquil C₁₋₄;

Un grupo interesante más de compuestos consiste en aquéllos compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en:

1-piperidinoetanol, alfa-[[[(8,9,10,11,12,13,14,20-octahidro-13-metil-4,6-eteno[1.3]dioxolo[4.5-c]pirimido[4.5-b])[6.1.12]benzoxadiazaclopentadecin-21-il)oxi]metil]-, (alfa S)-
4,6-eteno[1.3]dioxolo[4.5-c]pirimido[4.5-b][6.1.12]benzoxadiazaclopentadecin, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 20-octahidro-21 -(2-metoxietoxi)-13-metil-
etanol, 2-[metil[3-[(8,9,10,11,12,13,14,20-octahidro-13-metil-4,6-eteno[1.3]dioxolo[4.5-c]pirimido[4.5-b])[6.1.12]benzoxadiazaclopentadecin-21-il)oxi]propil]amino]-
propanamida, 3-(metilsulfonyl)-N-[3-[(8,9,10,11,12,13,14,20-octahidro-13-metil-4,6-eteno[1.3]dioxolo[4.5-c]pirimido[4.5-b])[6.1.12]benzoxadiazaclopentadecin-21-il)oxi]propil]-
5,7-eteno-1H-[1.3]dioxolo[4.5-r]pirimido[4.5b][6.1.10.13] benzoxatriazaclohexadecin,9,10,11,12,13,14,15,16-octahidro-15-metil-22-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi] -
5,7-eteno-1H-[1.3]dioxolo[4.5-r]pirimido[4.5-b][6.1.10.13]benzoxatriazaclohexadecin, 9,10,11,12,13,14,15,16-octahidro-22-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-15-metil-
etanol, 2-[metil[3-[(9,10,11,12,13,14,15,16-octahidro-15-metil-5,7-eteno-1H-[1.3]dioxolo[4.5-r]pirimido[4.5-b])[6.1.10.13]benzoxatriazaclohexadecin-22-il)oxi]propil]amino] -
5,7-eteno-13H-[1.3]dioxolo[4.5-r]pirimido[4.5b][6.1.10.13]benzoxatriazaclohexadecin-13-ona, 1,9,10,11,12,14,15,16-octahidro-14,15-dimetil-22-[3-(4-morfolinil)propoxi]-, (14S)-
4,6-eteno[1.3]dioxolo[4.5-c]pirimido[4.5-b][6.1.12]benzoxadiazaclopentadecin, 8,9,10,11,12,13,14,20-octahidro-21-metoxi-16-[(6-metil-3-piridinil)oxi]-
5,7-eteno-13H-[1.3]dioxolo[4.5-r]pirimido[4.5-b][6.1.10.13]benzoxatriazaclohexadecin-13-ona, 1,9,10,11,12,14,15,16-octahidro-22-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-14,15-dimetil-, (14S)-
4,6-eteno[1.3]dioxolo[4.5-c]pirimido[4.5-b][6.1.12]benzoxadiazaclopentadecin, 16-bromo-8,9,10,11,12,13,14,20-octahidro-21 -metoxi-
5,7-eteno-1H-[1.3]dioxolo[4.5-r]pirimido[4.5-b][6.1.10.13]benzoxatriazaclohexadecin, 9,10,11,12,13,14,15,16-octahidro-22-metoxi-12,15-dimetil-
5,7-eteno-13H-[1.3]dioxolo[4.5-r]pirimido[4.5-b][6.1.10.13]benzoxatriazaclohexadecin-13-ona, 1,9,10,11,12,14,15,16-octahidro-22-metoxi-14,15-dimetil-, (14S)-
5,7-eteno-1H-[1.3]dioxolo[4.5-r]pirimido[4.5-b][6.1.10.13]benzoxatriazaclohexadecin-22-ol, 9,10,11,12,13,14,15,16-octahidro-15-metil-
4,6-eteno[1.3]dioxolo[4.5-c]pirimido[4.5-b][6.1.12]benzoxadiazaclopentadecin, 8,9,10,11,12,13,14,20-octahidro-13-metil-21-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-

1-piperazinoetanol, 4-[3-[(8,9,10,11,12,13,14,20-octahidro-13-metil-4,6-eteno[1.3]dioxolo[4.5-c]pirimido[4.5-b][6.1.12]benzoxadiazaciclohexadecin-21-il)oxi]propil] -
5,7-eteno-1H-[1.3]dioxolo[4.5-r]pirimido[4.5-b][6.1.10.13]benzoxatriazaciclohexadecin, 9,10,11,12,13,14,15,16-octahidro-15-metil-22-[3-[4-(metilsulfonil)-1-piperidinil]propoxi] -

Otro grupo especial de compuestos es:

- aquéllos compuestos de fórmula (I) en los que: -X¹- representa -O-;
- aquéllos compuestos de fórmula (I) en los que: -X²- representa -NR⁵-alquilo C₁₋₂, en particular -N(CH₃)-alquil C₁₋₂;
- 5 - aquéllos compuestos de fórmula (I) en los que: R¹ es flúor, cloro o bromo;
- aquéllos compuestos de fórmula (I) en los que: R² es ciano;
- aquéllos compuestos de fórmula (I) en los que: R³ está en la posición 7 de la estructura de fórmula (I).
- aquéllos compuestos de fórmula (I) en los que: R³ representa alquiloxi C₁₋₄ sustituido con hidroxilo y un sustituyente seleccionado de NR⁹R¹⁰ o Het⁴;
- 10 - aquéllos compuestos de fórmula (I) en los que: R³ representa alquiloxi C₁₋₄ sustituido con alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄;
- aquéllos compuestos de fórmula (I) en los que: R³ representa alquiloxi C₁₋₄, más en particular metoxi;
- aquéllos compuestos de fórmula (I) en los que: R⁹ es hidrógeno o metilo y R¹⁰ representa alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquil C₁₋₄-C(=O)-, alquilo C₁₋₄ o hidroxilo-alquilo C₁₋₄; en particular aquéllos compuestos de fórmula (I) en los que R⁹ es hidrógeno o metilo y R¹⁰ representa metil-S(=O)₂-(CH₂)₂-C(=O)- o hidroxilo-alquilo C₁₋₄; más en particular aquéllos compuestos de fórmula (I) en los que R⁹ representa hidrógeno o metilo y R¹⁰ representa metil-S(=O)₂-(CH₂)₂-C(=O)- o hidroxilo-etil;
- 15 - aquéllos compuestos de fórmula (I) en los que Het⁴ representa piperidinilo o piperazinilo en los que dicho Het⁴ está sustituido con metilo o hidroxietilo.
- 20 - aquéllos compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en:

4,6-etanodiilideno[1.3]dioxolo[4.5-c]pirimido[4.5-b][6.1.12]benzoxadiazaciclohexadecin, 8,9,10,11,12,13,14,20-octahidro-13-metil-21-[(2S)-oxiranilmetoxi] -
5,7-etanodiilideno-13H-[1.3]dioxolo[4.5-r]pirimido[4.5-b][6.1.10.13]benzoxatriazaciclohexadecin-13-ona, 1,9,10,11,12,14,15,16-octahidro-14,15-dimetil-22[(2S)-oxiranilmetoxi]-, (14S)-

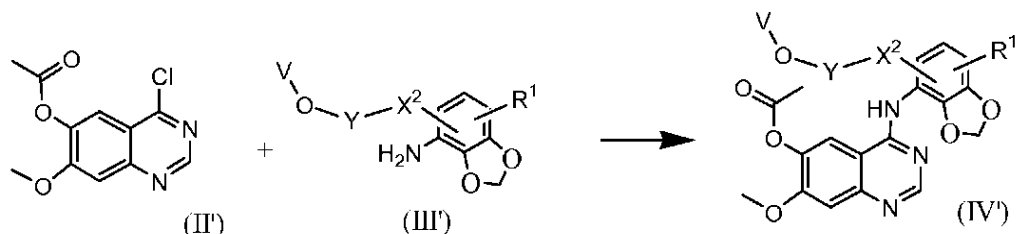
- En una realización más de la presente invención, el sustituyente X² está en la posición 2', el sustituyente R¹ representa hidrógeno o halo y está en la posición 4', el sustituyente R² está en la posición 2 y el sustituyente R³ en la posición 7 de la estructura de fórmula (I). Alternativamente, el sustituyente X² está en la posición 3', el sustituyente R¹ representa hidrógeno o halo y está en la posición 4', el sustituyente R² está en la posición 2 y el sustituyente R³ en la posición 7 de la estructura de fórmula (I).

- Los compuestos de esta invención se pueden preparar por cualquiera de diversos procedimientos sintéticos clásicos usados comúnmente por los expertos en la materia de la química orgánica y descritos, por ejemplo, en las siguientes referencias; "Heterocyclic Compounds " - Vol. 24 (parte 4) pág. 261-304 Fused pyrimidines, Wiley - Interscience; Chem. Pharm. Bull., Vol 41 (2), 362-368 (1.993); J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2.001, 130-137.

- Como se ejemplifica además en la parte experimental de ahora en adelante, un grupo particular de compuestos son aquéllos compuestos de fórmula (I) donde -X¹- representa -O- de ahora en adelante referido como los compuestos de fórmula (3). Dichos compuestos se preparan en general partiendo de la conocida 6-acetoxi-4-cloro-7-metoxiquinazolina (II') que se puede preparar a partir de ácido verátrico y ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico, comercialmente disponibles, respectivamente.

El acoplamiento de lo último con benzodioxol-aminas (III') sustituidas, adecuadas, en condiciones estándar, por ejemplo, agitado en 2-propanol a una temperatura elevada que oscila de 40-100°C durante 3-12 h, proporciona los compuestos intermedios (IV') (Esquema 1).

Esquema 1:



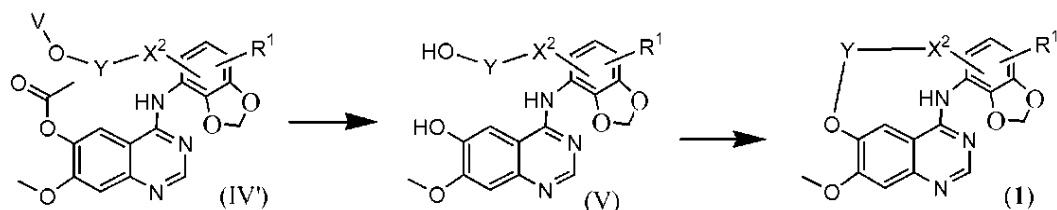
5

V = hidrógeno o un grupo protector tal como, por ejemplo, grupos metilcarbonilo, t-butilo, metilo, etilo, bencilo o trialquilsililo.

X², Y, R¹ y R² se define en cuanto a los compuestos de fórmula (I).

- 10 La desprotección de los compuestos intermedios de fórmula (IV') como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, 1.998, seguido por cierre de anillo en condiciones de Mitsunobu proporciona los compuestos (1) macrocíclicos de la presente invención (I), en los que R³ representa metoxi (Esquema 2).

Esquema 2:



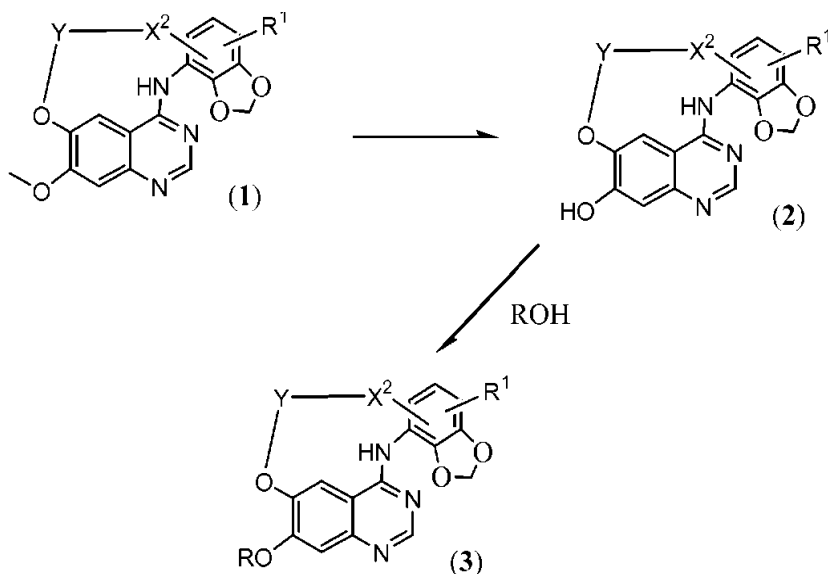
15

V = hidrógeno o un grupo protector tal como, por ejemplo, grupos metilcarbonilo, t-butilo, metilo, etilo, bencilo o trialquilsililo.

X², Y, R¹ y R² se definen en cuanto a los compuestos de fórmula (I).

- 20 Más modificación de dicho grupo metoxi proporciona los compuestos de la presente invención (I), en los que R³ es distinto de metoxi (Esquema 3). En resumen, dichos compuestos macrocíclicos de fórmula (1) son desmetilados usando condiciones conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, calentando con HI o HBr concentrado. Se proporcionan ejemplos específicos de esta reacción de desmetilación en los ejemplos A1k); A2i) y A5i) de ahora en adelante. La posterior alquilación con un alcohol apropiado en las condiciones conocidas en la técnica proporciona los compuestos de la presente invención en los que R es distinto de metilo (3). La alquilación se lleva a cabo típicamente en condiciones de Mitsunobu, tales como, por ejemplo, proporcionadas en los ejemplos A11); A2k) y A5j) de ahora en adelante.
- 25

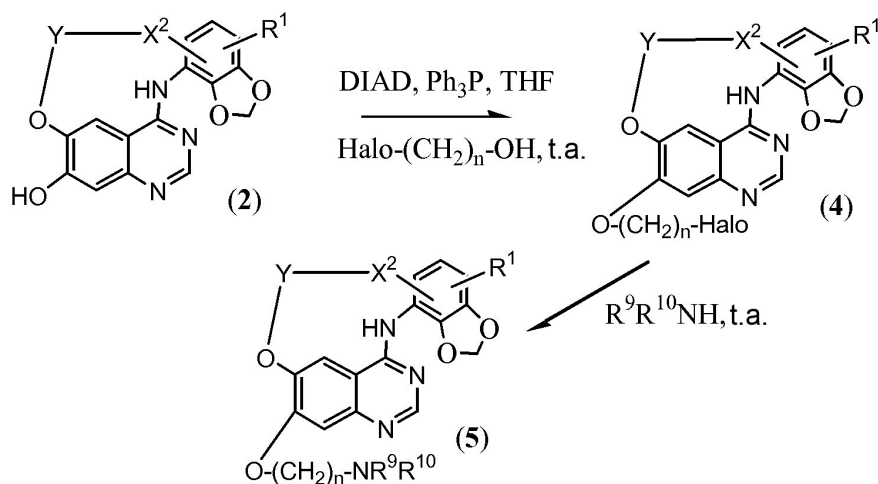
Esquema 3:



en los que R representa alquilo C₁₋₄ o R representa alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: Het⁴, hidroxi, alquiloxi C₁₋₄, halo, NR⁹R¹⁰, alquilo C₁₋₄-O-C(=O)-O-, Ar², NR¹¹R¹²-carbonilo y Het⁵-carbonilo. Ar², Het⁴, Het⁵, Y, X², R¹, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se definen en cuanto a los compuestos de fórmula (1) anteriormente.

Como se ejemplifica de ahora en adelante, un grupo particular de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (3) en los que R representa alquilo C₁₋₄ sustituido con NR⁹R¹⁰ o Het⁴ en los que dicho Het⁴ está unido al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno. Dichos compuestos de fórmula (5) general, se preparan en general según el esquema 4 de síntesis partiendo de los compuestos de fórmula (2) general.

Esquema 4

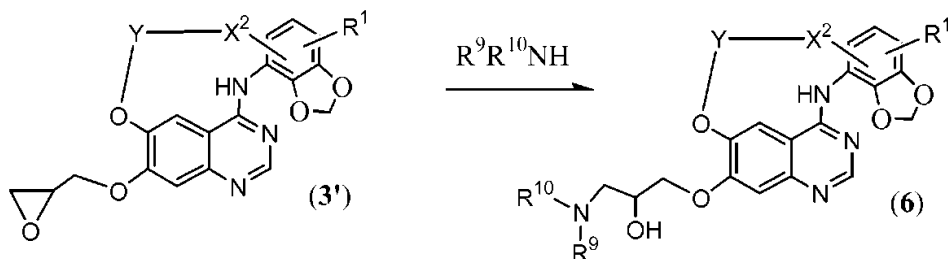


en los que n = 1, 2, 3 ó 4; Y; X²; R¹; R⁹ y R¹⁰ se definen en cuanto a los compuestos de fórmula (1) o R⁷ y R⁸ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que se unen a partir de un heterociclo en el que dicho heterociclo se define como Het⁴ para los compuestos de fórmula (1) anteriormente.

De nuevo, en una primera etapa se alquiló el alcohol (2) con un haloalquilalcohol apropiado en condiciones de Mitsunobu, seguido por una aminación en condiciones conocidas en la técnica.

Alternativamente a lo anterior, y en particular para aquellos compuestos de fórmula (5) en los que el resto alquilo C₁₋₄ está además sustituido con hidroxi-, dichos compuestos se preparan usando una reacción de adición nucleófila partiendo del análogo 3' de oxirano (Esquema 5).

Esquema 5



5 en los que Y; X²; R¹; R⁹ y R¹⁰ se definen en cuanto a los compuestos de fórmula (I) o R⁹ y R¹⁰ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que se unen a partir de un heterociclo en el que dicho heterociclo se define como Het⁴ para los compuestos de fórmula (I) anteriormente.

Esta reacción se realiza usando condiciones conocidas en la técnica, tales como por ejemplo proporcionadas en el ejemplo B1 de ahora en adelante.

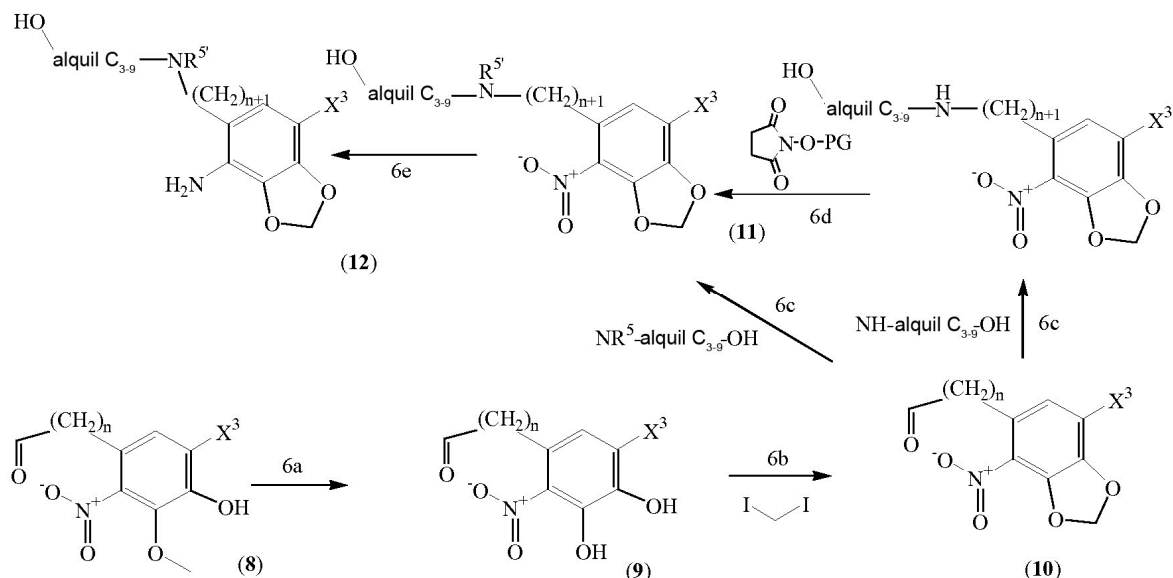
10 El cierre de anillo de Mitsunobu como se proporciona en el Esquema 2 anteriormente, es particularmente útil para aquéllos compuestos de fórmula (I) en los que: X¹ representa -O-; X² representa NR⁵-alquil C₁₋₂- e -Y- representa -alquil C₃₋₉- de ahora en adelante referido como los compuestos de fórmula (7). Para dichos compuestos, la benzodioxolamina (12) sustituida se prepara a partir de los conocidos 4-hidroxi-3-metoxi-2-nitrobenzaldehídos (8) en los que X³ es hidrógeno de halógeno (Esquema 6). La desmetilación usando condiciones conocidas en la técnica
15 tales como, por ejemplo, proporcionadas en el ejemplo A7a) de ahora en adelante, es decir, usando una mezcla de disolventes adecuados como piridina/ CH₂Cl₂ en presencia de AlCl₃ (anhidro), proporciona el dialcohol (9) (Esquema 6a) que después de alquilación con un haluro de alquilo apropiado tal como dicloro- o diyodo-metano, proporciona los derivados de benzodioxol de fórmula (10) general (Esquema 6b). Esta reacción de alquilación, también conocida como la reacción de Williamson, implica el tratamiento del haluro con un ión aróxido que se prepara por eliminación de un protón de los alcoholes usando por ejemplo K₂CO₃ en DMF; KOH sólido en Me₂SO; HgO y HBF₄ en CH₂Cl₂ o un alcóxido de cobre (I) terciario. Se proporcionan ejemplos más específicos en los ejemplos A7b) y A12b) de ahora en adelante.

25 Para introducir el ligador de alquil C₃₋₉-etileno en la molécula, una aminación reductora seguido por una protección opcional de la amina libre en el caso de que se haya usado una amina primaria (Esquema 6d), proporciona los derivados de nitrobenzodioxol de fórmula (11) general (Esquema 6c). La reacción de aminación reductora se lleva a cabo usando condiciones conocidas en la técnica, en las que el aldehído se trata con una amina primaria o secundaria apropiada en presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación o usando otros agentes reductores tales como borohidruro de sodio, hierropentacarbonilo, NaBH(OAc)₃ y ácido fórmico en un disolvente adecuado tal como etanol o dicloroetano. Se proporcionan más ejemplos específicos de la aminación reductora en los ejemplos A7c) y A12e) de ahora en adelante. La protección opcional de la amina se puede realizar usando un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, ter-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo, como se describe en
30 *Protective Groups in Organic Synthesis* por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^a edición, 1.998.

La reducción de los derivados (11) de nitrobenzodioxol (Esquema 6e) proporciona por último las benzodioxolaminas de fórmula (12). Esta reducción se lleva a cabo usando condiciones estándar, por ejemplo usando hidrogenolisis (H₂, Pt/C, tiofeno, MeOH) o cloruro de estaño (II) (SnCl₂, H₂, EtOH).

35

Esquema 6



5 en el que $n = 0$ ó 1 ; X_1 representa hidrógeno o halo; R^5 se define en cuanto a los compuestos de fórmula (I) anteriormente y R^5 incluye la definición de R^5 como se define para los compuestos de fórmula (I) anteriormente y un grupo protector tal como, por ejemplo, ter-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

Para aquéllos compuestos de fórmula (I) en los que:

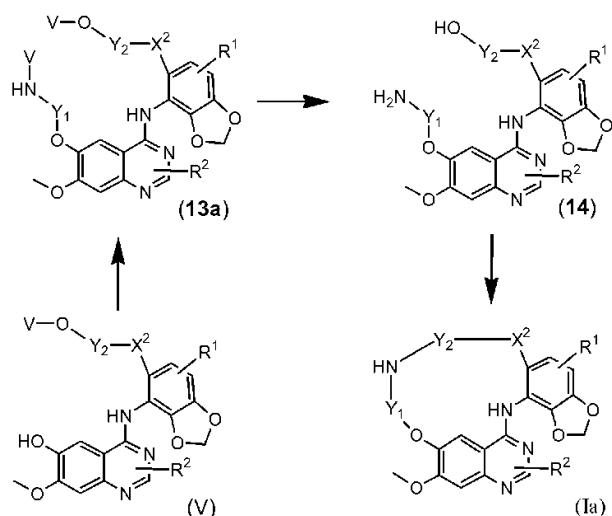
10 el ligador $-X^1YX^2-$ comprende una diamina o una amida, en particular para aquéllos compuestos en los que: X^1 representa $-O-$; X^2 representa $\text{NR}^5\text{-alquil C}_{1,2}-$ e Y representa $\text{alquil C}_{1,5}\text{-NR}^6\text{-alquil C}_{1,5}$, $\text{alquil C}_{1,5}\text{-NR}^7\text{-CO-alquil C}_{1,5}$, $\text{alquil C}_{1,6}\text{-NH-CO-}$, $\text{NH-CO-alquil C}_{1,6}$, $\text{alquil C}_{1,3}\text{-NH-CO-Het}^1-$, $\text{alquil C}_{1,6}\text{-NR}^8\text{-Het}^2-$, $\text{alquil C}_{1,6}\text{-CO-NH}$ o $\text{CO-NH-alquil C}_{1,6}$; de ahora en adelante referido como los compuestos de fórmula (Ia), se ha aplicado un esquema de síntesis alternativo (Esquema 7) al cierre de anillo de Mitsunobu.

15 Los compuestos intermedios de fórmula (V) se obtienen como se describió anteriormente. La formación del correspondiente éter (13a) se realiza usando el haluro de alquilo aminado apropiado en condiciones estándar, es decir, usando la Reacción de Williamson en la que el haluro se trata con un ión aróxido, que se prepara por eliminación de un protón de los alcoholes usando, por ejemplo, K_2CO_3 en DMF; KOH sólido en Me_2SO ; HgO y HBF_4 en CH_2Cl_2 o un alcóxido terciario de cobre (I). Se proporciona un ejemplo más específico en el ejemplo A5e) de ahora en adelante. La desprotección seguida por cierre del anillo proporciona los compuestos fijados como objetivo de fórmula (Ia). La desprotección se realiza en condiciones estándar, tal como se describe por ejemplo en *Protective Groups in Organic Synthesis* por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, 1.998. El cierre de anillo es una
20 formación de amida típica o la sustitución de un grupo hidroxilo por una amina.

La formación de amida se realiza en condiciones conocidas en la técnica, tales como por ejemplo usando agentes de acoplamiento para que transcurra con buen rendimiento a temperatura ambiente o ligeramente por encima. Los agentes de acoplamiento son aquéllos que se usan normalmente en síntesis de péptidos tales como, por ejemplo, dicitohexilcarbodiimida; $\text{N,N}'$ -carbonildiimidazol, POCl_3 , isocianato de clorosulfonilo, una mezcla de Bu_3P y PhCNO
25 y una mezcla de DIPEA y HBTU.

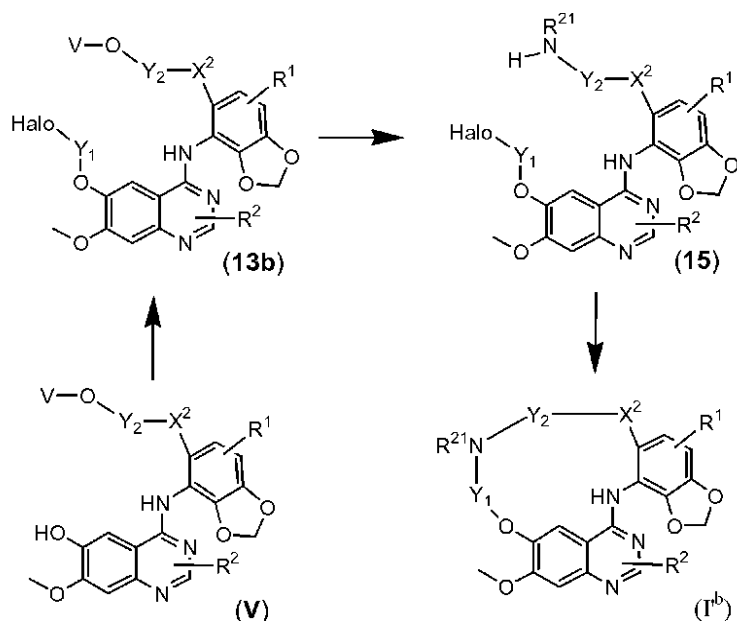
La sustitución del grupo hidroxilo con una amina, es decir, la conversión de un alcohol en una amina se realiza en condiciones conocidas en la técnica, tales como por ejemplo por tratamiento con dibromuro de trifetilfosfina en presencia de trietilamina o por tratamiento con trifetilfosfina en presencia de bis(1-metiletil)-diazeno-di-carboxilato.

Esquema 7



Para aquellos compuestos de fórmula (I) en los que el ligador $-X^1YX^2-$ comprende una diamina, en particular para aquellos compuestos de fórmula (I) en los que: X^1 representa $-O-$; X^2 representa NR^5 -alquil C_{1-2} - e Y representa alquil C_{1-5} - NR^6 -alquil C_{1-5} - o alquil C_{1-6} - NR^8 -Het²- como una alternativa al Esquema 7, el compuesto intermedio (V) puede ser alquilado en condiciones similares como se describe en el Esquema 7 anteriormente, es decir, usando la reacción de Williamson con un alquilo dihalogenado en su lugar. En el compuesto intermedio (15) así obtenido, el alcohol desprotegido se convierte primero en una amina secundaria usando condiciones de reacción similares como se describe en el Esquema 7 anterior, seguido por un cierre de anillo final que ahora consiste en una reacción de alquilación de la amina secundaria con el haluro de alquilo presente en el resto quinazolina. De nuevo, esta reacción de alquilación se realiza en condiciones estándar tales como, por ejemplo, en un disolvente adecuado como CH_3CN en presencia de yoduro de tetrabutilamonio y Cs_2CO_3 . Esta y otras condiciones de reacción, se proporcionan con más detalle en los ejemplos de ahora en adelante.

Esquema 8



15 Cuando sea necesario o se desee, se puede realizar una o más cualesquiera de las siguientes etapas adicionales en cualquier orden:

(i) retirar cualquier grupo o grupos protectores restantes;

(ii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en un compuesto más de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;

20

(iii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en un N-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;

(iv) convertir un N-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;

5 (v) convertir un N-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en otro N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;

(vi) en el caso de que el compuesto de fórmula (I) se obtenga como una mezcla de enantiómeros (R) y (S), es necesario resolver la mezcla para obtener el enantiómero deseado.

10 Los compuestos de fórmula (I), N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos se pueden convertir en más compuestos según la invención, usando procedimientos conocidos en la técnica.

Los expertos en la materia apreciarán, que en los procedimientos descritos anteriormente, los grupos funcionales de compuestos intermedios y compuestos macrocíclicos que se usan en una etapa de reacción posterior, pueden requerir ser bloqueados por grupos protectores.

15 Los grupos funcionales, que se desea proteger, incluyen hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo, incluyen grupos trialkilsililo (por ej., terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo o trimetilsililo), bencilo y tetrahidropiranilo. Los grupos protectores adecuados para amino, incluyen terc-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico, incluyen ésteres alquílicos C₍₁₋₆₎ o bencílicos.

La protección y la desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de una etapa de reacción.

Adicionalmente, los átomos de N en los compuestos de fórmula (I) pueden ser metilados por métodos conocidos en la técnica usando CH₃-I en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-propanona, tetrahidrofurano o dimetilformamida.

25 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden convertir entre sí, siguiendo los procedimientos conocidos en la técnica de transformación de grupos funcionales de lo que, se mencionan algunos ejemplos de ahora en adelante.

Los compuestos de fórmula (I), también se pueden convertir en las correspondientes formas de N-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación, se puede llevar a cabo en general haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-oxaziridina o con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, por ej., peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico o ácido bencenocarboxiperoico halo-sustituido, por ej., ácido 3-clorobencenocarboxiperoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ej., ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ej., hidroperóxido de t-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcanos inferiores, por ej., etanol y los hidrocarburos similares por ej., tolueno, cetonas, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ej., diclorometano, y mezclas de dichos disolventes.

Las formas estereoquímicamente isómeras puras de los compuestos de fórmula (I), se pueden obtener por aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los diastereómeros se pueden separar por métodos físicos tales como cristalización fraccionada y técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución contracorriente, cromatografía líquida y similares.

45 Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios en la presente invención, pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Las formas estereoquímicamente isómeras, puras, de dichos compuestos y dichos compuestos intermedios, se pueden obtener por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden separar por métodos físicos tales como cristalización fraccionada o técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución contracorriente, cromatografía líquida y métodos similares. Los enantiómeros se pueden obtener a partir de mezclas racémicas convirtiendo primero dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, a mezclas de sales o compuestos diastereómeros; después separando físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereómeros por, por ejemplo, cristalización fraccionada o técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía líquida y métodos similares y convirtiendo finalmente dichas sales o compuestos diastereómeros separados en los correspondientes enantiómeros. Las formas estereoquímicamente isómeras, puras, también se pueden obtener a partir de las formas estereoquímicamente isómeras, puras, de los compuestos intermedios y materiales de partida apropiados, siempre que tengan lugar estereoespecíficamente las reacciones intermedias.

55 Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) y los compuestos

intermedios, implica cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral.

Algunos de los compuestos intermedios y los materiales de partida como se usa en los procedimientos de reacción mencionados anteriormente, son compuestos conocidos y pueden estar comercialmente disponibles o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

- 5 Como se describe en la parte experimental de ahora en adelante, el efecto inhibitorio de crecimiento y la actividad antitumoral de los presentes compuestos se han demostrado *in vitro*, en ensayos enzimáticos en las tirosina cinasas receptoras tales como, por ejemplo, EGFR, Abl, Fyn, Flt1, Hck o la familia de cinasa Src tal como, por ejemplo, Lyn, Yes y c-Src. En un ensayo alternativo, el efecto inhibitorio del crecimiento de los compuestos se ensayó en una serie de estirpes celulares de carcinoma, en particular en la estirpe celular de carcinoma de ovario SKOV3 y la estirpe celular de carcinoma escamoso A431 usando ensayos de citotoxicidad conocidos en la técnica tales como MTT.

10 De acuerdo con esto, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I) y sus N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras, farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y sus N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isómeras farmacéuticamente aceptables se pueden referir de ahora en adelante como compuestos según la invención.

15 Los compuestos según la invención, son útiles en particular como un inhibidor selectivo de la motilidad de células tumorales y como un inhibidor selectivo de la diseminación e invasividad de las células cancerígenas de mamífero que conducen a inhibición de crecimiento de tumores metastásicos. De acuerdo con esto, se ha reconocido que un inhibidor de dichas tirosina cinasas no receptoras, debería tener valor en el tratamiento de tumores malignos humanos comunes tales como cáncer gastrointestinal, por ejemplo, cáncer de colon, rectal y de estómago; cáncer de mama; tumores malignos de pulmón de células no pequeñas, tales como adenocarcinomas y carcinoma escamoso del pulmón; cáncer de vejiga; cáncer de esófago; cáncer de próstata; cáncer de ovario y cáncer de páncreas. Un inhibidor de una tirosina cinasa no receptora también sería útil en la prevención y tratamiento de proliferación celular no controlada que surge de varias enfermedades no malignas tales como enfermedades óseas (por ejemplo, osteopetrosis, enfermedad de Paget, enfermedad metastásica en los huesos e hipercalcemia inducida por tumores), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoide y enfermedad del intestino inflamado), fibrosis (por ejemplo, cirrosis hepática y fibrosis pulmonar), glomerulonefritis, esclerosis múltiple, psoriasis, reacciones de hipersensibilidad de la piel, enfermedades vasculares (por ejemplo aterosclerosis y reestenosis), asma alérgica, diabetes dependiente de insulina, retinopatía diabética y nefropatía diabética.

20 En vista de la utilidad de los compuestos según la invención, se proporciona un método para tratar un trastorno proliferativo celular tal como aterosclerosis, reestenosis y cáncer, comprendiendo el método administrar a un animal con necesidad de dicho tratamiento, por ejemplo, un mamífero incluyendo seres humanos, que padezcan un trastorno proliferativo celular, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la presente invención.

25 Comprendiendo dicho método la administración sistémica o tópica de una cantidad eficaz de un compuesto según la invención, a animales, incluyendo seres humanos. Un experto en la materia reconocerá que, una cantidad terapéuticamente eficaz de la familia Src de inhibidores de tirosina cinasa no receptoras de la presente invención, es la cantidad suficiente para inducir el efecto inhibitorio del crecimiento y que esta cantidad varía entre otras cosas, dependiendo del tamaño, el tipo de la neoplasia, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y el estado del paciente. En general, una cantidad de inhibidor de Src que se tiene que administrar como un agente terapéutico para tratar un trastorno proliferativo celular tal como aterosclerosis, reestenosis y cáncer, será determinado caso a caso por un médico que lo trate.

30 En general, una dosis adecuada es una que da como resultado una concentración del inhibidor Src en el sitio de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200 μ M, y más normalmente 5 nM a 10 μ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, a un paciente con necesidad de tratamiento, lo más probablemente se le administrará entre 0,01 mg/kg y 300 mg/kg de peso corporal, en particular de 10 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal. Como se indicó anteriormente, las cantidades anteriores pueden variar en base caso a caso. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferiblemente previamente a admisión. Como se describe en la presente memoria a continuación, se preparan formulaciones farmacéuticas adecuadas por procedimientos conocidos usando ingredientes conocidos y fácilmente disponibles.

35 Debido a su alto grado de selectividad como inhibidores de Src, los compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente, son útiles también para marcar o identificar el dominio de la cinasa dentro de los receptores de tirosina cinasa receptora. Para este fin, los compuestos de la presente invención se pueden marcar, en particular por reemplazamiento, parcialmente o completamente, de uno o más átomos en la molécula por sus isótopos radioactivos. Son ejemplos de compuestos marcados interesantes aquellos compuestos que tienen al menos un halo que es un isótopo radiactivo de yodo, bromo o flúor o aquellos compuestos que tienen al menos un átomo ^{11}C o átomo de tritio.

40 Un grupo particular, consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R^1 es un átomo de halógeno radiactivo. En principio, cualquier compuesto de fórmula (I) que contenga un átomo de halógeno es susceptible de

radiomarcado por reemplazamiento del átomo de halógeno como un isótopo adecuado. Los radioisótopos de halógeno adecuados para este fin son yoduros radioactivos, por ej., ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I ; bromuros radioactivos, por ej., ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br y fluoruros radioactivos, por ej., ^{18}F . La introducción de un átomo de halógeno radiactivo se puede realizar por una reacción de intercambio adecuada o usando uno cualquiera de los procedimientos como se describió anteriormente para preparar derivados de halógeno de fórmula (I).

Otra forma interesante de radiomarcado es por sustitución de un átomo de carbono por un átomo ^{11}C o la sustitución de un átomo de hidrógeno por un átomo de tritio.

Por lo tanto, dichos compuestos radiomarcados de fórmula (I) se pueden usar en un procedimiento de marcación de manera específica de sitios del receptor en material biológico. Dicho procedimiento comprende las etapas de (a) radiomarcado un compuesto de fórmula (I), (b) administrar este compuesto radiomarcado a material biológico y con posterioridad (c) detectar las emisiones del compuesto radiomarcado.

Alternativamente, se marcan los compuestos con isótopos estables. En esta forma de marcado, los isótopos abundantes de manera natural de hidrógeno, carbono y nitrógeno (^1H , ^{12}C y ^{14}N) son reemplazados con isótopos estables de estos elementos (^2H [deuterio], ^{13}C y ^{15}N , respectivamente). El marcado con isótopos estables se usa para dos fines principales:

- La incorporación de isótopos estables a proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos facilita su determinación estructural en el nivel atómico.

- Los estudios metabólicos que explotan la masa aumentada de compuestos marcados con isótopos estables.

El término material biológico tiene por objeto comprender cualquier clase de material que presente un origen biológico. Más en particular, este término se refiere a muestras de tejido, plasma o fluidos corporales pero también a animales, especialmente animales de sangre caliente o partes de animales tales como órganos.

Cuando se usa en ensayos in vivo, los compuestos radiomarcados se administran en una composición apropiada a un animal y la posición de dichos compuestos radiomarcados se detecta usando técnicas de formación de imagen, tales como, por ejemplo, Tomografía Computerizada por Emisión de Fotón Único (SPECT, por sus siglas en inglés) o Tomografía por Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés) y similares. De esta manera, se puede detectar la distribución a los sitios de los receptores particulares por todo el cuerpo y los órganos que contienen dichos sitios de los receptores se pueden visualizar mediante las técnicas de formación de imagen mencionadas anteriormente. Este procedimiento de formación de imagen de un órgano por administración de un compuesto radiomarcado de fórmula (I) y detección de las emisiones del compuesto radiactivo también constituye una parte de la presente invención.

En un aspecto más adicional, la presente invención proporciona el uso de los compuestos según la invención en la fabricación de un medicamento para tratar cualquiera de los trastornos o indicaciones proliferativas de células mencionadas.

La cantidad de un compuesto según la presente invención, también referido en el presente documento como el principio activo, que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y estado del receptor y el trastorno o enfermedad particular que se esté tratando. Una dosis diaria adecuada sería de 0,01 mg/kg a 300 mg/kg de peso corporal, en particular de 10 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen de entre una y cuatro tomas al día.

Mientras es posible que el principio activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. De acuerdo con esto, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para los receptores de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos en Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18^o ed., Mack Publishing Company, 1.990, véase especialmente la Parte 8 : Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o forma de sal de adición, como el principio activo se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma farmacéutica unitaria adecuada, preferiblemente, para administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral o administración tópica tal como vía inhalación, un aerosol nasal, gotas para los ojos o vía una crema, gel, champú o similar. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos normales, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como: suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y

similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso, se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para
 5 ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y disolución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado
 10 opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, cuyos aditivos no producen ningún efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ayudar a la preparación de las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un *spot-on* o como una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas ya mencionadas, en forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosis. La forma farmacéutica unitaria como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos),
 15 cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares y múltiples segregados de los mismos.

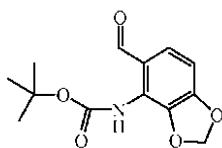
Parte experimental

De ahora en adelante, el término "THF" significa tetrahidrofurano, "DMF" significa N,N-dimetilformamida, "EtOAc" significa acetato de etilo, "MgSO₄" significa sulfato de magnesio, "NaBH(OAc)₃" significa triacetoxiborohidruro de sodio, "CH₂Cl₂" significa diclorometano, "Na₂SO₄" significa sulfato de sodio, "CH₃OH" significa metanol, "DMA" significa dimetilacetamida, "NaBH₄" significa tetrahidroborato de sodio (1-), "NaHCO₃" significa sal monosódica de ácido carbónico, "DIAD" significa éster bis(1-metiletil) de ácido diazenodicarboxílico, "Et₃N" significa trietilamina, "DIPEA" significa N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina, "K₂CO₃" significa carbonato de potasio, "DIPE" significa diisopropil éter, "EtOH" significa etanol, "HBTU" significa 1-[bis(dimetilamino)metileno]-5-cloro-1H-benzotriazolohexafluorofosfato(1-)-3-óxido, "HCTU" significa 1-[bis(dimetilamino)metileno]-5-cloro-1H-benzotriazolohexafluorofosfato(1-)-3-óxido, "Cs₂CO₃" significa carbonato de cesio, "Et₂O" significa dietil éter, "CHCl₃" significa cloroformo, "AlCl₃" significa cloruro de aluminio, "NaOCH₃" significa metanol, sal sódica, "NaH₃PO₄" significa sal monosódica de ácido fosfórico, "HCl" significa monohidrocloreto.

A. Preparación de los compuestos de la presente invención y sus compuestos intermedios.

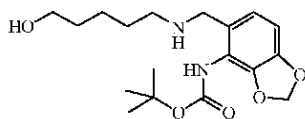
35 Ejemplo A1

a) Preparación de compuesto A1



Se añadió metil-litio (0,0389 moles) gota a gota a -78°C a una disolución de éster (5-bromo-1,3-benzodioxol-4-il)-1,1-dimetiletilico de ácido carbámico (0,0389 moles) en THF (150 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió butil-litio (0,0778 moles) gota a gota. Se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió una disolución de DMF (0,389 moles) en THF (50 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla durante 1 hora, se vertió sobre hielo a -78°C y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 16 g de compuesto A1.

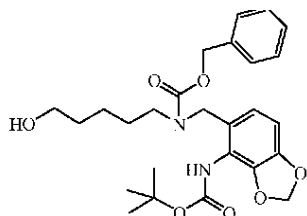
b) Preparación de compuesto A2



Se disolvieron compuesto A1 (37,7 mmoles) y 5-amino-1-pentanol (75,6 mmoles) en 1,2-dicloroetano (160 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió ácido acético (4,35 ml) en 5 minutos. Se añadió NaBH(OAc)₃ (75,5 mmoles) en porciones y se continuó con agitación a 0°C durante 30 minutos.

Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas, se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 15 g (aceite claro) de compuesto A2, usado sin purificación en la siguiente etapa.

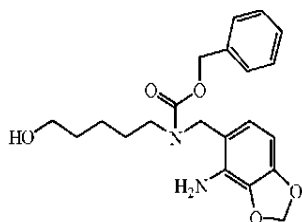
5 c) Preparación de compuesto A3



Se enfrió una disolución de compuesto A2 bruto (2,26 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (10 ml) a 0°C . Se añadió 1-[[[(fenilmetoxi)carbonyl]oxi]-2,5-pirrolidinodiona (2,49 mmoles) en porciones. Se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0°C después durante una hora a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla de reacción entre CH_2Cl_2 y agua. Se secó la capa orgánica separada (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexano 1:1 a 2:1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,900 g (81,8%, espuma incolora) de compuesto A3.

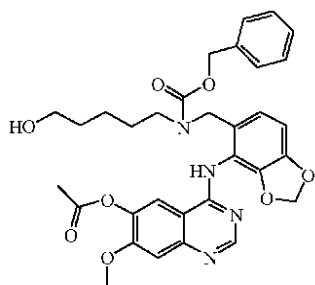
HPLC analítica: Método 2 (véase la parte "Compound identification", método 2), tR = 4,68 (89%). APCI-MS: 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 387 ($[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$), 150 (100).

15 d) Preparación de compuesto A4



A 0°C se trató una disolución de compuesto A3 (3,90 mmoles) en CH_2Cl_2 (7,5 ml) con una disolución de HCl (4 M en dioxano) (37 ml). Se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 2 horas, después se vertió sobre una mezcla de hielo y agua. Se extrajo esta mezcla con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró, proporcionando 1,68 g de compuesto A4, usado sin purificación en la siguiente etapa.

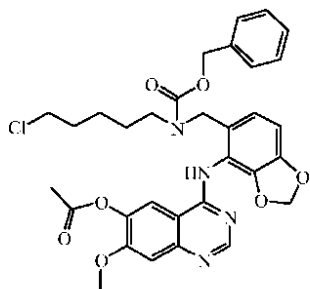
20 e) Preparación de compuesto A5



Se trató una disolución de compuesto A4 bruto (26,2 mmoles) en acetonitrilo (130 ml) con acetato de 4-cloro-7-metoxi-6-quinazolinol (éster) (26,2 mmoles). Se calentó la mezcla a 85°C durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, se secó el residuo a vacío (18 g de aceite verde y espuma) y después se purificó por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100:0 a 95:5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 14,0 g (89%) de compuesto A5.

HPLC analítica: Método 2, tR = 3,71 (98%). APCI-MS: 603 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$)

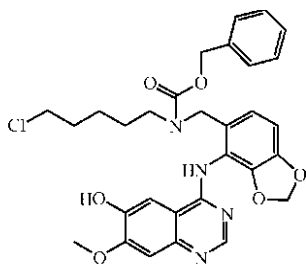
30 f) Preparación de compuesto A6



5 Se trató una disolución de compuesto A5 (0,166 mmoles) en DMA seco (1 ml) con cloruro de metanosulfonilo (0,83 mmoles) y se calentó durante 3 horas a 90-95°C. Se repartió el residuo entre EtOAc y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, seguido por una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,041 g (40%, espuma incolora) de compuesto A6.

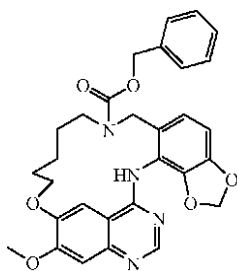
10 APCI-MS: 621 (100, [M+H]⁺) (medido según el método MS descrito en el procedimiento general C de la parte "compound identification")

g) Preparación de compuesto A7



15 Se trató una disolución de compuesto A6 bruto (0,83 mmoles) en CH₃OH (5 ml) con una disolución acuosa concentrada de HCl (0,21 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 6 horas. Se evaporó el disolvente. Se repartió el residuo entre EtOAc y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y disolución acuosa saturada de NaCl, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,440 g (94%) de compuesto A7.

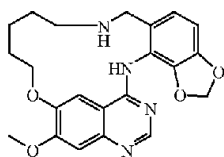
h) Preparación de compuesto A8



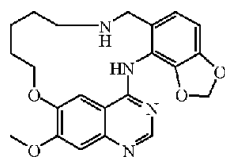
20 Se añadió una disolución de compuesto A7 (0,35 mmoles) en DMA (10 ml) a 65°C en 6 horas a una mezcla de Cs₂CO₃ (0,00107 mmoles) en DMA (4 ml). Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y hielo /agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (SI-60 (malla 230-400; eluyente: hexano/EtOAc 100:0 a 0:100, después CH₂Cl₂/CH₃OH 100:0 a 96:4)). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,167 g de compuesto A8.

25 HPLC analítica: Método 11, t_R = 3,66 (98%). APCI-MS: 543 (100, [M+H]⁺).

i) Preparación de compuesto A9 y compuesto A10



Compuesto A9



Compuesto A10

.2HBr

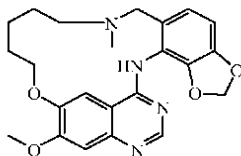
5 Se agitó una mezcla de compuesto A8 (0,21 mmoles) y una disolución acuosa de HBr al 48% (2 ml) durante 15 minutos a 80°C. Después de adición de 2-propanol (1 ml), se continuó con agitación a 80°C durante 20 minutos. Se evaporaron los disolventes. Se repartió el residuo entre EtOAc y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100:0 a 95:5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,042 g (48%, polvo claro) de compuesto A9.

10 HPLC analítica: Método 1, tR = 2,94 (97%). APCI-MS: 409 (100, [M+H]⁺).

Se trató una suspensión de compuesto A9 (0,05 mmoles) en 2-propanol (2 ml) con una disolución acuosa al 48% de HBr (0,2 ml) y se evaporó. Se coevaporó dos veces el residuo de 2-propanol. Se suspendió después en 2-propanol/Et₂O 1:1, se filtró y se secó a vacío, proporcionando 0,027 g (42% total; polvo claro) de compuesto A10 como una sal de hidrobromuro (.2HBr).

15 HPLC analítica: Método 2, tR = 2,70 (99%). APCI-MS: 409 (100, [M+H]⁺).

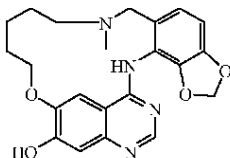
j) Preparación de compuesto A11



20 Se trató una mezcla de compuesto A9 (0,50 mmoles), formaldehído (0,030 g, 1,0 mmol) y NaOCH₃ (0,135 g, 2,5 mmoles) con CH₃OH (4 ml) y THF (2 ml). Se agitó la disolución durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió NaBH₄ (0,038 g, 1,0 mmol) y se continuó con agitación durante 5 horas. Se distribuyó la mezcla entre CH₂Cl₂ y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,215 g (rendimiento cuantitativo) de compuesto A11.

25 P.F. > 230 °C, HPLC analítica dec.: Método 1, tR = 3,04 (95%). APCI-MS: 423 (100, [M+H]⁺). RMN de ¹H (DMSO-d₆): 9,44 (s, NH), 8,42 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,77 (s, 2 H), 6,03 (s, 2 H), 4,42 (a. t, OCH₂), 3,93 (s, OCH₃), 3,41 (a. s, 2 H), ca. 2,5 (2 H), 1,97 (s, NCH₃), 1,77 (a. m, 4 H), 1,48 (a. m, 2 H).

k) Preparación de compuesto A12



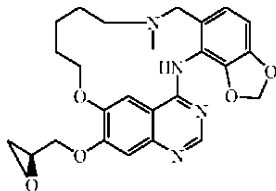
30 Se calentó una mezcla de compuesto A11 (0,62 mmoles), cloruro de litio (6,16 mmoles), sulfuro de sodio (Na₂S) nonahidratado (6,16 mmoles) en DMF (5 ml) en un dispositivo de microondas a 150°C durante 2,5 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre CH₂Cl₂ y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua. Se secó la capa orgánica separada (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/CH₃OH 100:0 a 92:8). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo (0,116 g de polvo amarillo) en Et₂O, se sometió a ultrasonidos (por ejemplo, en un baño de ultrasonidos) durante 10 minutos, se filtró y se secó a vacío. Se obtuvo un polvo amarillo (0,090 g)

35 que se purificó por cromatografía de resolución rápida de columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100:0 a 92:8). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,074 g (29,4%, sólido amarillo) de compuesto A12.

P.F. > 230 °C, HPLC analítica dec.: Método 1, tR = 1,22 (99%). APCI-MS: 409 (100, [M+H]⁺). RMN de ¹H (DMSO-

d6): 10,30 (a. s, OH), 9,39 (s, NH), 8,35 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,76 (s, 2 H), 6,02 (s, 2 H), 4,42 (a. t, OCH₂), 3,41 (a. s, 2 H), ca. 2,5 (2 H), 1,97 (s, NCH₃), 1,79 (a. m, 4 H), 1,49 (a. m, 2 H).

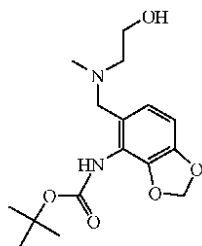
1) Preparación de compuesto A13



- 5 Se secó una mezcla de compuesto A12 (0,16 mmoles) y trifenilfosfina (0,24 mmoles) (a vacío) y se trató con THF (2 ml). Se añadió (2R)-oxiranometanol (0,17 mmoles). Se añadió lentamente una disolución de éster bis(1-metiletilico) de ácido diazenodicarboxílico (0,17 mmoles) en THF (1,3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1½ horas, después se añadieron trifenilfosfina adicional (0,24 mmoles), (2R)-Oxiranometanol (0,00017 moles) y
- 10 éster bis(1-metiletilico) de ácido diazenodicarboxílico (0,17 moles). Se continuó con agitación durante 1½ horas y se evaporaron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH de 100:0 a 95:5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,094 g de compuesto A13 (configuración S).

Ejemplo A2

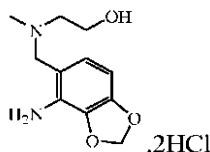
a) Preparación de compuesto A14



- 15 A compuesto A1 (37,7 mmoles) disuelto en 1,2-dicloroetano (160 ml) se añadió 2-(metilamino)etanol (75,4 mmoles) y ácido acético (17,5 mmoles). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 hora, después se enfrió a 0°C. Se añadió en pequeñas porciones NaBH(OAc)₃ (75,5 mmoles), se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se continuó con agitación durante 18 horas. Se repartió la mezcla entre CH₂Cl₂ y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se concentró el disolvente a vacío. Esto proporcionó un sólido blanco que se secó a vacío, proporcionando 12,07 g (99%) de compuesto A14.
- 20

HPLC analítica: Método 1, t_R = 3,00 (100%). APCI-MS: 325 (100, [M+H]⁺).

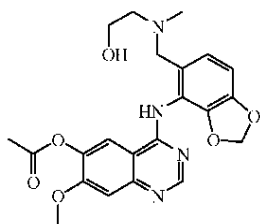
b) Preparación de compuesto A15



- 25 A 0°C, se añadió una disolución de HCl (4 M en dioxano) (7,5 ml) a una disolución de compuesto A14 (1,54 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (5 ml). Se agitó la mezcla durante una hora a 0°C, después durante una hora a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes y se trató el residuo con Et₂O (10 ml), se sometió a ultrasonidos durante 10 minutos, se agitó durante 30 minutos y se filtró. Se secó el sólido a vacío, proporcionando 460 mg (cuantitativo, polvo blanco) de compuesto A15 con una sal de hidrocioruro (.2HCl).

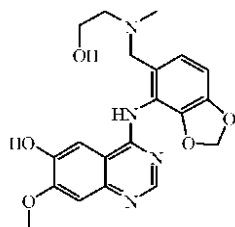
- 30 HPLC analítica: Método 1, t_R = 1,72 (96%). APCI-MS: 225 ([M+H]⁺), 150 (100).

c) Preparación de compuesto A16



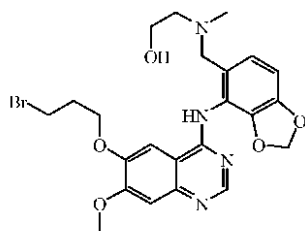
- 5 En una atmósfera inerte, se suspendieron compuesto A15 (21,9 mmoles) y acetato de 4-cloro-7-metoxi-6-quinazolinol (éster) (22,0 mmoles) en acetonitrilo seco (170 ml) y se calentó para hacerlo hervir a reflujo durante 90 minutos (después de 60 minutos tuvo lugar una disolución naranja, clara). Se enfrió la disolución y se vertió sobre una mezcla de CH_2Cl_2 y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se separó la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Se lavaron las fases orgánicas (disol. NaCl ac. sat.), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Se evaporó el producto bruto de CH_2Cl_2 y se trató con Et_2O /hexano 1:1 (100 ml), se sometió a ultrasonidos y se agitó para proporcionar un sólido fino que se filtró y se secó a vacío, proporcionando 9,6 g (99%) de compuesto A16. HPLC analítica: Método 1, $t_R = 2,76$ (92%). APCI-MS: 441 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

10 d) Preparación de compuesto A17



- 15 Se añadió lentamente una disolución de HCl acuosa al 32% (3 ml) a una suspensión de compuesto A16 (4,54 mmoles) en CH_3OH (30 ml). Se agitó la disolución parda resultante durante 2,5 horas a 65°C . Se repartió la mezcla entre CH_2Cl_2 y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4) y se concentró el disolvente a vacío, proporcionando 1,62 g (89,5%, polvo incoloro) de compuesto A17. HPLC analítica: Método 1, $t_R = 2,56$ (95%). APCI-MS: 399 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

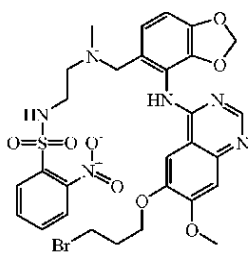
e) Preparación de compuesto A18



- 20 Se secó una mezcla de compuesto A17 (4,84 mmoles) y K_2CO_3 (9,69 mmoles) a vacío durante una hora, después se disolvió en DMF seco (37 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió gota a gota 1,3-dibromopropano (9,69 mmoles) en 5 minutos y se continuó con agitación de la mezcla durante 15 horas. Se repartió la mezcla entre EtOAc y una disolución acuosa semisaturada de NaHCO_3 . Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4) y se concentró el disolvente a vacío. Se repartió el residuo obtenido entre agua y una disolución acuosa saturada de NaCl . Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4) y se concentró el disolvente a vacío, seguido por purificación por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice Si-60 (malla de 230-400) (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3 después $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3 con disolución acuosa saturada de NH_3 al 0,5% a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5 con disolución acuosa saturada de NH_3 al 0,5%), proporcionando 1,12 g (44,4%, espuma amarilla) de compuesto A18.

HPLC analítica: Método 2, $t_R = 2,91$ (86%). APCI-MS: 519/521 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

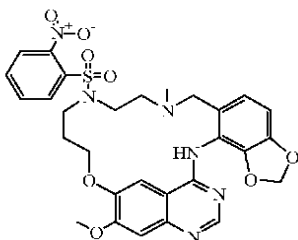
30 f) Preparación de compuesto A19



- 5 Se secó a vacío una mezcla de compuesto A18 (2,0 mmoles), 2-nitrobenzenosulfonamida (6,0 mmoles) y trifenilfosfina (6,2 mmoles) durante 15 minutos y se disolvió en una atmósfera inerte en THF seco (20 ml). Se añadió gota a gota DIAD (6,0 mmoles). Se agitó la disolución durante 2 horas a temperatura ambiente. Se formó un precipitado. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (Si-60 (malla de 230-400) (eluyente: EtOAc, CH₂Cl₂/CH₃OH 100:0 a 96:4)). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 1,02 g (72,6%, espuma amarilla) de compuesto A19.

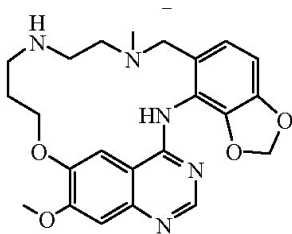
HPLC analítica: Método 2, tR = 3,33 (79%). APCI-MS: 703/705 (100, [M+H]⁺).

- 10 g) Preparación de compuesto A20

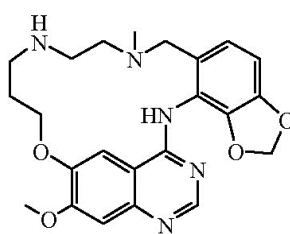


- 15 Se secó a vacío una mezcla de Cs₂CO₃ (6,8 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (2,8 mmoles) durante 15 minutos y se trató en una atmósfera inerte con acetonitrilo seco (105 ml). Se añadió gota a gota una disolución de compuesto A19 (1,4 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) durante 10 minutos. Se agitó la mezcla durante 15 horas y se concentró. Se repartió el concentrado entre EtOAc y agua. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se concentró el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (Si-60 (malla de 230-400) (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100:0 a 95:5)) para proporcionar el producto, aún contaminado con algo de yoduro de tetrabutilamonio. Se disolvió el material en EtOAc y se lavó con agua dos veces, proporcionando 0,62 g (72,7%, polvo claro) de compuesto A20. HPLC analítica: Método 2, tR = 3,32 (93%). APCI-MS: 623 (100, [M+H]⁺).

- 20 h) Preparación de compuesto A21 y A22



Compuesto A21



Compuesto A22

.3HCl

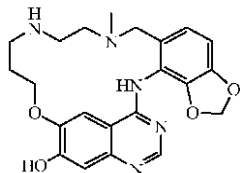
- 25 Se trató una mezcla de Cs₂CO₃ (2,7 mmoles) y compuesto A20 (0,9 mmoles) con DMF seco (35 ml). Se añadió tiofenol (1,1 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. Se repartió el concentrado entre EtOAc y agua. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (Si-60 (malla de 230-400) (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100:0 a 95:5)), proporcionó 365 mg (91,7%) de compuesto A21. HPLC analítica: Método 2, tR = 2,67 (99%). APCI-MS: 438 (100, [M+H]⁺). RMN de ¹H (DMSO-d₆): 10,52 (a. s, NH), 8,43 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 6,75 (d, J = 7,9; 1 H), 6,69 (d, J = 7,8; 1 H), 5,96 (s, 2 H), 4,45 (a. t, OCH₂), 3,92 (s, OCH₃), 3,58 (a. s, 2H), 2,69 (a. s, 2 H), 2,52 (a. s, 2 H), 2,39 (a. s, 2 H), 2,25 (s, NCH₃), 1,80 (a. m, 3 H).

- 30 Se absorbió una muestra de compuesto A21 (0,16 mmoles) en 2-propanol (3 ml) tratado con ca., 0,2 ml de disolución acuosa de HCl al 32% y se evaporó el disolvente. Este tratamiento se repitió dos veces. Se coevaporó después el residuo dos veces de 2-propanol (2 ml) y Et₂O (2 ml). Se suspendió después en Et₂O y se filtró. Se lavó

el sólido (Et₂O/hexano 1:1) y se secó i. v para proporcionar 75 mg (86,2%) de compuesto A22 como una sal de hidrocloreuro (.3HCl).

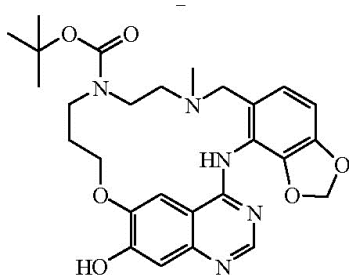
HPLC analítica: Método 2, tR = 2,69 (100%). APCI-MS: 438 (100, [M+H]⁺).

i) Preparación de compuesto A23

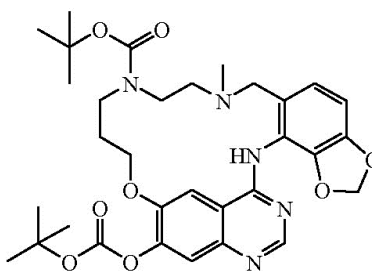


5 Se trató una mezcla de compuesto A21 (0,571 mmoles), cloruro de litio (5,71 mmoles) y sulfuro de sodio (Na₂S) nonahidratado (5,7 mmoles) con DMF (5 ml) y se calentó en un dispositivo de microondas a 150°C durante 15 minutos. Se repartió el residuo entre EtOAc, CH₂Cl₂ y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se secó la capa orgánica separada (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100:0 a 90:10, después CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10 con disol., de NH₃ ac., conc., al 1%). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,142 g (58%, sólido amarillo) de compuesto A23.

j) Preparación de compuesto A24 y A25



Compuesto A24

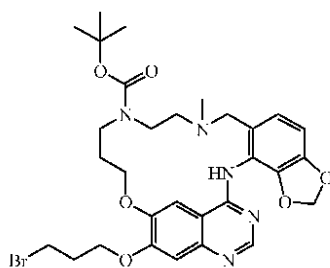


Compuesto A25

15 Se trató una disolución de compuesto A23 (1,44 mmoles) en THF seco (17 ml) con Et₃N (1,58 mmoles). Se formó un precipitado. Se añadió THF seco adicional (5 ml). Se añadió gota a gota una disolución de Boc-anhídrido (1,58 mmoles) en THF seco (8 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos, después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió Boc-anhídrido adicional (63 mg) y se continuó con agitación durante 1 hora. Se repartió el concentrado entre EtOAc y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se concentró el disolvente a vacío. La purificación por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (Si-60 (malla de 230-400) (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100:0 a 95:5)), proporcionó 498 mg (66%; espuma amarilla) de compuesto A24 y 144 mg (16%; polvo amarillo) de compuesto A25. Compuesto A24: HPLC analítica: Método 2, tR = 2,98 (99%). APCI-MS: 524 (100, [M+H]⁺).

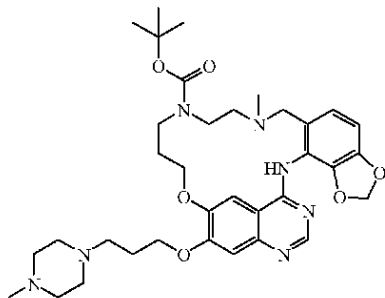
Compuesto A25: HPLC analítica: Método 2, tR = 3,93 (100%). APCI-MS: 624 (100, [M+H]⁺).

25 k) Preparación de compuesto A26



30 Se secó a vacío una mezcla de compuesto A24 (0,15 mmoles) y trifetilfosfina (0,31 mmoles) durante 30 minutos. Se añadió en una atmósfera inerte, THF seco (3 ml) y 3-bromo-1-propanol (0,24 mmoles). Se añadió gota a gota una disolución de DIAD (0,24 mmoles) en THF (1 ml). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporaron los disolventes, proporcionando compuesto A26.

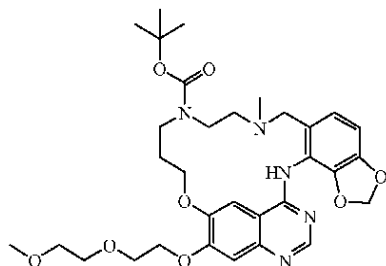
1) Preparación de compuesto A27



Se disolvió compuesto A26 (0,124 mmoles) en acetonitrilo seco (4 ml). Se añadió 1-metilpiperazina (4,47 mmoles) y se agitó durante la noche la mezcla de reacción a temperatura normal. Se trató la mezcla con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , después se extrajo dos veces con CHCl_3 . Se lavó la capa orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ de 100/0 a 90/10 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ al 1%) 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,075 g (espuma amarilla; rendimiento del 91,5% en dos etapas) de compuesto A27.

10 Ejemplo A3

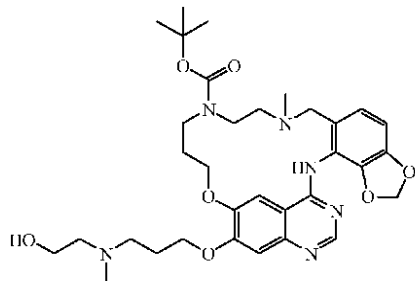
a) Preparación de compuesto A28



Se combinó compuesto A24 (0,115 mmoles) y trifetilfosfina (0,241 mmoles) y se secó durante 30 minutos usando una bomba de vacío. Se añadió THF seco (2 ml), seguido por 2-(2-metoxietoxi)etanol (0,183 mmoles). Se añadió gota a gota una disolución de DIAD (0,183 mmoles) en THF seco (1 ml). Se agitó la disolución de reacción resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ de 100/0 a 96/4), proporcionando 0,062 g (86%, espuma beige) de compuesto A28.

Ejemplo A4

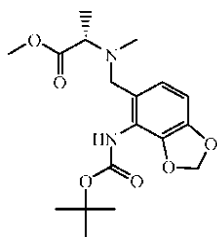
20 a) Preparación de compuesto A29



Se introdujo compuesto A26 (0,124 mmoles), 2-(metilamino)etanol (4,47 mmoles) y acetonitrilo seco (4 ml) en un tubo sellado. Se calentó la mezcla de reacción a 60°C , después se agitó durante la noche a 60°C . Se enfrió la mezcla de reacción, después se absorbió en CHCl_3 y se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se secó la capa orgánica separada (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ de 100/0 a 90/10 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ al 1%) 90/10), proporcionando 0,069 g de compuesto A29.

Ejemplo A5

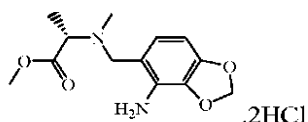
a) Preparación de compuesto A30



5 Se añadió a una suspensión de éster N-metil-L-alaninometílico (45,2 mmoles) en THF (240 ml) DIPEA (90,5 mmoles), compuesto A1 (30,1 mmoles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (60,3 mmoles) en pequeñas porciones. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexanos/EtOAc 2:1), proporcionando 9,5 g (86%) de compuesto A30 (configuración S) como un sólido blanco.

10 HPLC analítica: Método 1, tR = 3,47 (100%). APCI-MS: 367 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

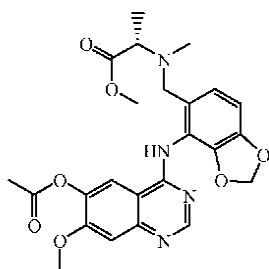
b) Preparación de compuesto A31



15 A una disolución de compuesto A30 (8,22 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (30 ml) a 0°C se añadió una disolución de HCl (4 M en dioxano) (48 ml). Después de 1,5 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se absorbió el residuo en Et_2O , se filtró y se lavó con Et_2O . Se recogió después el sólido y se secó a vacío, proporcionando 3,62 g (cuantitativo, conteniendo dioxano) de compuesto A31 (configuración S, polvo claro) como una sal de hidrocioruro (.2HCl).

HPLC analítica: Método 1, tR = 3,02 (98%).

c) Preparación de compuesto A32

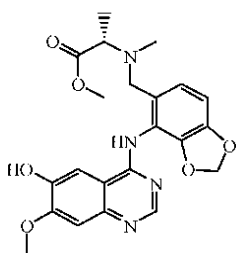


20 Se secó a vacío compuesto A31 (1,36 mmoles) y 6-acetoxi-4-cloro-7-metoxiquinazolina (1,36 mmoles) durante 15 minutos. Se añadió acetonitrilo (15 ml). Se calentó la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 40 minutos, después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4), se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,498 g (61%; espuma blanca; configuración S) de compuesto A32.

25

HPLC analítica: Método 1, tR = 3,02 (95%). APCI-MS: 483 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

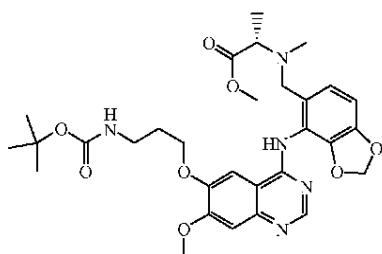
d) Preparación de compuesto A33



5 A una disolución de compuesto A32 (11,0 mmoles) en CH₃OH (55 ml) se añadió una disolución de HCl al 32%. (10,4 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 3 horas y después se concentró a presión reducida. Se absorbió el residuo con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando 5,04 g (rendimiento cuantitativo; configuración S) de compuesto A33 como una espuma clara, que se usó sin más purificación.

HPLC analítica: Método 1, tR = 2,79 (99%). APCI-MS: 441 (100, [M+H]⁺).

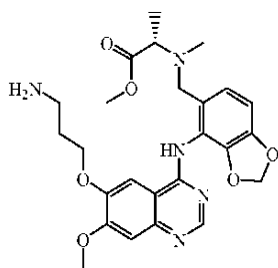
e) Preparación de compuesto A34



10 A una disolución de compuesto A33 (10,4 mmoles) en DMF seco (95 ml) se añadió K₂CO₃ anhidro (15,5 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió después (3-bromopropil)carbamato de terc-butilo (11,4 mmoles). Se agitó después la mezcla de reacción a 50°C. Después de 6 horas, se añadió (3-bromopropil)carbamato de terc-butilo adicional (0,5 g; 2,10 mmoles). Después de 5 horas se filtró la mezcla. Se enjuagó el residuo con EtOAc. Se lavó el líquido filtrado con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100:0 a 95:5), proporcionando 4,549 g (80%; configuración S) de compuesto A34 como una espuma incolora.

15 HPLC analítica: Método 1, tR = 3,41 (100%). APCI-MS: 599 (100, [M+H]⁺).

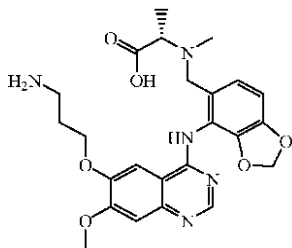
20 f) Preparación de compuesto A35



25 A una disolución de compuesto A34 (300 mg, 0,50 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml) a 0°C se añadió ácido trifluoroacético (10 ml, 0,13 moles). Después de 1 hora, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se eliminó el ácido trifluoroacético residual por coevaporación con CH₂Cl₂. Se absorbió el residuo en agua, se alcalinizó a pH 8-9 por adición de disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo varias veces con EtOAc después CH₂Cl₂. Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando 0,293 g (rendimiento cuantitativo; configuración S; usado en la siguiente etapa de reacción, sin más purificación) de compuesto A35.

30 HPLC analítica: Método 1, tR = 2,69 (97%). APCI-MS: 498 (100, [M+H]⁺).

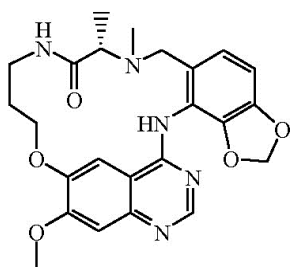
g) Preparación de compuesto A36



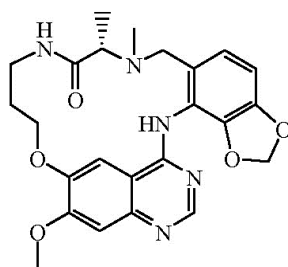
5 Se disolvió compuesto A35 como una sal de ácido trifluoroacético (1,67 mmoles) en una mezcla de CH₃OH (15 ml) y agua (1,5 ml). Se enfrió la disolución a 0°C. Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio (1,0 M) (17 mmoles) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente con agitación. Se agitó la mezcla de reacción durante 26 horas, después se concentró a la mitad de su volumen inicial y se añadieron unas gotas de NaH₃PO₄ hasta pH = 8. Se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5 (16 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,950 g (rendimiento cuantitativo; configuración S; usado en la siguiente etapa de reacción, sin más purificación) de compuesto A36.

10 HPLC analítica: Método 1, tR = 2,64 (100%). APCI-MS: 484 (100, [M+H]⁺).

h) Preparación de compuesto A37 y A38



Compuesto A37



Compuesto A38

.2HCl

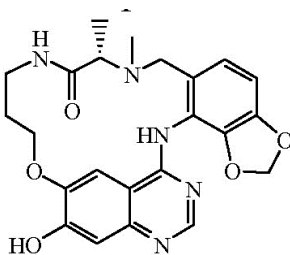
15 A una disolución de compuesto A36 (0,21 mmoles) bruto en DMF anhidro (20 ml) se añadió una disolución de HBTU (0,62 mmoles) y DIPEA (1,05 mmoles) en DMF anhidro (20 ml), durante un periodo de tiempo de 5,5 horas, vía una bomba de jeringa. Después se agitó además la mezcla de reacción durante 10 horas y se concentró a presión reducida. Se absorbió el residuo en CH₃OH y se filtró. Se concentró el líquido filtrado a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CHCl₃/CH₃OH 100:0 a 99:1) proporcionando 47 mg (49%; configuración S) de compuesto A37.

20 HPLC analítica: Método 1, tR = 2,90 (100%). APCI-MS: 466 (100, [M+H]⁺). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,58 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (a. s, 1H), 6,78 (a. s, 1H), 6,69 (d, J = 7,8, 1 H), 6,61 (d, J = 7,8, 1 H), 5,97 (d, J = 3,3; 2 H), 4,33 (a. s, 2H), 3,94 (s, OCH₃), 3,67 (a. s, 2H), 3,47 (a. s, 3H), 2,18 (s, NCH₃), 2,09 (m, 2H), 1,25 (d, J = 6,6; 3 H).

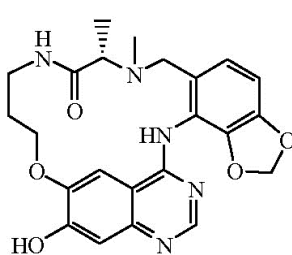
Se convirtió compuesto A37 en la sal de HCl por tratamiento con 2-propanol (8 ml) y una disolución acuosa concentrada de HCl (0,1 ml), proporcionando 36 mg de compuesto A38 (configuración S) como una sal de hidrocloreuro (.2HCl).

25 HPLC analítica: Método 1, tR = 2,87 (100%). APCI-MS: 466 (100, [M+H]⁺).

i) Preparación de compuesto A39 y A40



Compuesto A39



Compuesto A40

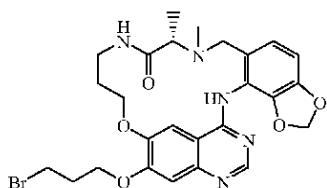
.2HCl

- 5 En un vial se introdujo sulfuro de sodio (Na_2S) nonahidratado (2,68 mmoles), compuesto A37 (0,27 mmoles), cloruro de litio (2,67 mmoles) y DMF anhidro (2,2 ml). Se selló después el vial, se fijó a un dispositivo de microondas y se agitó a 150°C durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4), se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CHCl_3 /hexanos/ CH_3OH de 5:5:0 a 5:5:1) proporcionando 40 mg (33%, configuración S) de compuesto A39.

El compuesto A39 (35 mg) se convirtió en la sal de HCl por tratamiento con 2-propanol y disolución ac., conc., de HCl (0,1 ml), proporcionando 33 mg (configuración S) de compuesto A40 como una sal de hidrocloruro (.2HCl)

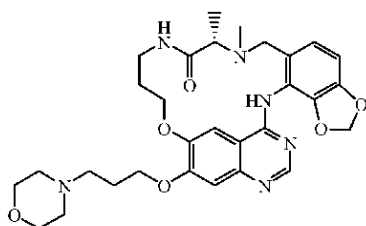
HPLC analítica: Método 1, $t_R = 2,78$ (100 %). APCI-MS: 452 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

- 10 j) Preparación de compuesto A41



- 15 Se secó a vacío una mezcla de compuesto A39 (0,22 mmoles) y trifetilfosfina (0,46 mmoles) durante 30 minutos y se disolvió en THF seco (2 ml). Se añadió 3-bromo-1-propanol (31 ml, 0,35 mmoles). Se añadió lentamente una disolución de DIPEA (0,35 mmoles) en THF (2 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Se filtró el residuo a través de gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 / CH_3OH 100:0 a 93:7). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando compuesto A41 (configuración S) como compuesto impuro que se usó sin más purificación.

- k) Preparación de compuesto A42

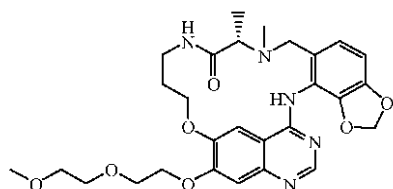


- 20 A una suspensión de compuesto A41 (0,22 mmoles) bruto en acetonitrilo seco, anhidro (7 ml) se añadió morfolina (7,29 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 89 horas, después se diluyó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4), se filtró, se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 / CH_3OH de 10:0 a 9:1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,115 g (90% por las dos etapas; configuración S; espuma blanca ligeramente oscurecida) de compuesto A42.

HPLC analítica: Método 1, $t_R = 2,60$ (96%). APCI-MS: 579 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo A6

- a) Preparación de compuesto A43



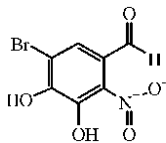
- 30 Se combinaron compuesto A39 (0,177 mmoles) y trifetilfosfina (0,372 mmoles), después se secó usando una bomba de vacío. En una atmósfera inerte, se añadió THF seco (2 ml). Se agitó la suspensión. Se añadió 2-(2-metoxietoxi)etanol (0,283 mmoles). Se añadió gota a gota una disolución de DIPEA (0,283 mmoles) en THF seco (1 ml). Se agitó la disolución de la reacción resultante durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, después se secó a vacío durante una hora. Se purificó el residuo (0,300 g) por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 / CH_3OH de 100:0 por 99:1, 98:2, 97:3 a 95:5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,074 g (76%; configuración S) de

35

compuesto A43.

Ejemplo A7

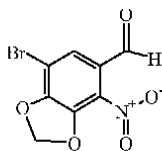
a) Preparación de compuesto A44



- 5 Se añadió a una suspensión de AlCl_3 anhidro (9,45 mmoles) en CH_2Cl_2 seco, anhidro (5 ml), en pequeñas porciones, 5-bromo-4-hidroxi-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (3,62 mmoles). Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se añadió gota a gota piridina (15,9 mmoles). Se dejó después que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se vertió en una mezcla de agua (50 ml) y se concentró una disolución acuosa de HCl (3,9 ml), se agitó a 55°C durante una hora y se enfrió de nuevo a 0°C . Se filtró el precipitado, se lavó con agua, se recogió y se secó a vacío, proporcionando 0,755 g (79%, como un polvo amarillo) de compuesto A44.

HPLC analítica: Método 2, tR = 3,56 (98%). RMN de ^1H (DMSO- d_6): ca 10,0 (muy a. s, OH), 9,68 (s, CHO), 7,80 (s, 1 H).

b) Preparación de compuesto A45

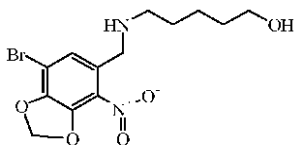


- 15 A una disolución de compuesto A44 en DMF anhidro (10 ml) se añadió diyodometano (3,81 mmoles). Se añadió en pequeñas porciones hidruro de sodio (55% en aceite de parafina, 4,0 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con una disolución acuosa de HCl 1 M y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4), se filtró, se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos 0:100 a 30:70). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,097 g (19%, como un polvo naranja) de compuesto A45.

HPLC analítica: Método 10, tR = 3,35 (90%). APCI-MS 273/275 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). RMN de ^1H (DMSO- d_6): 9,98 (s, CHO), 7,79 (s, 1 H), 6,54 (s, 2 H).

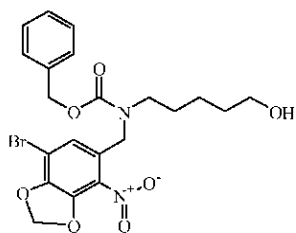
c) Preparación de compuesto A46

25



- 30 Se añadió 5-amino-1-pentanol (2,81 mmoles) a una disolución de compuesto A45 (1,36 mmoles) en 1,2-dicloroetano (14,4 ml). Se agitó la mezcla durante 15 minutos y se enfrió a 0°C . Se añadió en una porción ácido acético glacial (2,8 mmoles) y se añadió en pequeñas porciones $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,73 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se repartió el residuo entre CH_2Cl_2 y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se separó la capa orgánica, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida, proporcionando 0,490 g (rendimiento cuantitativo; usado en la siguiente etapa de reacción, sin más purificación) de compuesto A46.

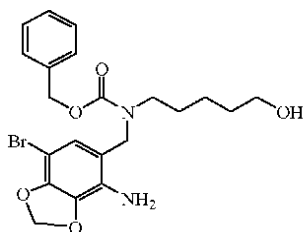
d) Preparación de compuesto A47



5 A una disolución del aminocompuesto A46 (1,36 mmoles) bruto en CH_2Cl_2 anhidro (19 ml) a 0°C se añadió en pequeñas porciones 1-[[[(fenilmetoxi)carbonil]oxi]-2,5-pirrolidinodiona (1,88 mmoles). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente, se agitó durante 4 horas, se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos 1:1 después 6:4). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,500 g (74%) de compuesto A47.

HPLC analítica: Método 10, $t_R = 4,49$ (96%). APCI-MS 495/497 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$)

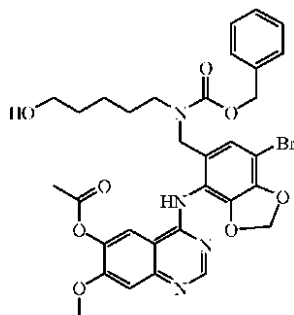
e) Preparación de compuesto A48



10 Una disolución de compuesto A47 (0,1 mmoles) en THF (1,4 ml, conteniendo 0,1 equivalente en moles de Et_3N) se hidrógeno durante 2 horas en presencia de una disolución de tiofeno (4 % en DIPE, 0,050 ml), óxido de vanadio (V) (5,7 mg) y Pt/C (5%) (50 mg). Se filtró después la mezcla de reacción por Celite. Se enjuagó el residuo del filtro con CH_2Cl_2 . Se concentró el líquido filtrado a presión reducida, proporcionando 0,045 g (97%, usado directamente sin ninguna purificación adicional) de compuesto A48. APCI-MS 465/467 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$) (medido según el método MS descrito en el procedimiento C general de la parte "compound identification")

15

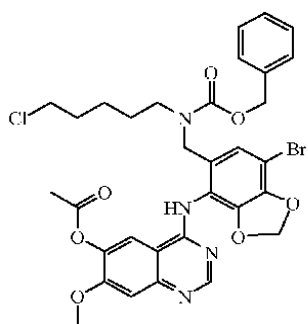
f) Preparación de compuesto A49



20 A una disolución de compuesto A48 (1,05 mmoles) en 2-propanol (10,7 ml) se añadió acetato de 4-cloro-7-metoxi-6-quinazolinol (éster) (1,26 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo. Después de 3 y 4 horas, se añadió acetato de 4-cloro-7-metoxi-6-quinazolinol (éster), adicional (53 mg y 80 mg, respectivamente). Después de 5 horas, se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100:0 a 98:2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,492 g (69%) de compuesto A49.

25 HPLC analítica: Método 10, $t_R = 3,56$ (92%). APCI-MS 681/683 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

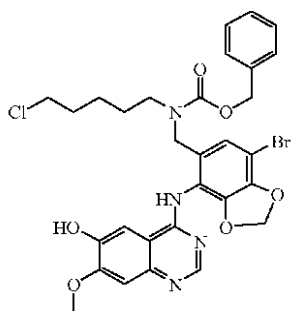
g) Preparación de compuesto A50



5 A una disolución de compuesto A49 (0,44 mmoles) en DMA anhidro (4 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,46 mmoles). Se puso la mezcla de reacción en un baño de aceite precalentado a 95°C y se agitó durante 3,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando 0,319 g (rendimiento cuantitativo, que se usó directamente para la siguiente etapa) de compuesto A50.

APCI-MS 699/701/703 (100, [M+H]⁺) (medido según el método MS descrito en el procedimiento C general de la parte "compound identification")

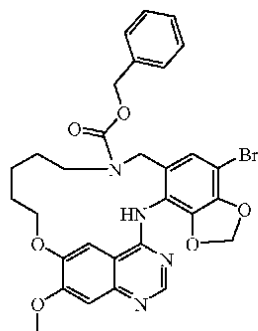
10 h) Preparación de compuesto A51



15 A una disolución del compuesto A50 (0,44 mmoles) bruto en CH₃OH (2 ml) se añadió una disolución de HCl al 32% (0,84 mmoles; 0,083 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 6,5 horas y a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se absorbió el residuo con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando 0,283 g (rendimiento del 98%, que se usó directamente para la siguiente etapa) de compuesto A51.

HPLC analítica: Método 1, tR = 4,48 (93%). APCI-MS: 657/659/661 (100, [M+H]⁺).

i) Preparación de compuesto A52



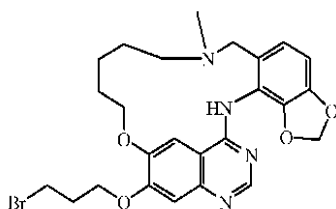
20 A una suspensión de Cs₂CO₃ (2,57 mmoles) en DMA anhidro (10,6 ml) se añadió lentamente (durante 3,25 horas, usando una bomba de jeringa) a 65°C, una disolución de compuesto A51 (0,343 mmoles) en DMA anhidro (4,2 ml). Se agitó después además la mezcla de reacción a 65°C durante 12 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en una mezcla de hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados varias veces con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto
25 bruto por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100:0 a 97:3). Se recogieron las fracciones de

producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,107 g (50%, como un polvo amarillo pálido) de compuesto A52.

APCI-MS 621/623 (100, [M+H]⁺) (medido según el método MS descrito en el procedimiento C general de la parte "compound identification")

5 Ejemplo A8

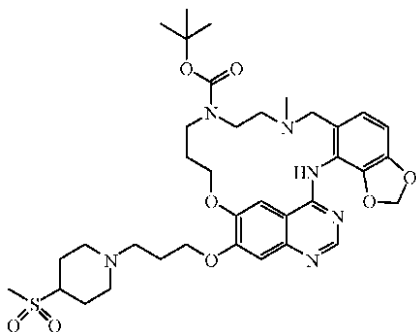
a) Preparación de compuesto A53



Se secó a vacío una mezcla de compuesto A12 (0,73 mmoles) y trifetilfosfina (1,54 mmoles) durante 10 minutos y se trató con THF seco (14 ml). Se añadió 3-bromo-1-propanol (1,17 mmoles). Se añadió gota a gota una disolución de DIPEA (1,17 mmoles) en THF seco (6 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió bromo-1-propanol extra (0,59 mmoles), trifetilfosfina (0,77 mmoles) y DIPEA (0,59 mmoles). Se continuó con agitación durante 1,75 horas. Se evaporaron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100:0 a 97:3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo sólido en CH₂Cl₂/EtOAc y se filtró. Se secó el sólido a vacío, proporcionando 0,230 g (59,2%) de compuesto A53. APCI-MS: 528/530 (100, [M+H]⁺) (medido según el método MS descrito en el procedimiento C general de la parte "compound identification").

Ejemplo A9

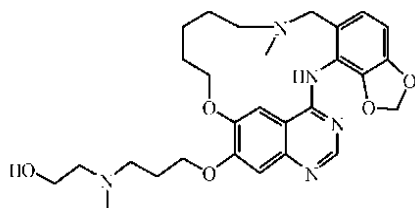
a) Preparación de compuesto A54



Se agitó una mezcla de compuesto A26 (0,124 mmoles), hidrocloreuro de 4-(metilsulfonil)piperidina (0,298 mmoles) y N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,372 mmoles) en acetonitrilo (4 ml) durante la noche a 50°C en un tubo sellado. Se añadió más hidrocloreuro de 4-(metilsulfonil)piperidina (0,298 mmoles) y N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,372 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 50°C. Se repartió esta mezcla entre una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y CHCl₃ (2 x). Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH de 100:0 a 95:5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,052 g (71%, espuma amarilla) de compuesto A54.

Ejemplo A10

a) Preparación de compuesto A55

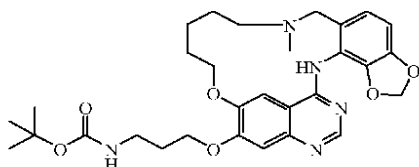


30

- 5 Se añadió un gran exceso de 2-(metilamino)etanol (8,575 mmoles) a una mezcla de compuesto A53 (0,245 mmoles) en acetonitrilo seco (8 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Después se calentó la mezcla a 75°C y se agitó de nuevo durante la noche. Se extrajo la mezcla con CHCl₃. Se lavó la capa orgánica separada con una disolución saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂, CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃)). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,120 g (93,5%) de compuesto A55.

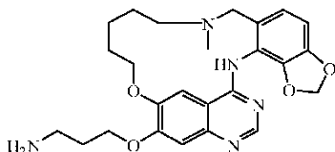
Ejemplo A11

a) Preparación de compuesto A56



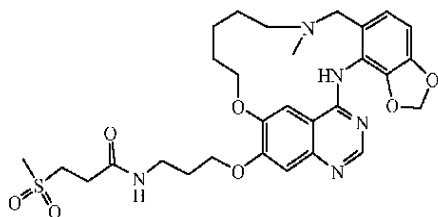
- 10 Se secó una mezcla de compuesto A12 (100 mg, 0,25 mmoles) y trifetilfosfina (135 mg, 0,52 mmoles) i. v. durante 10 minutos y se trató con THF seco (5 ml). Se añadió éster (3-hidroxipropil)-1,1-dimetiletilico de ácido carbámico (69 mg, 0,39 mmoles). Se añadió lentamente una disolución de DIAD (0,076 ml, 0,39 mmoles) en THF seco (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporaron los disolventes, se secó el residuo i. v. y se purificó por cromatografía líquida de alta realización preparativa (eluyente: hexano/EtOAc/CH₃OH de gradiente). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,105 g (76%) de compuesto A56. P.F.: 210-213°C. HPLC analítica: Método 2, t_R = 3,40 (97%). APCI-MS: 566 (100 [M+H]⁺).

b) Preparación de compuesto A57



- 20 Se trató una suspensión de compuesto A56 (90 mg, 0,16 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (3 ml) con TFA (3 ml) y se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se repartió el residuo entre CHCl₃ y NaHCO₃ acuoso saturado. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,074 g (cuantitativo) de compuesto A57. P.F.: dec > 190°C. HPLC analítica: Método 1, t_R = 2,77 (98%). APCI-MS: 466 (100 [M+H]⁺).

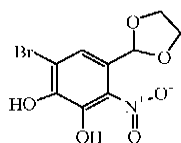
25 c) Preparación de compuesto A58



- 30 Se añadió DIPEA (0,000560 moles) a una suspensión de compuesto A57 (0,000140 moles), ácido 3-(metilsulfonil)propanoico (0,154 mmoles), 6-cloro-1-hidroxi-1H-benzotriazol (0,168 mmoles) y HCTU (0,168 mmoles) en DMF seco (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y después se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con una disolución de NaHCO₃ (semi-saturada), H₂O y salmuera. Después se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH), proporcionando 0,051 g (61%) de compuesto A58.

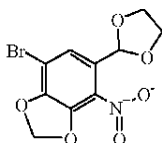
Ejemplo A12

a) Preparación de compuesto A59



- 5 Se agitó una mezcla de compuesto A44 (0,08350 moles) y resina Dowex® (21,3 g) en tolueno (870 ml) a temperatura ambiente. Se añadió 1,2-etanodiol (0,83495 moles) y se agitó la mezcla de reacción y se hizo hervir a reflujo durante la noche en atmósfera de argón. Se filtró la mezcla de reacción. Se lavó el residuo con metanol. Se evaporó el líquido filtrado. Se extrajo el residuo oleoso pardo con EtOAc. Se secó la capa orgánica separada, se lavó con agua (2 x), una vez con salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 25,9 g de compuesto A59.

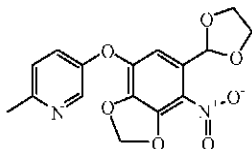
b) Preparación de compuesto A60



- 10 A una disolución de catecol compuesto A59 (25,9 g, 84,6 mmoles) y óxido de cobre (II) (2,42 g, 30,5 mmoles) en DMF anhidro (660 ml) se añadió diyodometano (34 ml, 0,43 moles). Se añadió en pequeñas porciones hidruro de sodio (60% en aceite de parafina, 8,5 g, 0,19 moles). Se agitó después la mezcla de reacción a 80°C durante 13 horas, se dejó enfriar a temperatura normal, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 0:100 a 40:60) para proporcionar 13,1 g (49% por las dos etapas),
15 de compuesto A60 como un polvo amarillo.

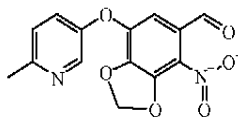
C₁₀H₈BrNO₆ (318,1). RMN de ¹H (DMSO-d₆): 7,27 (s, 1 H), 6,38 (s, 2 H), 6,21 (s, 1 H), 3,92 (m, 4 H).

c) Preparación de compuesto A61



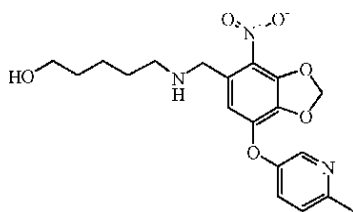
- 20 Se agitó una mezcla de compuesto A60 (9,43 mmoles), 6-metil-3-piridinol (18,86 mmoles), polvo de Cu (9,43 mmoles) y Cs₂CO₃ (14,13 mmoles) en DMF seco (50 ml) durante 5 horas a 90°C. Se detuvo el calentamiento y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con una disolución acuosa semisaturada de NaCl, una vez con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (aceite pardo) por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc 7/3 a 1/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 1,78 g (27%) de compuesto A61.
25

d) Preparación de compuesto A62



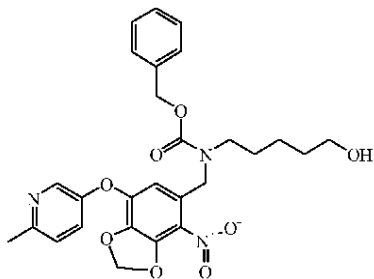
- 30 Se agitó la mezcla de compuesto A61 (6,7 mmoles) en CH₂Cl₂ (90 ml) y H₂O (30 ml). Se añadió TFA (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante el fin de semana a 40°C. Se evaporó el disolvente. Se repartió el concentrado acuoso entre EtOAc (500 ml) y una disolución acuosa de K₂CO₃ al 10% (400 ml). Se agitó vigorosamente la mezcla bifásica. Se añadió en pequeñas porciones polvo de K₂CO₃ hasta que fue alcalino. Se separó la capa orgánica, se lavó con una disolución acuosa de K₂CO₃ al 10%, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, después se co-evaporó con Et₂O, proporcionando 1,92 g (94,5%) de compuesto A62.

e) Preparación de compuesto A63



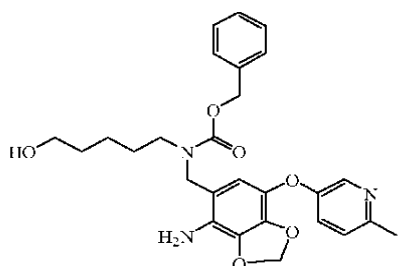
5 Se disolvió compuesto A62 (7,18 mmoles) en 1,2-dicloroetano (87 ml). Se añadió 5-amino-1-pentanol (14,36 mmoles) y se agitó la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se enfrió después la mezcla a 0°C y se añadió ácido acético (14,36 mmoles). Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (14,36 mmoles) en pequeñas porciones y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 15 minutos a 0°C. Se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se continuó con agitación durante la noche. Se repartió la mezcla de reacción entre (2 x) CH_2Cl_2 y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 2,85 g (aceite amarillo; usado en la siguiente etapa de reacción, sin más purificación) de compuesto A63.

10 f) Preparación de compuesto A64



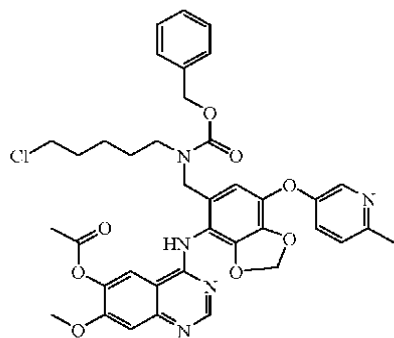
15 Se disolvió compuesto A63 (7,18 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (87 ml). Se enfrió la disolución en un baño de hielo. Se añadió en pequeñas porciones 1-[[[fenilmetoxi]carbonil]oxi]-2,5-pirrolidindiona (7,90 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0°C, después durante 3 horas a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de reacción dos veces con CH_2Cl_2 , se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente para proporcionar un residuo que se purificó después por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc 70/30 a 100/0). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 4,85 g de compuesto A64.

g) Preparación de compuesto A65



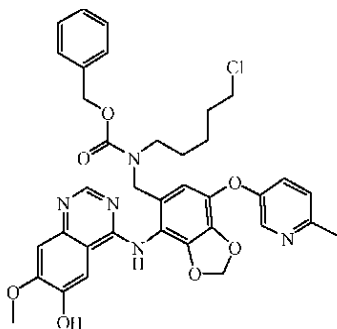
20 Se hidrógeno una disolución de compuesto A64 (3,820 mmoles) en CH_3OH (80 ml) durante 4 horas con Pt/C (5%) (0,3 g) como catalizador. Después de absorción de H_2 (3 equiv.), se separó por filtración el catalizador sobre Na_2SO_4 y Celite y se evaporó el líquido filtrado, proporcionando 1,97 g (aceite pardo, usado en la siguiente etapa de reacción, sin más purificación) de compuesto A65.

25 h) Preparación de compuesto A66

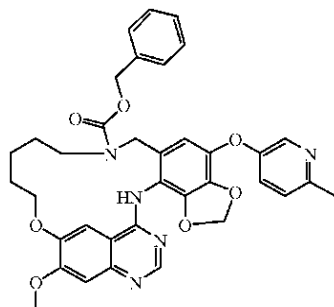


- 5 Se disolvió Compuesto A65 (2,818 mmoles) en DMA (26 ml). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (15,78 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a 95°C. Se agitó la mezcla de reacción con una mezcla de EtOAc (700 ml) y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (150 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con unos 150 ml adicionales de disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (150 ml). Se lavó la capa orgánica separada con agua (5 x 100 ml), una vez con salmuera (100 ml), después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 2,01 g (usado en la siguiente etapa de reacción, sin más purificación) de compuesto A66.

i) Preparación de compuesto A67



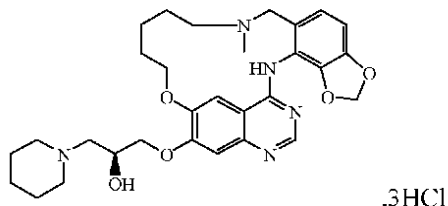
- 10 Se disolvió compuesto A66 (2,8 mmoles) en CH₃OH (16 ml) y después se añadió una disolución de HCl al 32% (0,66 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 50°C y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente y se extrajo el residuo con EtOAc (3x) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se lavó la capa orgánica separada con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 1,9 g (usado en la siguiente etapa de reacción, sin purificación adicional) de compuesto A67.
- 15 j) Preparación de compuesto A68



- 20 Se suspendió Cs₂CO₃ (21,42 mmoles) en tiobismetano (85 ml) y se calentó la suspensión a 60°C en una atmósfera inerte. Se añadió gota a gota una disolución de compuesto A67 (2,818 mmoles) en tiobismetano (40 ml) vía una jeringa durante un periodo de 3,5 horas. Se agitó la mezcla de reacción a durante la noche a 60°C. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo-agua (1 l). Se extrajo esta mezcla con EtOAc (3 x 400 ml). Se lavó la capa orgánica separada con agua (4 x 200 ml), salmuera (1 x 200 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH de 100/0 a 96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 1,09 g (60%) de compuesto A68.

Ejemplo B1

- 25 Preparación de compuesto B1



- 5 Se trató una disolución de compuesto A13 (0,16 mmoles) en CH_2Cl_2 (1 ml) y 2-propanol (5 ml) con piperidina (1,6 mmoles). Se calentó la mezcla a 70°C durante 18 horas. Se evaporaron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100:0 a 95:5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se trató una parte (0,06 mmoles) de este residuo con 2-propanol (3 ml)/disolución acuosa conc. de HCl (0,1 ml), se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,038 g (93%) de compuesto B1 como una sal de hidrocloreuro (configuración S; .3HCl).

HPLC analítica: Método 1, tR = 2,80 (98%). APCI-MS: 550 (100 [M+H]⁺)

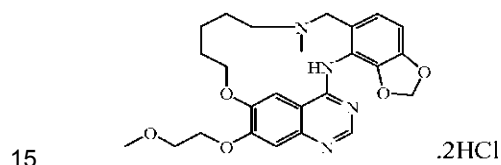
- 10 Los siguientes compuestos se prepararon por analogía al Compuesto B1.

Tabla F-1

<p style="text-align: center;">.3HCl</p>	<p style="text-align: center;">.3HCl</p>
Co. N° B24; .3HCl; Configuración S	Co. N° B25; .3HCl; Configuración R
<p style="text-align: center;">.3HCl</p>	<p style="text-align: center;">.3HCl</p>
Co. N° B 62; .3HCl; Configuración S, S	Co. N° B 63; Configuración S, S

Ejemplo B2

Preparación de compuesto B2

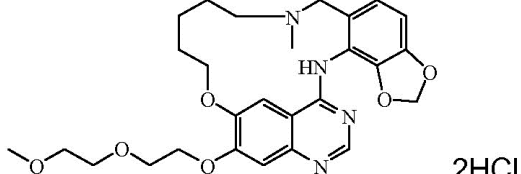
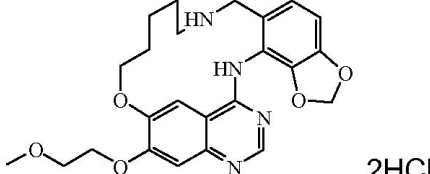
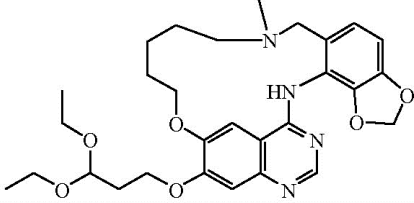


- 20 Se trató una mezcla de compuesto A12 (0,10 mmoles) y trifetilfosfina (0,14 mmoles) con THF (2 ml) y con 2-metoxietanol (0,68 mmoles). Se añadió lentamente una disolución de éster bis(1-metiletilico) de ácido diazenodicarboxílico (0,11 mmoles) en THF (0,5 ml). Se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente, después se añadieron trifetilfosfina (19 mg, 0,07 mmoles) adicional y éster bis(1-metiletilico) de ácido diazenodicarboxílico (0,06 mmoles) y se continuó con agitación durante 3 horas. Se repartió el residuo entre agua y CH_2Cl_2 . Se secó la capa orgánica separada (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (aceite pardo, 154 mg) por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{EtOH}$ 99:1 a 95:5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,027 g (60,5%, polvo claro) de compuesto B2 como una sal de hidrocloreuro (.2HCl).

- 25 HPLC analítica: Método 1, tR = 1,52 (98%). APCI-MS: 467 (100 [M+H]⁺)

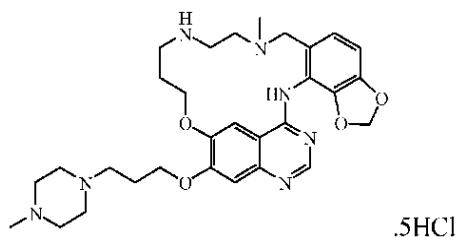
Los siguientes compuestos se prepararon por analogía al Compuesto B2.

Tabla F-2

 <p style="text-align: center;">Co. N° B31; .2HCl</p>	 <p style="text-align: center;">Co. N° B 33; .2HCl</p>
 <p style="text-align: center;">Co. N° B32</p>	

Ejemplo B3

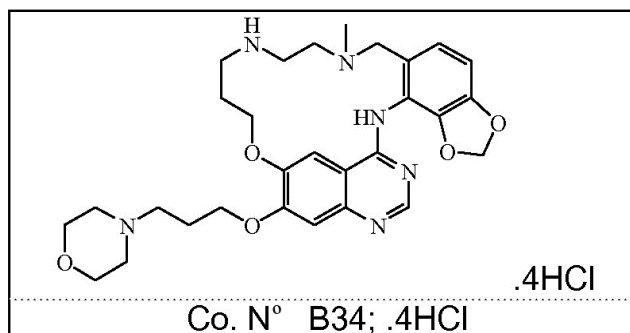
5 Preparación de compuesto B3



10 Se agitó una mezcla de compuesto A27 (0,104 mmoles) en Et₂O (c. s.) y se enfrió a 0°C en un baño de hielo en atmósfera de N₂. Se añadió HCl (4 N en dioxano) (3 ml) y se agitó la mezcla durante 15 minutos en el baño de hielo, después durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se añadió Et₂O. Se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con Et₂O y se secó, proporcionando 0,073 g (93,6%) de compuesto B3 como una sal de hidrocloreuro (.5HCl).

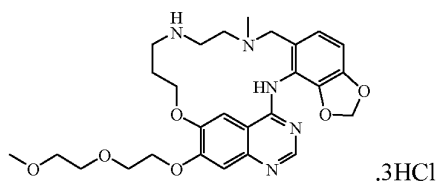
Los siguientes compuestos se prepararon por analogía al Compuesto B3.

Tabla F-3



15 Ejemplo B4

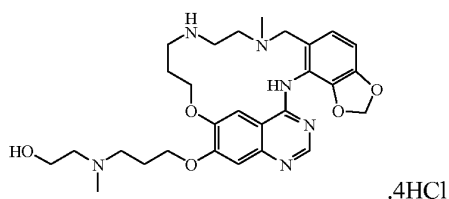
Preparación de compuesto B4



- 5 Se agitó una mezcla de compuesto A28 (0,089 mmoles) en Et₂O (c. s.) y se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de N₂. Se añadió HCl (4 N en dioxano) (3 ml) y se agitó la mezcla durante 15 minutos a 0°C, después durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se añadió Et₂O y se agitó la mezcla durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con Et₂O y se secó, proporcionando 0,042 g (73,7%) de compuesto B4 como una sal de hidrocloreto (.3HCl).

Ejemplo B5

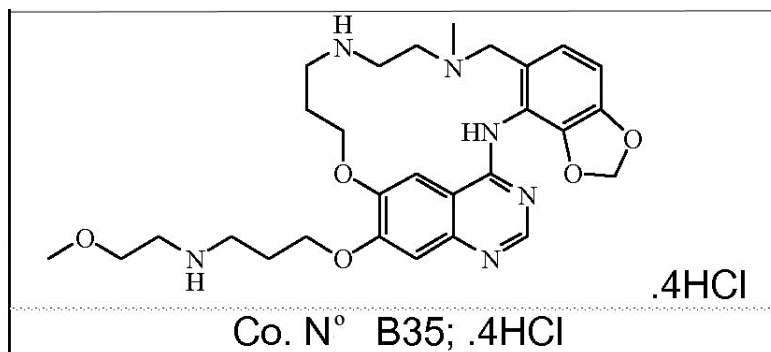
Preparación de compuesto B5



- 10 Se agitó una mezcla de compuesto A29 (0,000097 moles) en Et₂O (c. s.) y se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de N₂. Se añadió HCl (4 N en dioxano) (3 ml) y se agitó la mezcla durante 15 minutos en el baño de hielo, después durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se añadió Et₂O y se agitó la mezcla durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con Et₂O y se secó, proporcionando 0,072 g (rendimiento cuantitativo; usado en la siguiente etapa de reacción sin más purificación) de compuesto B5 como una sal de hidrocloreto (.4HCl).
- 15

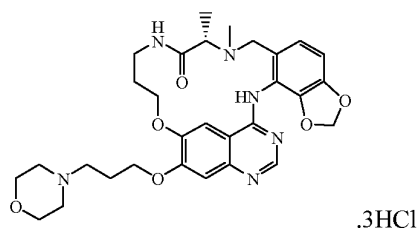
Los siguientes compuestos se prepararon por analogía al Compuesto B5.

Tabla F-4



Ejemplo B6

- 20 Preparación de compuesto B6



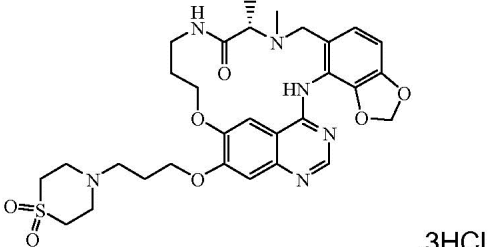
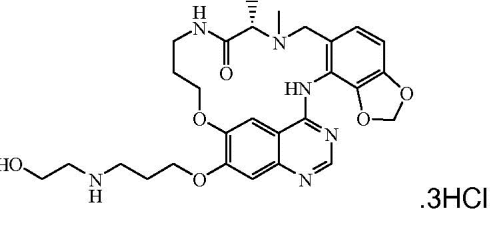
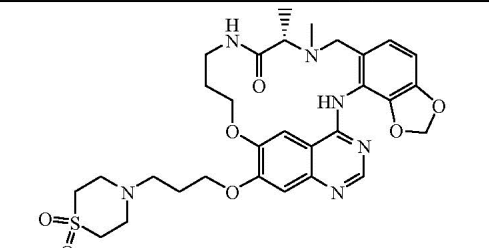
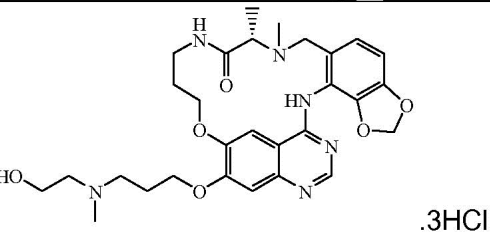
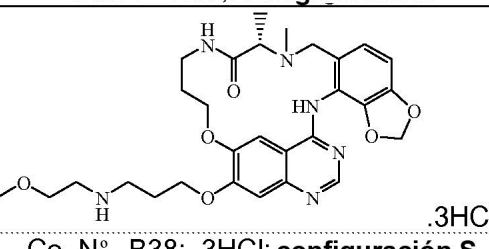
A una suspensión de compuesto A42 (0,16 mmoles) en 2-propanol (3 ml) se añadió una disolución acuosa de HCl al 32% (0,1 ml). Se concentró después la mezcla a sequedad a presión reducida, se redisolvió en una mezcla de 2-propanol/una disolución acuosa de HCl al 32% (3 : 0,1 ml) y se reconstituyó. Se retiraron las cantidades residuales

de HCl acuoso por coevaporación con 2-propanol (x 3) y Et₂O (x 1). Se absorbió el residuo en Et₂O, se filtró y se lavó con Et₂O. Se recogió después el sólido y se secó, proporcionando 0,098 g (91%, como un polvo claro) de compuesto B6 como una sal de hidrocloreuro (.3HCl; configuración S).

P.F.: dec. > 198°C. HPLC analítica: Método 1, t_R = 2,71 (96%). APCI-MS: 579 (100, [M+H]⁺)

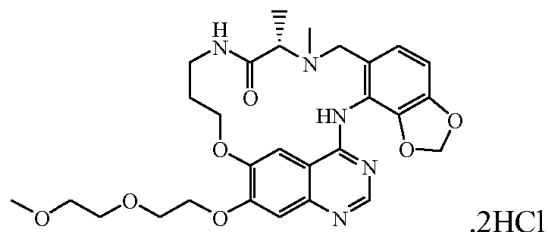
- 5 Las sales de HCl en la Tabla F-5 se prepararon por analogía al Compuesto B6. Las bases libres en la Tabla F-5 se prepararon por analogía al compuesto A42 (el compuesto A42 es la base libre del compuesto B6).

Tabla F-5

 <p style="text-align: right;">.3HCl</p> <p style="text-align: center;">Co. N° B36; .3HCl; configuración S</p>	 <p style="text-align: right;">.3HCl</p> <p style="text-align: center;">Co. N° B39; .3HCl; configuración S</p>
 <p style="text-align: right;">.3HCl</p> <p style="text-align: center;">Co. N° B37; configuración S</p>	 <p style="text-align: right;">.3HCl</p> <p style="text-align: center;">Co. N° B40; .3HCl; configuración S</p>
 <p style="text-align: right;">.3HCl</p> <p style="text-align: center;">Co. N° B38; .3HCl; configuración S</p>	

Ejemplo B7

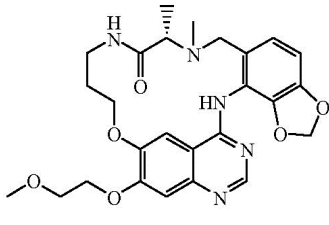
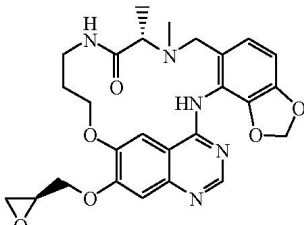
- 10 Preparación de compuesto B7



- 15 A una suspensión de compuesto A43 (0,126 mmoles) en 2-propanol (3 ml) se añadió una disolución de HCl acuosa concentrada al 32% (20 gotas). Se concentró después la mezcla a sequedad a presión reducida, se redisolvió en una mezcla de 2-propanol/ disolución acuosa de HCl al 32% (3 : 0,1 ml) y se reconcentró. Se retiraron las cantidades residuales de HCl acuoso por coevaporación con 2-propanol (x 3) y Et₂O (x 1). Se absorbió el residuo en Et₂O, se filtró y se lavó con Et₂O. Se recogió después el sólido y se secó, proporcionando 0,070 g (89%, como un polvo claro) de compuesto B7 como una sal de hidrocloreuro (.2HCl; configuración S).

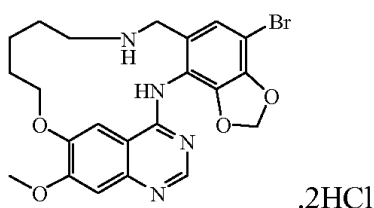
Las sales de HCl en la Tabla F-6 se prepararon por analogía al Compuesto B7. Las bases libres en la Tabla F-6 se prepararon por analogía al compuesto A43 (el compuesto A43 es la base libre del compuesto B7).

Tabla F-6

 .2HCl	 Co. N° B42; configuración S, S
Co. N° B41; .2HCl; configuración S	Co. N° B42; configuración S, S

Ejemplo B8

Preparación de compuesto B8



5

La desbencilación de compuesto A52 se consiguió añadiendo disolución de HBr al 48% (0,0142 moles) a compuesto A52 (0,171 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 25 minutos a 80°C, después se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Se añadió 2-propanol para coevaporar HBr. Se diluyó el residuo con EtOAc, después se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (x 2), salmuera (x 1), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (61 mg) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0, 99/1, 98/2, 97/3 y 95/5). Se recogieron las fracciones de producto más puras y se evaporó el disolvente.

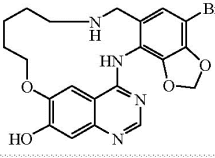
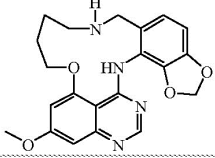
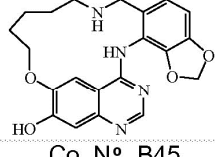
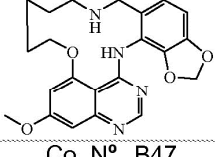
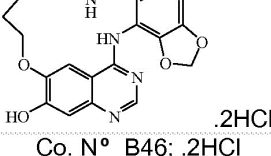
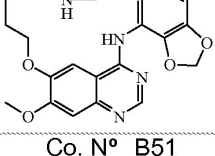
10

Se realizó con posterioridad la formación de sal por resuspensión del residuo (0,028 g) en 2-propanol (6 ml) y se convirtió en la sal de hidrocloreuro (.2HCl) con una disolución acuosa de HCl al 32% (10 gotas). Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se resuspendió el polvo resultante en 2-propanol y se trató de nuevo con una disolución de HCl al 32% (10 gotas). Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se trituro el residuo bajo Et₂O. Se evaporó el disolvente. Se trituro el residuo bajo Et₂O, se separó por filtración, se lavó tres veces con Et₂O, se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,0285 g de compuesto B8 como una sal de hidrocloreuro (.2HCl)

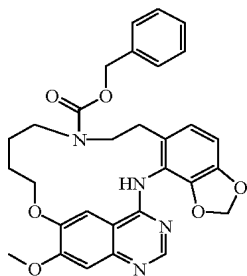
15

Los siguientes compuestos se prepararon por analogía a Compuesto B8.

20 Tabla F-7

 Co. N° B44	 Co. N° B49
 Co. N° B45	 Co. N° B47
 .2HCl Co. N° B46; .2HCl	 Co. N° B51

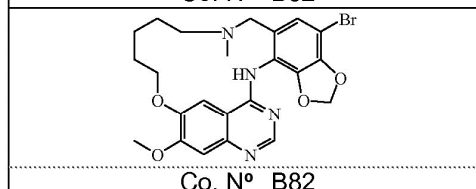
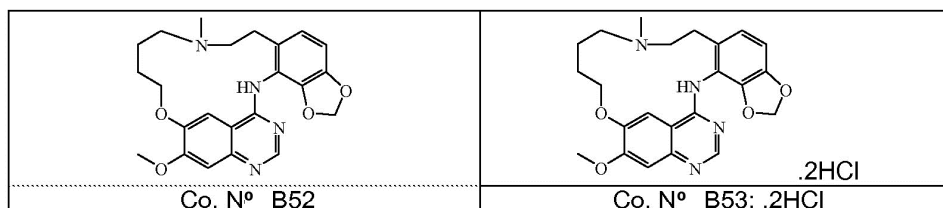
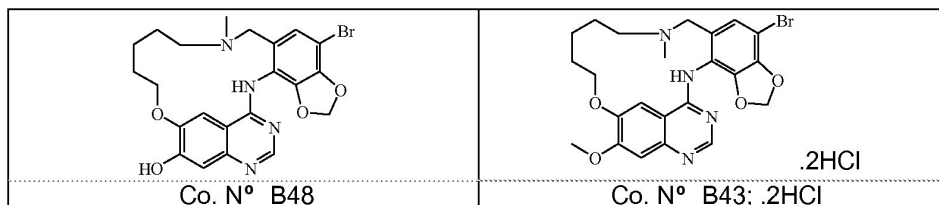
El compuesto B50



se preparó por analogía al compuesto A52.

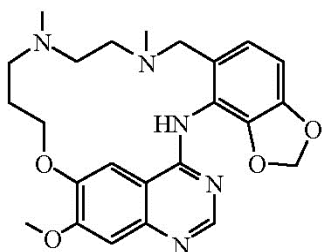
Pero para la reacción de desbencilación, los siguientes compuestos se prepararon por analogía al Compuesto B8.

5

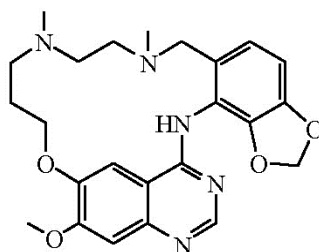


Ejemplo B9

Preparación de compuesto B9 y B10



Compuesto B9



Compuesto B10

.3HCl

10

Se disolvió una mezcla de compuesto A21 (0,23 mmoles) y paraformaldehído (4,6 mmoles) en CH₃OH (16 ml) y ácido acético (26,51, 0,46 mmoles). Bajo N₂, se añadió Pt/C (5%) (94 mg) y se hidrogenó la mezcla a presión normal a temperatura ambiente durante 15 horas. Se filtró la mezcla por una almohadilla de celite y Na₂SO₄. Se lavó el

residuo (CH₃OH, después CH₃OH/CH₂Cl₂ 1:1). Se concentró el líquido filtrado y se dio tratamiento final al residuo (distribución del residuo entre un disolvente orgánico y una disolución acuosa, como se indica: CH₂Cl₂, disolución acuosa saturada de NaHCO₃). Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente proporcionando un polvo blanco (94 mg) que se suspendió en Et₂O/hexano 1:1. Se separó el producto por filtración, se lavó (Et₂O/hexano 1:1) y se secó a vacío, proporcionando 86 mg (83%) de compuesto B9.

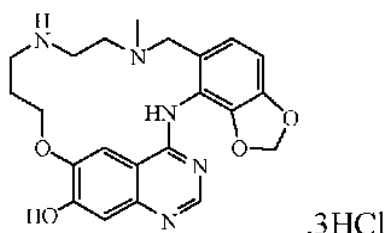
HPLC analítica: Método 2, tR = 2,62 (99%). APCI-MS: 452 (100, [M+H]⁺). RMN de ¹H (DMSO-d₆): 11,2 (a. s, NH), 8,50 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 6,82 (d, J = 7,9; 1 H), 6,74 (d, J = 7,8; 1 H), 6,03 (s, 2 H), 4,45 (a. t, OCH₂), 3,98 (s, OCH₃), 3,68 (a. s, 2H), 2,65 (a. s, 2 H), 2,44 (s, NCH₃), 2,44 - 2,41 (a. m, 4 H), 2,00 (s, NCH₃), 1,84 (a. m, 2 H).

10 Se absorbió una muestra de compuesto B9 (0,16 mmoles) en 2-propanol (3 ml) tratado con 0,2 ml de una disolución acuosa de HCl al 32% y se evaporó. Este tratamiento se repitió dos veces. Se coevaporó después el residuo dos veces de 2-propanol (2 ml) y Et₂O (2 ml). El residuo se suspendió en Et₂O y se filtró. Se lavó el sólido (Et₂O) y se secó a vacío, proporcionando 85 mg (79%) de compuesto B10 como una sal de hidrocloreuro (.3HCl).

HPLC analítica: Método 2, tR = 2,61 (100%). APCI-MS: 452 (100, [M+H]⁺)

15 Ejemplo B10

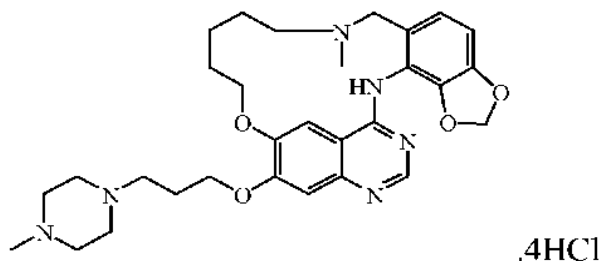
Preparación de compuesto B11



20 El compuesto A23 (0,142 mmoles) se suspendió en 2-propanol (3 ml). Una disolución de HCl al 32% (10 gotas) se añadió gota a gota a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a vacío. Se resuspendió el residuo en 2-propanol (3 ml). Se añadió una disolución de HCl al 32% (10 gotas). Se evaporó el disolvente. Se añadió 2-propanol y se coevaporó (2 x). Se añadió Et₂O y se coevaporó (2 x). Se filtró el concentrado y se lavó el residuo del filtro con Et₂O, después se secó, proporcionando 0,068 g (90,6%, polvo amarillo) de compuesto B11 como una sal de hidrocloreuro (.3HCl).

Ejemplo B11

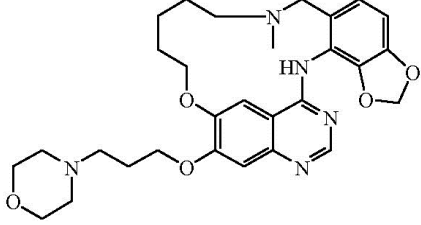
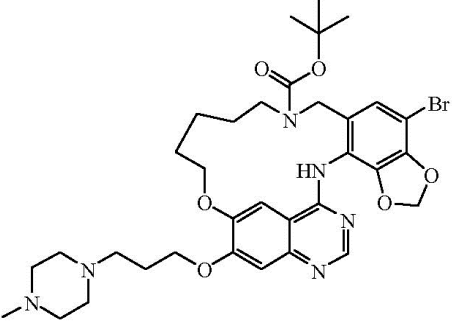
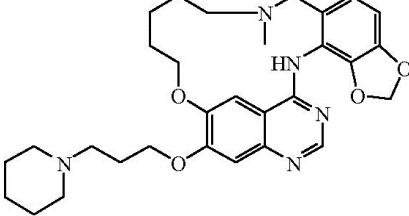
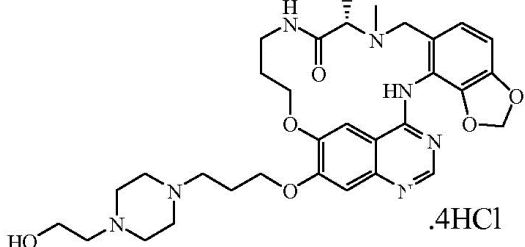
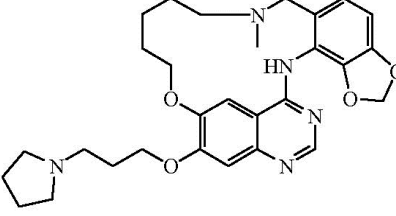
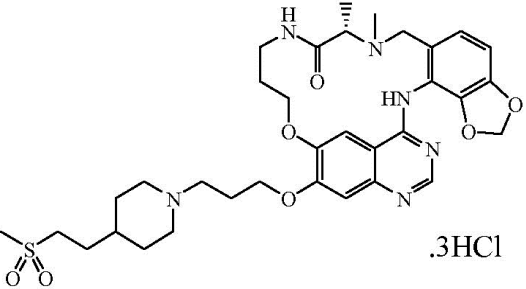
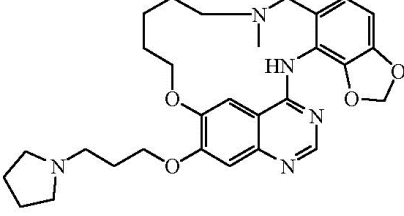
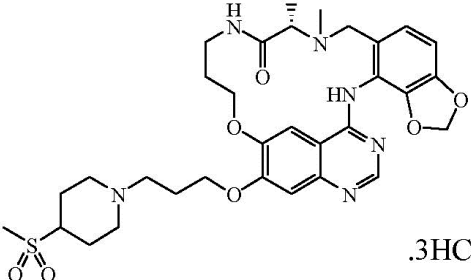
25 Preparación de compuesto B12

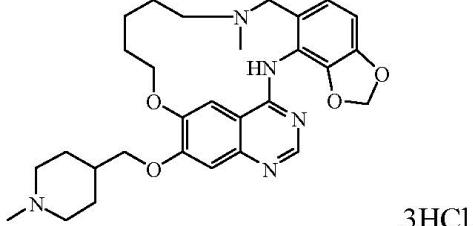
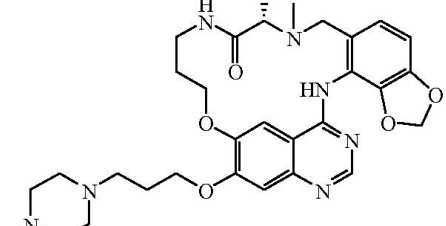
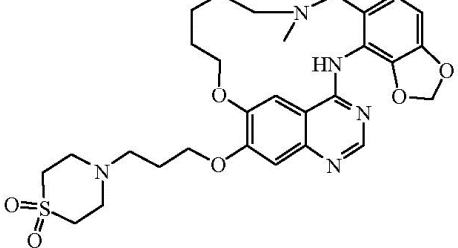
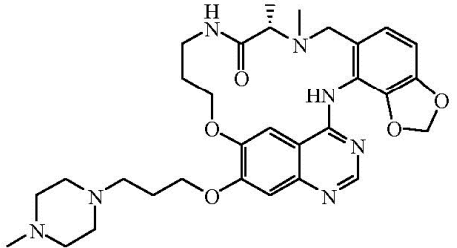
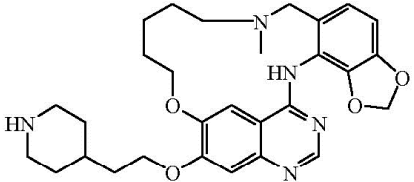
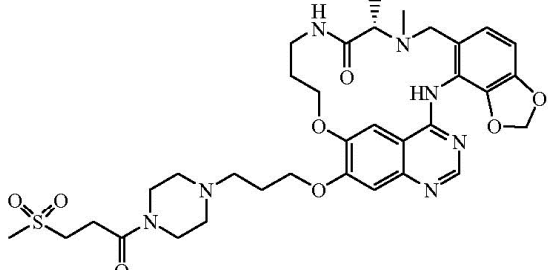
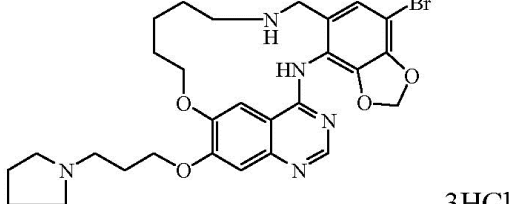
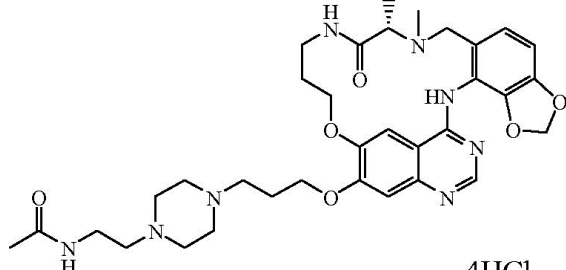
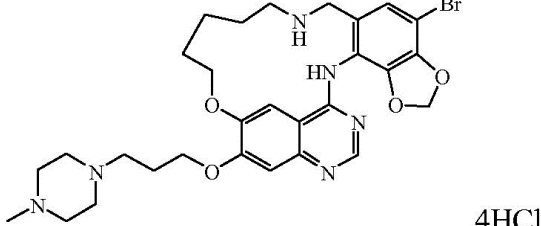
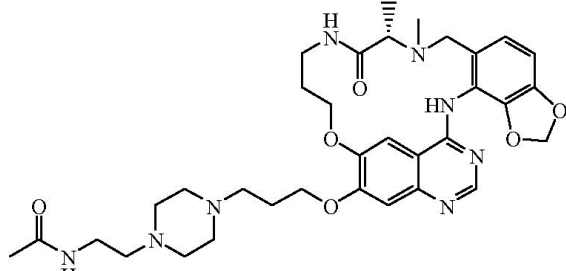


30 El compuesto A53 (0,245 mmoles) se suspendió en acetonitrilo (10 ml). Se añadió 1-metilpiperazina (9,01 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa de NaHCO₃. Se extrajo esta mezcla con CHCl₃ (3 x). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH de 100/0 por 95/5 por CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94/5/1 a 90/9/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se lavó el residuo en Et₂O, se separó por filtración y se secó. Se disolvió esta fracción (0,080 g) en 2-propanol y se convirtió en la sal de hidrocloreuro (.4HCl) con HCl/2-propanol. Siguiendo el tratamiento con 2-propanol y Et₂O y coevaporación, se suspendió el residuo en Et₂O, se separó por filtración, se lavó con Et₂O, después se secó a vacío, proporcionando 0,095 g de compuesto B12 como una sal de hidrocloreuro (.4HCl).

Los siguientes compuestos se prepararon por analogía al Compuesto B12.

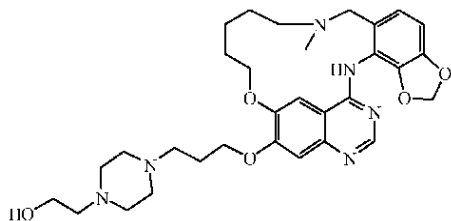
Tabla F-8

 <p>.3HCl</p>	 <p>.3HCl</p>
<p>Co. N° B18; .3HCl</p>	<p>Co. N° B29</p>
 <p>.3HCl</p>	 <p>.4HCl</p>
<p>Co. N° B19; .3HCl</p>	<p>Co. N° B54; .4HCl; configuración S</p>
 <p>.3HCl</p>	 <p>.3HCl</p>
<p>Co. N° B20; .3HCl</p>	<p>Co. N° B55; .3HCl; configuración S</p>
 <p>.3HCl</p>	 <p>.3HCl</p>
<p>Co. N° B21</p>	<p>Co. N° B56; .3HCl; configuración S</p>

 <p>.3HCl</p>	 <p>.4HCl</p>
<p>Co. N° B22; .3HCl</p>	<p>Co. N° B57; configuración S</p>
 <p>.3HCl</p>	 <p>.4HCl</p>
<p>Co. N° B23; .3HCl</p>	<p>Co. N° B58; .4HCl; configuración S</p>
	
<p>Co. N° B26</p>	<p>Co. N° B59; configuración S</p>
 <p>.3HCl</p>	 <p>.4HCl</p>
<p>Co. N° B27; .3HCl</p>	<p>Co. N° B60; .4HCl; configuración S</p>
 <p>.4HCl</p>	
<p>Co. N° B28; .4HCl</p>	<p>Co. N° B61; configuración S</p>

Ejemplo B12

Preparación de compuesto B13



- 5 Se añadió 1-piperazinoetanol (0,98 mmoles) a una disolución de compuesto A53 (0,15 mmoles) en acetonitrilo seco (8 ml). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió 1-piperazinoetanol (128 mg, 0,98 mmoles) adicional y acetonitrilo (4 ml) y se continuó con agitación durante 24 horas. Se trató la mezcla con CH_2Cl_2 y se filtró. Se evaporó el líquido filtrado. Se repartió el residuo entre CHCl_3 y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se separó la capa orgánica, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,350 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida de columna
- 10 sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ ac. conc. 10:1:0,1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,070 g (84,3%) de compuesto B13.

HPLC analítica: Método 1, $t_R = 2,78$ (90%). APCI-MS: 579 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 153 (100).

Los siguientes compuestos se prepararon por analogía a Compuesto B13.

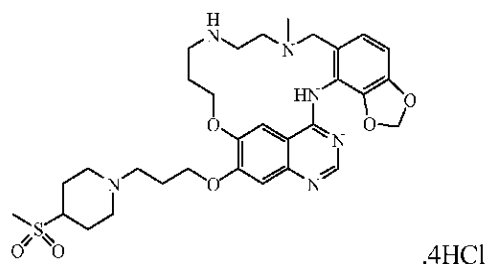
Tabla F-9

<p>Co. N° B65; .2HCl</p>	<p>Co. N° B66</p>
--------------------------	-------------------

15

Ejemplo B13

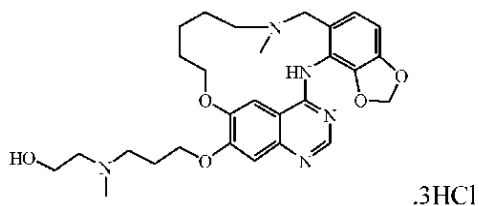
Preparación de compuesto B14



- 20 Se agitó una mezcla de compuesto A54 (0,063 mmoles) en Et_2O y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una disolución de HCl (4 M en dioxano) (3 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura a 0°C . Después, se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo bajo Et_2O , se separó por filtración, se lavó con Et_2O , después se secó, proporcionando 0,066 g (rendimiento cuantitativo; usado en la siguiente etapa de la reacción, sin más purificación)
- 25 de compuesto B14 como una sal de hidrocioruro (.4HCl).

Ejemplo B14

Preparación de compuesto B15



- 5 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se trató una disolución de compuesto A55 (0,187 mmoles) en 2-propanol (3 ml) con una disolución de HCl al 32% (10 gotas). Se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en 2-propanol (3 ml) y se trató de nuevo con una disolución de HCl al 32% (10 gotas). Se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en 2-propanol (3 ml) y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en Et₂O (3 ml), se separó por filtración por un filtro de vidrio fritado, se lavó con Et₂O (3 ml), después se secó, proporcionando 0,107 g (90%) de compuesto B15 como una sal de hidrocloreto (.3HCl).

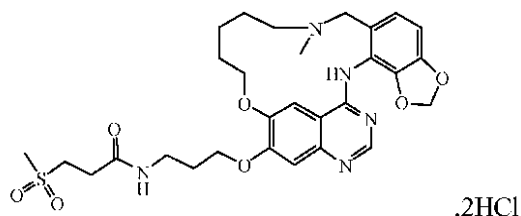
Las sales de HCl en la Tabla F-10 se prepararon por analogía al Compuesto B15. Las bases libres en la Tabla F-10 se prepararon por analogía al compuesto A55 (el compuesto A55 es la base libre del compuesto B15).

10 Tabla F-10

 Co. N° B67	 Co. N° B70; .3HCl
 Co. N° B68; .3HCl	 Co. N° B71
 Co. N° B69; .3HCl	 Co. N° B72

Ejemplo B15

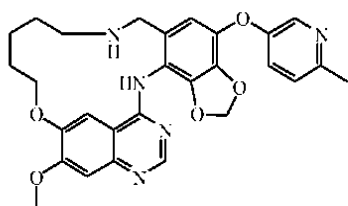
Preparación de compuesto B16



- 15 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se trató una disolución de compuesto A58 (0,080 mmoles) en 2-propanol (3 ml) con una disolución de HCl al 32% (10 gotas). Se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en 2-propanol (3 ml) y se trató de nuevo con una disolución de HCl al 32% (10 gotas). Se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en Et₂O (3 ml), se filtró por un filtro de vidrio fritado, se lavó con Et₂O (3 ml), después se secó, proporcionando 0,046 g (85%) de compuesto B16 como una sal de hidrocloreto (.2HCl).

20 Ejemplo B16

Preparación de compuesto B17

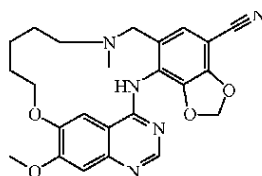


.3HCl

5 Se hidrogenó una mezcla de compuesto A68 (0,32 mmoles) en CH₃OH (11,2 ml) y CH₂Cl₂ (1,6 ml) con Pd/C al 10% (0,190 g) como un catalizador. Después de absorción de H₂ (1 equiv), se filtró el catalizador por una almohadilla de Na₂SO₄ y Celite, y se evaporó el líquido filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna corta sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH de 100/0 por 99/1, 98/2 y 97/3 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo (0,074 g) se suspendió en 2-propanol (15 ml). Se añadieron diez gotas de una disolución de HCl al 32% para obtener una disolución homogénea. Se evaporó el disolvente. Se suspendió el sólido en 2-propanol de nuevo y se trató la suspensión con una disolución de HCl al 32%. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió Et₂O y se sometió la mezcla a condiciones de ultrasonidos. Se evaporó el disolvente. Se absorbió el residuo en Et₂O, después se separó por filtración, se resuspendió en Et₂O (x 3), se separó por filtración y se secó a presión reducida durante la noche, proporcionando 0,0785 g de compuesto B17 como una sal de hidrocloreuro (.3HCl).

Ejemplo B17

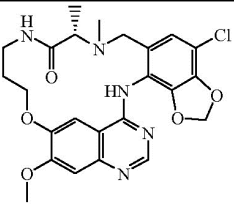
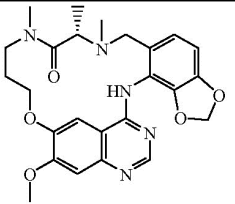
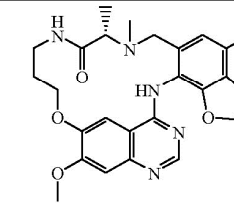
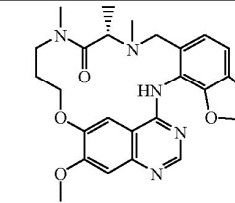
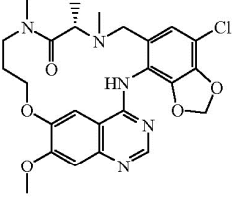
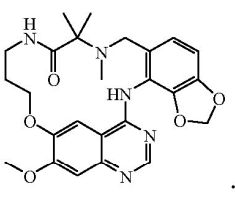
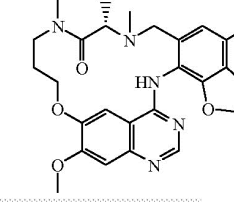
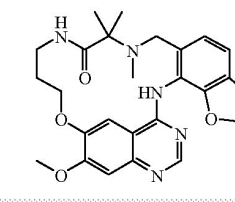
Preparación de compuesto B30



15 Se agitó una mezcla de compuesto B82 (0,080 g, 0,00016 moles), cianuro de cinc (Zn(CN)₂) (0,017 g, 0,000145 moles), Zn (0,002 g, polvo), DPPF (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) (0,017 g, 0,000031 moles) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (Pd₂(dba)₃) (0,017 g, 0,000016 moles) se secó a vacío durante 5 minutos y se trató en argón con DMA desgaseado, seco (2,5 ml; absoluto). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 minuto y después se calentó la mezcla en un dispositivo de microondas durante 30 minutos a 150°C. Se repartió el residuo entre EtOAc y una disolución acuosa semi-saturada de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica, se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (polvo pardo; 0,098 g) se suspendió en CH₃OH/Et₂O 1/1 (2 ml) y se filtró. Se lavó el sólido primero con CH₃OH/Et₂O y después con Et₂O, y después se secó a vacío. Rendimiento: 0,055 g de compuesto B30 (77%).

25 Los siguientes compuestos se prepararon por analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo A5 h)

Tabla F-11

 Co. N° B74; .2HCl; configuración S	 Co. N° B78; .2HCl; configuración S
 Co. N° B75; configuración S	 Co. N° B79; configuración S
 Co. N° B76; .2HCl; configuración S	 Co. N° B80; .2HCl
 Co. N° B77; configuración S	 Co. N° B81

B. Identificación de compuesto

Métodos LCMS:

5 Procedimiento general A:

La medición de HPLC se realizó usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprendía una bomba cuaternaria con desgaseador, un automuestreador, un horno de columna (ajustado a 40°C, a menos que se indique de otro modo), un detector de haz de diodos (DAD, por sus siglas en inglés) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. El flujo de la columna se dividió a un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización de electropulverización. Se adquirieron espectros de masas por barrido desde 100 a 1.000 en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general B:

15 La medición de HPLC se realizó usando un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que comprendía una bomba cuaternaria con desgaseador, un automuestreador, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. El flujo de la columna se dividió a un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización de electropulverización. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 100°C en el LCT (espectrómetro de masas de Tiempo de Vuelo Zspray™ de Waters - para los métodos 6 y 7) y 3,15 kV a 110°C en el ZQ™ (espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Zspray™ de Waters - por el método 8). Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

20

Procedimiento general C:

5 La medición de HPLC se realizó usando un sistema que comprendía una bomba de gradiente cuaternario Dionex P580LPG, un automuestreador TSP (Termoseparación)- o Gilson ASPEC, un detector de haz de diodos (DAD) Dionex UVD340S o un detector de UV de doble longitudes de onda TSP y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. La temperatura de la columna fue temperatura ambiente. El sistema de datos cromatográficos fue Chromeleon Vs. 6.60 o superior.

La detección de masa se realizó por Análisis de inyección de flujo (FIA, por sus siglas en inglés) (por ej., MeOH, ácido fórmico al 0,2%) en un espectrómetro de masas Thermo Finnigan AQA™ o Thermo Finnigan MSQ™ plus. La ionización fue APCI+ (ionización química a presión atmosférica).

10 Típicamente, las mediciones se realizaron a 3-4 voltajes de cono simultáneamente. El voltaje de cono fue modificado durante la medición en intervalos cortos por ej., por Thermo Finnigan AQA™ a 5, 15 y 30 V y por ej., por el Thermo Finnigan MSQ™ plus a 40, 50 y 70 V, alternante en ca. 0,3 segundos. La temperatura de la sonda APCI fue 350°C. Se adquirieron espectros de masas por barrido desde 100 a 800 en 2,5 segundos. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador.

15 Procedimiento general D:

20 La medición de HPLC se realizó usando un sistema de cromatografía líquida de la serie Agilent 1100 que comprendía una bomba binaria con desgaseador, un automuestreador, un horno de columna, un detector UV y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. El flujo de la columna se dividió a un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización de electropulverización. El voltaje capilar fue 3 kV, la temperatura del cuadrupolo se mantuvo a 100°C y la temperatura de desolvatación fue 300°C. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Agilent Chemstation.

Procedimiento general E:

25 La medición LC se realizó usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprendía una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columnas (fijado a 55°C), un detector de haz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. El flujo de la columna se dividió a un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización de electropulverización. Se adquirieron espectros de masas por barrido desde 100 a 1.000 en 0,18 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3,5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

30

Método 1:

35 Además procedimiento general C: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa sobre una columna Develosil RPAq (4,6 x 50 mm) con un caudal de 1,5 ml/min. La detección UV a 220 nm y 254 nm. Se empleó un barrido de gradiente lineal de 5% de acetonitrilo y 95% de agua (TFA al 0,1%; TFA se define como ácido trifluoroacético) a 100% de acetonitrilo en 5 minutos y se mantuvo durante 1 minuto.

Método 2:

40 Además procedimiento general C: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa sobre una columna Develosil RPAq (4,6 x 50 mm) con un caudal de 1,5 ml/min. La detección UV a 220 nm y 254 nm. Se empleó un barrido de gradiente lineal de 10% de acetonitrilo y 90% de agua (TFA al 0,1%) a 100% de acetonitrilo en 5 minutos y se mantuvo durante 1 minuto.

Método 3:

45 Además procedimiento general C: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa sobre una columna Develosil RPAq (4,6 x 50 mm) con un caudal de 1,5 ml/min. La detección UV a 220 nm y 254 nm. Se empleó un barrido de gradiente lineal de 40% de acetonitrilo y 60% de agua (TFA al 0,1%) a 100% de acetonitrilo en 5 minutos y se mantuvo durante 1 minuto.

Método 4:

50 Además procedimiento general D: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa sobre una columna YMC-Pack ODS-AQ C18 (4,6 x 50 mm) con un caudal de 2,6 ml/min. Se usó un barrido de gradiente de 95% de agua y 5% de acetonitrilo a 95% de acetonitrilo en 4,80 minutos y se mantuvo durante 1,20 minutos. Se adquirieron espectros de masas por barrido desde 100 a 1.400. El volumen de inyección fue 10 µl. La temperatura de la columna fue 35°C.

Método 5:

Además procedimiento general D: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa sobre una columna YMC-Pack ODS-AQ C18 (4,6 x 50 mm) con un caudal de 2,6 ml/min. Se usó un barrido de gradiente de 88% de agua y 12% de acetonitrilo a 88% de acetonitrilo en 3,40 minutos y se mantuvo durante 1,20 minutos. Se adquirieron espectros de masas por barrido desde 110 a 1.000. El volumen de inyección fue 10 µl. La temperatura de la columna fue 35°C.

Método 6:

Además procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa sobre una columna Xterra-RP C18 (5 µm, 3,9 x 150 mm) con un caudal de 1,0 ml/min a una temperatura de 30°C. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo; para realizar una condición de gradiente de 85 % de A, 15 % de B (mantenido durante 3 minutos) a 20 % de A, 80 % de B en 5 minutos, mantenido a 20 % de A y 80 % de B durante 6 minutos y se reequilibró con condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 20 µl. El voltaje de cono fue 20 V para modo de ionización positiva y 20 V para modo de ionización negativa. Se adquirieron espectros de masas por barrido desde 100 a 900 en 0,8 segundos usando un retardo entre barridos de 0,08 segundos.

Método 7:

Además procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa sobre una columna Xterra-RP C18 (5 µm, 3,9 x 150 mm) con un caudal de 1,0 ml/min a una temperatura de 30°C. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100 % de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100 % de acetonitrilo; para realizar una condición de gradiente de 85 % de A, 15 % de B (mantenido durante 3 minutos) a 20 % de A, 80 % de B en 5 minutos, mantenido a 20 % de A y 80 % de B durante 6 minutos y reequilibrado con condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 20 µl. El voltaje de cono fue 5 V para modo de ionización positiva. Se adquirieron espectros de masas por barrido desde 100 a 900 en 0,8 segundos usando un retardo entre barridos de 0,08 segundos.

Método 8:

Además procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa sobre una columna Xterra-RP C18 (5 µm, 3,9 x 150 mm) con un caudal de 1,0 ml/min a una temperatura de 30°C. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100 % de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100 % de acetonitrilo; para realizar una condición de gradiente de 85 % de A, 15 % de B (mantenido durante 3 minutos) a 20 % de A, 80 % de B en 5 minutos, mantenido a 20 % de A y 80 % de B durante 6 minutos y reequilibrado con condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 20 µl. El voltaje de cono fue 20 V para modo de ionización positiva y negativa. Se adquirieron espectros de masas por barrido desde 100 a 1.000 en 0,4 segundos usando un retardo entre barridos de 0,3 segundos.

Método 9:

Además procedimiento general A: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa sobre una Chromolith (4,6 x 25 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para realizar una condición de gradiente de 96 % de A, 2 % de B y 2 % de C, a 49 % de B y 49 % de C en 0,9 minutos, a 100 % de B en 0,3 minutos y se mantuvo durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje de cono fue 10 V para modo de ionización positiva y 20 V para modo de ionización negativa.

Método 10:

Además procedimiento general C: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa sobre una columna Develosil RPAq (4,6 x 50 mm) con un caudal de 1,5 ml/min. La detección UV a 220 nm y 254 nm. Se empleó un barrido de gradiente lineal de 20 % de acetonitrilo y 80 % de agua (TFA al 0,1%) a 100 % de acetonitrilo en 5 minutos y se mantuvo durante 1 minuto.

Método 11:

Además procedimiento general C: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa sobre una columna Develosil RPAq (4,6 x 50 mm) con un caudal de 1,5 ml/min. La detección UV a 220 nm y 254 nm. Se empleó un barrido de gradiente lineal de 15 % de acetonitrilo y 85 % de agua (TFA al 0,1%) a 100 % de acetonitrilo en 5 minutos y se mantuvo durante 1 minuto.

Método 12:

Además procedimiento general E: La UPLC de fase inversa (Cromatografía Líquida de Alta Realización) se llevó a cabo en una columna C18 (BEH) etilsiloxano/sílice de puente (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en H₂O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para realizar una condición de gradiente de 95 % de A y 5 % de B a 5 % de A y 95 % de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje de cono fue 10 V para modo de ionización

positiva y 20 V para modo de ionización negativa.

Método 13:

- 5 Además de procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3,5 μm , 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5 % de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para realizar una condición de gradiente de 100 % de A a 1 % de A, 49 % de B y 50 % de C en 6,5 minutos, a 1 % de A y 99 % de B en 1 minuto y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto y se reequilibró con 100 % de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 μl . El voltaje de cono fue 10 V para modo de ionización positiva y 20 V para modo de ionización negativa.
- 10 Puntos de fusión:
- Para una serie de compuestos, se obtuvieron puntos de fusión con un banco caliente de Kofler, que consistía en una placa calentada con gradiente lineal de temperatura, un indicador deslizable y una escala de temperatura en grados Celsius. Los valores se obtuvieron con incertidumbres experimentales que comúnmente se asocian con este método analítico.
- 15 Para una serie de compuestos, se obtuvieron puntos de fusión con un aparato de puntos de fusión de Büchi B-540 o B-545 (en tubos capilares abiertos). El medio de calentamiento fue un bloque de metal. Se observó visualmente la fusión de la muestra mediante una lente de aumento y un gran contraste de luz. Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 3 ó 10°C/minuto. La temperatura máxima fue 300°C. Los valores se obtuvieron con incertidumbres experimentales que comúnmente se asocian con este método analítico.
- 20 Tabla: Datos de tiempo de retención (tR en minutos), pico MH⁺, punto de fusión y estereoquímica.

Comp. N°	tR	M (MH ⁺)	Método LC/GC/MS	Punto de fusión (°C)	Estereoquímica
A10	0,87	409	9		
	2,70	409	2		
A11	1,01	423	9		
	3,04	423	1		
A12	0,95	409	9		
	1,22	409	1		
B31	1,01	511	9		
B1	2,80	550	1		S
B2	1,52	467	1		
	1,01	467	9		
B18	1,04	536	9		
B19	1,01	534	9		
B20	2,94	520	1		
	0,57	520	12		
B12	1,05	549	9		
B22	1,05	520	9		
B13	0,96	579	9		
	2,78	579	1		
B68	0,95	572	9		
B16	0,94	600	9		
B69	0,89	510	9		
B15	0,94	524	9		
B70	0,96	524	9		

ES 2 569 428 T3

Comp. N°	tR	M (MH+)	Método LC/GC/MS	Punto de fusión (°C)	Estereoquímica
B23	0,99	584	9		
B65	1,01	654	9		
B24	0,93	600	9		S
B25	0,94	600	9		R
A57	2,77	466	1		
B17	0,94	516	9		
B43	1,08	501	9		
B8	3,23	487	1		
	0,80	487	12		
A22	2,69	438	2		
	0,57	438	12		
B9	2,62	452	2		
B10	2,61	452	2		
	0,84	452	12		
A38	2,87	466	1		S
	0,61	466	12		
B30	3,25	448	1		
A8	2,05	543	5		
	3,66	543	11		
	1,16	543	12		
B44	8,44	473	6		
B45	0,84	395	9		
B46	1,17	395	4		
A23	2,57	424	2		
B11	2,58	424	2		
	0,49	424	12		
A20	3,32	623	2		
	0,93	623	12		
B34	2,85	551	1		
	5,09	551	13		
A24	2,98	524	2		
	0,89	524	12		
A40	2,78	452	1		S
	0,54	452	12		
A27	3,99	664	1		
A29	4,09	639	1		
	0,74	639	12		
A28	3,48	626	3		
B5	2,44	539	2		

Comp. N°	tR	M (MH+)	Método LC/GC/MS	Punto de fusión (°C)	Estereoquímica
	4,08	539	13		
B3	2,41	564	2		
	0,46	564	12		
B35	2,54	539	2		
	0,48	539	12		
B4	2,79	526	2		
	0,66	526	12		
A54	3,02	727	2		
B14	2,92	627	1		
	4,83	627	13		
A42	0,79	579	9		
	2,60	579	1		
	0,47	579	12		
B6	2,71	579	1		
	0,47	579	12		
B32	3,33	539	2		
	0,98	539	12		
A68	0,98	650	9		
B54	2,53	622	1		S
	0,47	622	12		
B55	2,69	683	1		S
	0,51	683	12		
B38	2,64	567	1		S
	0,51	567	12		
B39	3,96	553	2		S
B40	2,70	567	1		S
	0,46	567	12		
B56	2,66	655	1		S
	0,48	655	12		
B41	2,80	510	1		S
	0,66	510	12		
A43	2,97	554	1		S
B7	2,86	554	1		S

ES 2 569 428 T3

Comp. N°	tR	M (MH+)	Método LC/GC/MS	Punto de fusión (°C)	Estereoquímica
B42	2,90	508	1		S,S
	0,62	508	12		
B27	8,03	584	6	224	
B47	7,16	409	6	250	
B48	9,17	487	6		
B71	8,10	588	6	241	
B58	2,52	592	1		S
	0,48	592	12		
B57	2,68	592	1		S
B59	2,63	712	1		S
	0,47	712	12		
B61	2,58	663	1		S
B60	2,57	663	1		S
B37	2,76	627	1		S
B36	2,63	627	1		S
	0,61	627	12		
B63	2,61	609	1		S,S
B62	2,51	609	1		S,S
	0,45	609	12		
B74	3,05	500	1		S
	0,80	500	12		
B77	3,03	514	1		S
B76	0,89	514	9		S
B33	1,18	453	5		
B66	8,24	657	6		
B28	7,86	613	6	244	
B72	8,19	602	6		
B49	8,80	395	6		
B78	0,82	480	9		S
B79	2,90	480	1		S
B81	n. d.	480	n. d.		

Comp. N°	tR	M (MH+)	Método LC/GC/MS	Punto de fusión (°C)	Estereoquímica
B80	2,74	480	1		
B50	3,72	543	2		
	1,11	543	12		
B51	2,80	409	1		
B52	2,66	423	1		
	0,47	423	12		
B53	0,76	423	9		

n. d.: no determinado

C. Ejemplos farmacológicos

Se valoró la inhibición in vitro de cinasa c-Src usando la tecnología de filtro de fibra de vidrio como es descrito por Davies, S. P. et al., *Biochem J.* (2.000), 351; pág. 95-105.

- 5 En la tecnología de filtro de fibra de vidrio la actividad de la cinasa se midió usando un sustrato apropiado que se incubaba con la proteína cinasa mencionada en presencia de ATP radiomarcado (^{33}P). La fosforilación (^{33}P) del sustrato se mide con posterioridad como radiactividad ligada en un filtro de fibra de vidrio.

C1: ensayo de filtro de c-Src.

- 10 En un ensayo basado en filtro alternativo se valoró la actividad final de cinasa usando un tamiz de fosfoalmacenamiento en vez de recuento de centelleo.

En este ensayo se llevó a cabo la reacción de la cinasa Src a 25°C durante 10 minutos en una placa de microtítulo de 96 pozos. El volumen de reacción de 25 µl contiene MOPS 8 mM pH 7,0, Mg-acetato 20 mM, AEDTNa₂ 0,2 mM, MnCl₂ 0,5 mM, ATP no marcado 1,0 µM, AT³³P 0,2 µCi, 20 ng de poli(Glu,Tyr) 4:1 y 5 ng de Src humana.

- 15 Se detuvo la reacción añadiendo 5 µl de una disolución de ácido fosfórico al 3%. Después se detectaron 5 µl de la mezcla de reacción sobre un filtro Filtermat A (Wallac) y se lavó 3 veces durante 5 min. en ácido fosfórico 75 mM y 1 vez durante 5 min. en metanol previamente a secado y cuantificación sobre el Typhoon (Amersham) usando un tamiz de fosfoalmacenamiento.

C2: Ensayo de cinasa Fyn

- 20 En este ensayo se llevó a cabo la reacción de la cinasa Fyn a 25°C durante 10 minutos en una placa de microtítulo de 96 pozos. El volumen de reacción de 25 µl contiene MOPS 8 mM pH 7,0, Mg-acetato 20 mM, AEDTNa₂ 0,2 mM, MnCl₂ 0,5 mM, ATP no marcado 1,0 µM, AT³³P 0,2 µCi, 20 ng de poli(Glu,Tyr) 4:1 y 5 ng de Fyn humana.

Se detuvo la reacción añadiendo 5 µl de una disolución de ácido fosfórico al 3%. Después se detectaron 5 µl de la mezcla de reacción sobre un filtro Filtermat A (Wallac) y se lavó 3 veces durante 5 min., en ácido fosfórico 75 mM y 1 vez durante 5 min., en metanol previamente a secado y recuento de centelleo.

- 25 Las siguientes tablas proporcionan los valores de pIC50 para los compuestos según la invención.

Comp. N°	C1: pIC50 filtro de c-SRC	C2: pIC50 cinasa Fyn
A9	5,64	>6
A10	5,59	>6
A11	n. d.	7,74
A12	<5	7,46
B31	5,58	>9
B18	6,33	>9
B19	6,21	8,91
B21	6,24	10,24

Comp. N°	C1: pIC50 filtro de c-SRC	C2: pIC50 cinasa Fyn
B5	6,30	7,68
B3	6,35	7,93
B35	6,20	7,53
B4	5,83	7,63
A54	n. d.	7,16
B14	n. d.	7,71
A25	n. d.	<6
A42	n. d.	7,19

Comp. N°	C1: pIC50 filtro de c- SRC	C2: pIC50 cinasa Fyn
B1	6,27	>9
B12	6,58	9,56
B2	5,96	8,11
B22	5,89	<6
B73	<5	7,55
B13	6,53	8,44
B68	6,16	>6
B16	5,64	>6
B69	6,32	8,21
B15	6,25	9,76
B70	6,11	8,30
B23	6,15	>6
B65	5,74	8,24
B24	6,17	>6
B25	5,85	8,28
A56	<5	>6
A57	6,03	7,74
B17	<5	7,39
B43	<5	7,71
B8	5,19	7,78
A22	5,49	7,40
B10	5,72	7,66
A38	5,48	6,61
A8	n. d.	6,69
B44	n. d.	6,68
A23	<5	<6
B11	<5	<6
A20	6,73	8,16
B34	6,37	>6
A24	<5	<6
A40	<5	<6
A27	5,65	7,65
A29	5,58	7,36
A28	<5	>6

Comp. N°	C1: pIC50 filtro de c- SRC	C2: pIC50 cinasa Fyn
B6	n. d.	7,42
B32	n. d.	7,42
A68	n. d.	<6
B54	n. d.	7,29
B55	n. d.	6,94
B38	n. d.	6,86
B39	n. d.	6,89
B40	n. d.	6,67
B56	n. d.	7,07
B41	n. d.	7,09
B7	n. d.	7,04
B42	n. d.	6,55
B27	n. d.	>6
B47	n. d.	6,92
B48	n. d.	7,05
B57	n. d.	7,58
B58	n. d.	7,48
B59	n. d.	7,37
B60	n. d.	7,43
B36	n. d.	7,42
B62	n. d.	6,70
B74	n. d.	7,16
B76	n. d.	6,50
B33	n. d.	7,88
B66	n. d.	>6
B28	n. d.	>6
B72	n. d.	>6
B78	n. d.	<6
B50	n. d.	<6
B52	n. d.	6,89
B53	n. d.	6,96

n. d.: no determinado

D. Ejemplos de Composición

Las siguientes formulaciones ejemplifican las composiciones farmacéuticas típicas adecuadas para administración sistémica a individuos animales y humanos de acuerdo con la presente invención.

- 5 “Principio activo” (P. A.) como se usa por todos estos ejemplos se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplo D. 1: Comprimidos recubiertos de película.

Preparación de núcleo del comprimido.

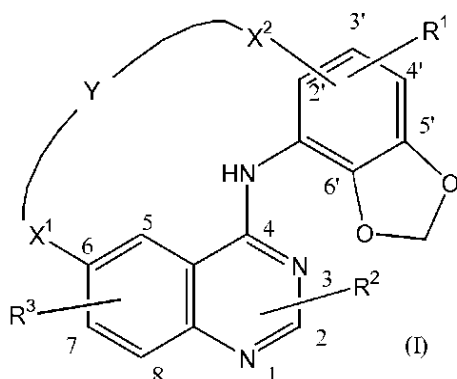
5 Se mezcló una mezcla de P. A. (100 g), lactosa (570 g) y almidón (200 g) y se humidificó después con una disolución de dodecilsulfato de sodio (5 g) y polivinilpirrolidona (10 g) en aproximadamente 200 ml de agua. Se tamizó la mezcla de polvo húmedo, se secó y se tamizó de nuevo. Después se añadió celulosa microcristalina (100 g) y aceite vegetal hidrogenado (15 g). Se mezcló el total y se comprimió en comprimidos, proporcionando 10.000 comprimidos, comprendiendo cada uno 10 mg del principio activo.

Recubrimiento

10 A una disolución de metilcelulosa (10 g) en etanol desnaturalizado (75 ml) se añadió una disolución de etilcelulosa (5 g) en DCM (150 ml). Después se añadió DCM (75 ml) y 1,2,3-propanotriol (2,5 ml). Se trituró polietilenglicol (10 g) y se disolvió en diclorometano (75 ml). La disolución última se añadió a la primera y después se añadió octadecanoato de magnesio (2,5 g), polivinil-pirrolidona (5 g) y suspensión de color concentrada (30 ml) y se homogeneizó el total. Se recubrieron los núcleos de los comprimidos con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrimiento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la fórmula:



5 las formas de N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en los que:

Y representa -alquil C₃₋₉-, -alquil C₁₋₅-O-, -alquil C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR⁶-, -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-, -alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-NR⁷-CO-, -alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₃-NR⁷-CO-Het¹-, -alquil C₁₋₆-NR⁸-Het²-, alquil C₁₋₆-CO- alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-CO-NR⁷- o -CO-NR⁷- alquil C₁₋₆-;

X¹ representa -O-, -O-alquil C₁₋₂- o -NR⁴-alquil C₁₋₂-;

10 X² representa un enlace directo, - alquil C₁₋₂-, -O-, -O- alquil C₁₋₂- o -NR⁵- alquil C₁₋₂-;

R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, Het³, Ar¹, Het³-O- o Ar¹-O-;

R² representa hidrógeno, ciano, halo, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o alquilo C₁₋₆ en los que dicho alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o alquilo C₁₋₆ se sustituyen opcionalmente con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo;

15 R³ representa hidroxilo; alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ - sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de: Het⁴, hidroxilo, alquilo C₁₋₄-, halo, NR⁹R¹⁰, alquil C₁₋₄-O-C(=O)-O-, Ar², NR¹¹R¹²-carbonilo, Het⁵-carbonilo y oxiranilo;

20 R⁴ representa hidrógeno, Ar³-S(=O)₂-, Ar³-S(=O)-, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₄, alquil C₁₋₄-carbonilo o alquilo C₁₋₄-carbonil- en los que dicho alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₄, alquil C₁₋₄-carbonilo o alquilo C₁₋₄-carbonil- está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄-, Het⁶ o fenilo;

R⁵ representa hidrógeno, Ar³-S(=O)₂-, Ar³-S(=O)-, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₄, alquil C₁₋₄-carbonilo o alquilo C₁₋₄-carbonil- en los que dicho: alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₄, alquil C₁₋₄-carbonilo o alquilo C₁₋₄-carbonil- está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄-, Het⁶ o fenilo;

25 R⁶ representa hidrógeno, Ar⁴-S(=O)₂-, Ar⁴-S(=O)-, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₄, alquil C₁₋₄-carbonilo o alquilo C₁₋₄-carbonil- en los que dicho: alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₄, alquil C₁₋₄-carbonilo o alquilo C₁₋₄-carbonil- está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄-, Het⁷ o fenilo;

R⁷ representa hidrógeno, Ar⁴-S(=O)₂-, Ar⁴-S(=O)-, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₄, alquil C₁₋₄-carbonilo o alquilo C₁₋₄-carbonil- en los que dicho: alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₄, alquil C₁₋₄-carbonilo o alquilo C₁₋₄-carbonil- está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄-, Het⁸ o fenilo;

30 R⁸ representa hidrógeno, Ar⁵-S(=O)₂-, Ar⁵-S(=O)-, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₄, alquil C₁₋₄-carbonilo o alquilo C₁₋₄-carbonil- en los que dicho alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₄, alquil C₁₋₄-carbonilo o alquilo C₁₋₄-carbonil- está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄-, Het⁸ o fenilo;

35 R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente: hidrógeno; Het⁹; Het¹¹-S(=O)₂; alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-S(=O)₂, halo, Het¹⁰, alquil C₁₋₄-C(=O)-NR¹³-, alquil C₁₋₄-S(=O)₂-NR¹⁴-, amino-C(=O)-NR¹⁵-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-C(=O)-NR¹⁶-, aminocarbonilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, Het¹²-oxicarbonilo, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, Het¹³-carbonilo o alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquil C₁₋₄-NR¹⁷-C(=O)-;

R¹¹ y R¹² representan cada uno independientemente: hidrógeno; alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o

cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-S(=O)₂;

R¹³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

- 5 R¹⁸ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-S(=O)₂;

Het¹ representa pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo o piperidinilo en los que dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄-carbonilo;

- 10 Het² representa pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo o piperidinilo en los que dicho Het² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄-carbonilo;

- 15 Het³ representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en los que dicho Het³ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄ - o alquil C₁₋₄-sulfonilo;

- 20 Het⁴ representa morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinilo, furanilo, tiomorfolinilo, imidazolilo o pirazolidinilo en los que dicho Het⁴ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo; alquilo C₁₋₄; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; alquil C₁₋₄-S(=O)₂; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquil C₁₋₄-C(=O)-NH-, alquil C₁₋₄-S(=O)₂-, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, NR¹⁸R¹⁹, aminocarbonilo, alquiloxi C₁₋₄ y mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₄-C(=O)- opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-sulfonilo o con alquiloxi C₁₋₄-carbonilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-sulfonilo;

- 25 Het⁵ representa morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinilo o tiomorfolinilo en los que dicho Het⁵ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁₋₄; hidroxilo; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; alquil C₁₋₄-S(=O)₂ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquil C₁₋₄-C(=O)-NH- y alquil C₁₋₄-S(=O)₂;

- 30 Het⁶, Het⁷ y Het⁸ representan cada uno independientemente: morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en los que dicho Het⁶, Het⁷ y Het⁸ se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, halo y alquiloxi C₁₋₄ -;

- 35 Het⁹ y Het¹⁰ representan cada uno independientemente: morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinilo o tiomorfolinilo en los que dicho Het⁹ y Het¹⁰ se sustituyen opcionalmente con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁₋₄; hidroxilo; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; alquil C₁₋₄-S(=O)₂ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquil C₁₋₄-C(=O)-NH- y alquil C₁₋₄-S(=O)₂;

- 40 Het¹¹, Het¹² y Het¹³ representan cada uno independientemente morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en los que dicho Het¹¹, Het¹² y Het¹³ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, halo y alquiloxi C₁₋₄;

Ar¹ y Ar² representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄ - o amino;

- 45 Ar³, Ar⁴ y Ar⁵ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄ - o amino.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

Y representa - alquil C₃₋₉-, -alquil C₁₋₅-NR⁶-alquil C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquil C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het¹-, -alquil C₁₋₆-NR⁸-Het²-;

X¹ representa -O- u -O-alquil C₁₋₂-;

- 50 X² representa un enlace directo, -alquil C₁₋₂- o -NR⁵-alquil C₁₋₂-;

- R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, Het³, Het³-O- o Ar¹-O-;
- R² representa hidrógeno;
- R³ representa hidroxilo; alquiloxi C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄ - sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de Het⁴, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄ -, halo, NR⁹R¹⁰, alquil C₁₋₄-O-C(=O)-O- y oxiranilo;
- 5 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonil- o Ar³-S(=O)₂- en los que dicho alquiloxi C₁₋₄-carbonil- está opcionalmente sustituido con fenilo;
- R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄-carbonil- en los que dicho alquiloxi C₁₋₄-carbonil- está opcionalmente sustituido con fenilo;
- 10 R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Ar⁵-S(=O)₂- o alquiloxi C₁₋₄-carbonil-;
- R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-S(=O)₂-, halo o alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄-;
- 15 Het¹ representa pirrolidinilo o piperidinilo en los que dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o alquilo C₁₋₄;
- Het² representa pirrolidinilo o piperidinilo en los que dicho Het² está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o alquilo C₁₋₄;
- 20 Het³ representa morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo en los que dicho Het³ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o alquilo C₁₋₄;
- Het⁴ representa morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo o piperazinilo en los que dicho Het⁴ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo; alquilo C₁₋₄; amino; alquil C₁₋₄-S(=O)₂-; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo y alquil C₁₋₄-C(=O)-NH- o con alquil C₁₋₄-C(=O)- opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-sulfonilo;
- 25 Ar³ y Ar⁵ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con nitro, ciano, hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄-.
3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que:
- 30 R³ representa hidroxilo; alquiloxi C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄ - sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de Het⁴, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄-, halo, NR⁹R¹⁰ y alquil C₁₋₄-O-C(=O)-O-;
4. Un compuesto según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que:
- Y representa - alquil C₃₋₉-, -alquil C₁₋₅-NR⁶-alquil C₁₋₅- o -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquil C₁₋₅-;
- X¹ representa -O-;
- X² representa -NR⁵-alquil C₁₋₂-;
- 35 R¹ representa hidrógeno, halo o Het³-O-;
- R² representa hidrógeno;
- R³ representa hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄- o alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de Het⁴, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄ y NR⁹R¹⁰;
- R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 40 R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R⁷ representa hidrógeno;
- R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno; alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquil C₁₋₄-C(=O)-; alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo;
- Het³ representa piridinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

Het⁴ representa morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo en los que dicho Het⁴ está opcionalmente sustituido con hidroxi-alquilo C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquil C₁₋₄-.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

X¹ representa -O-;

5 X²- representa -NR⁵-alquil C₁₋₂-, en particular -N(CH₃)-alquil C₁₋₂-;

R¹ es flúor, cloro o bromo;

R² es ciano;

R³ está en la posición 7 de la estructura de fórmula (I).

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:

10 R³ representa alquiloxi C₁₋₄ sustituido con hidroxi y un sustituyente seleccionado de NR⁹R¹⁰ o Het⁴-.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:

R³ representa alquiloxi C₁₋₄ sustituido con alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:

R³ representa alquiloxi C₁₋₄.

15 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:

R⁹ es hidrógeno o metilo y R¹⁰ representa alquil C₁₋₄-S(=O)₂-alquil C₁₋₄-C(=O)-, alquilo C₁₋₄ o hidroxi-alquilo C₁₋₄.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:

Het⁴ representa piperidinilo o piperazinilo en los que dicho Het⁴ está sustituido con metilo de hidroxietilo.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que:

20 el sustituyente X² está en la posición 2', el sustituyente R¹ representa hidrógeno o halo y está en la posición 4', el sustituyente R² está en la posición 2 y el sustituyente R³ en la posición 7 de la estructura de fórmula (I) o en el que:

el sustituyente X² está en la posición 3', el sustituyente R¹ representa hidrógeno o halo y está en la posición 4', el sustituyente R² está en la posición 2 y el sustituyente R³ en la posición 7 de la estructura de fórmula (I).

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que:

25 el sustituyente X² está en la posición 2'.

13. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

1-piperidinoetanol, alfa-[[[(8,9,10,11,12,13,14,20-octahidro-13-metil-4,6-eteno[1.3]dioxolo[4.5-c]pirimido[4.5-b])[6.1.12]benzoxadiazaclopentadecin-21-il)oxi]metil]-, (alfa S)-
4,6-eteno[1.3]dioxolo[4.5-c]pirimido[4.5-b])[6.1.12]benzoxadiazaclopentadecin, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 20-octahidro-21-(2-metoxietoxi)-13-metil-
etanol, 2-[metil[3-[(8,9,10,11,12,13,14,20-octahidro-13-metil-4,6-eteno[1.3]dioxolo[4.5-c]pirimido[4.5-b])[6.1.12]benzoxadiazaclopentadecin-21-il)oxi]propil]amino]-
propanamida, 3-(metilsulfonyl)-N-[3-[(8,9,10,11,12,13,14,20-octahidro-13-metil-4,6-eteno[1.3]dioxolo[4.5-c]pirimido[4.5-b])[6.1.12]benzoxadiazaclopentadecin-21-il)oxi]propil]-
5,7-eteno-1H-[1.3]dioxolo[4.5-r]pirimido[4.5b])[6.1.10.13]benzoxatriazaclohexadecin,9,10,11,12,13,14,15,16-octahidro-15-metil-22-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi] -

5,7-eteno-1H-[1.3]dioxolo[4.5-r]pirimido[4.5-b][6.1.10.13]benzoxatriazaciclohexadecin, 9,10,11,12,13,14,15,16-octahidro-22-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-15-metil-	
etanol, 2-[metil[3-[(9,10,11,12,13,14,15,16-octahidro-15-metil-5,7-eteno-1H-[1.3]dioxolo[4.5-r]pirimido[4.5-b][6.1.10.13]benzoxatriazaciclohexadecin-22-il)oxi]propil]amino] -	
5,7-eteno-13H-[1.3]dioxolo[4.5-r]pirimido[4.5-b][6.1.10.13]benzoxatriazaciclohexadecin-13-ona, 1,9,10,11,12,14,15,16-octahidro-14,15-dimetil-22-[3-(4-morfolinil)propoxi]-, (14S)-	
4,6-eteno[1.3]dioxolo[4.5-c]pirimido[4.5-b][6.1.12]benzoxadiazaciclopentadecin, 8,9,10,11,12,13,14,20-octahidro-21-metoxi-16-[(6-metil-3-piridinil)oxi]-	
5,7-eteno-13H-[1.3]dioxolo[4.5-r]pirimido[4.5-b][6.1.10.13]benzoxatriazaciclohexadecin-13-ona, 1,9,10,11,12,14,15,16-octahidro-22-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-14,15-dimetil-, (14S)-	
4,6-eteno[1.3]dioxolo[4.5-c]pirimido[4.5-b][6.1.12]benzoxadiazaciclopentadecin, 8,9,10,11,12,13,14,20-octahidro-21-metoxi-	16-bromo-
5,7-eteno-1H-[1.3]dioxolo[4.5-r]pirimido[4.5-b][6.1.10.13]benzoxatriazaciclohexadecin, 9,10,11,12,13,14,15,16-octahidro-22-metoxi-12,15-dimetil-	
5,7-eteno-13H-[1.3]dioxolo[4.5-r]pirimido[4.5-b][6.1.10.13]benzoxatriazaciclohexadecin-13-ona, 1,9,10,11,12,14,15,16-octahidro-22-metoxi-14,15-dimetil-, (14S)-	
5,7-eteno-1H-[1.3]dioxolo[4.5-r]pirimido[4.5-b][6.1.10.13]benzoxatriazaciclohexadecin-22-ol, 9,10,11,12,13,14,15,16-octahidro-15-metil-	
4,6-eteno[1.3]dioxolo[4.5-c]pirimido[4.5-b][6.1.12]benzoxadiazaciclopentadecin, 8,9,10,11,12,13,14,20-octahidro-13-metil-21-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-	
1-piperazinoetanol, 4-[3-[(8,9,10,11,12,13,14,20-octahidro-13-metil-4,6-eteno[1.3]dioxolo[4.5-c]pirimido[4.5-b][6.1.12]benzoxadiazaciclopentadecin-21-il)oxi]propil] -	
5,7-eteno-1H-[1.3]dioxolo[4.5-r]pirimido[4.5-b][6.1.10.13]benzoxatriazaciclohexadecin, 9,10,11,12,13,14,15,16-octahidro-15-metil-22-[3-[4-(metilsulfonil)-1-piperidinil]propoxi] -	

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso como una medicina.

15. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la fabricación de un medicamento para tratar trastornos de proliferación celular tales como aterosclerosis, reestenosis y cáncer.

5 16. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la fabricación de un medicamento para tratar dolor neuropático.

17. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.