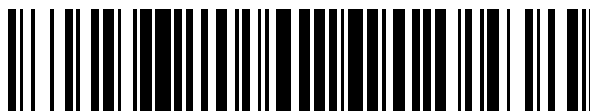


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 580 481**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|---------------------|-----------|-------------------|-----------|
| C07D 487/04 | (2006.01) | A61P 35/00 | (2006.01) |
| C07D 403/12 | (2006.01) | A61P 35/04 | (2006.01) |
| C07D 491/056 | (2006.01) | A61P 9/10 | (2006.01) |
| C07D 498/04 | (2006.01) | A61P 11/00 | (2006.01) |
| C07D 471/04 | (2006.01) | | |
| C07D 491/052 | (2006.01) | | |
| C07D 491/048 | (2006.01) | | |
| C07D 401/12 | (2006.01) | | |
| A61K 31/517 | (2006.01) | | |
| A61K 31/5383 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2012 E 12850573 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2780342**

54 Título: **Derivados de aminoquinazolina y sus sales, y métodos de uso**

30 Prioridad:

14.11.2011 CN 201110359739

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

24.08.2016

73 Titular/es:

**SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (100.0%)
No. 1, Gongye North Road Northern Industrial
Area Songshan Lake
Dongguan, Guangdong 523000, CN**

72 Inventor/es:

**ZHANG, JIANCUN;
ZHANG, YINGJUN;
ZHANG, WEIHONG;
LIU, BING;
ZHANG, JIQUAN;
LIU, JINLEI y
ZHANG, LU**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 580 481 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 aminoquinazolina y sus sales, y métodos de uso

5 **Campo de la invención**

En el presente documento se proporcionan nuevos derivados de aminoquinazolina y sus sales, que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cánceres, en mamíferos. En particular, esta invención se refiere a los compuestos que inhiben la actividad de la tirosina-cinasa de proteínas, dando como resultado la inhibición de la señalización intra o intercelular. En el presente documento también se proporcionan métodos de uso de los compuestos o de las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente las de los seres humanos.

15 **Antecedentes de la invención**

Las cinasas de proteínas representan una gran familia de proteínas que juegan un importante papel en la regulación de una gran diversidad de procesos celulares, manteniendo el control sobre las funciones celulares. Las tirosina-cinasas de proteínas pueden clasificarse como cinasas de receptores de factores de crecimiento (por ejemplo, VEGFR, EGFR, PDGFR, FGFR y erbB2) o de no receptores (por ejemplo, c-src y bcr-abl). Las tirosina-cinasas de tipo receptor suponen aproximadamente 20 subfamilias diferentes. Las tirosina-cinasas de tipo no receptor forman numerosas subfamilias. Las tirosina-cinasas de receptor son grandes enzimas que abarcan la membrana celular y poseen un dominio de unión extracelular para factores de crecimiento, un dominio transmembranal y una porción intracelular que funciona como una cinasa para fosforilar un residuo específico de tirosina de las proteínas e influir así en la proliferación celular. Una actividad aberrante o inapropiada de la cinasa de proteínas puede contribuir a la aparición de estados patológicos relacionados con dicha actividad aberrante de la cinasa.

Una lista parcial de dichas cinasas incluye abl, AATK, ALK, Akt, axl, bmx, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, csk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSFIR, CSK, DDR1, DDR2, EPHA, EPHB, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FER, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSG2, GSK, Hck, ILK, FNSRR, IRAK4, ITK, IGF-1R, INS-R, Jak, KSR1, KDR, LMTK2, LMTK3, LTK, Lck, Lyn, MATK, MERTK, MLTK, MSTIR, MUSK, NPR1, NTRK, MEK, PLK4, PTK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, RET, ROR1, ROR2, RYK, ros, Ron, SGK493, SRC, SRMS, STYK1, SYK, TEC, TEK, TEX14, TNK1, TNK2, TNN13K, TXK, TYK2, TYRO3, tie, tie2, TRK, Yes y Zap70. La inhibición de dichas cinasas se ha convertido en un importante objetivo terapéutico.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un tipo de receptor de tirosina-cinasa, está sobreexpresado y/o mutado en la mayoría de los tumores. Puede controlar el crecimiento del tumor mediante la transducción de señales y está estrechamente relacionado con la angiogénesis, la invasión y la metástasis del tumor. El EGFR es un importante factor de regulación del crecimiento, la diferenciación y la supervivencia de las células, algunos miembros del cual incluyen erbB-1 (EGFR, HER1), erbB-2 (EGFR, HER2), erbB-3 (EGFR, HER3) y erbB-4 (EGFR, HER4), y tienen una estructura similar que consiste en un dominio del ligando del receptor extracelular, un dominio transmembranal de hebra única y un dominio de tirosina-cinasa de proteína muy conservado, con la función de receptor, así como con la capacidad de convertir la señal extracelular en un efecto intracelular directamente como un nuevo modo de tránsito transmembranario. Una vez que se combina con un ligando específico, el EGFR es activado por una autofosforilación de una tirosina-cinasa relacionada, dando como resultado la activación de las rutas de transducción de señales intracelulares. Estas rutas de transducción de señales incluyen: la activación de la cinasa de proteínas Ras y de la cinasa de proteínas activada por mitógenos da lugar a la activación de múltiples proteínas del núcleo que implican a la ciclina D1, dando lugar así a la síntesis de ADN, el crecimiento y la diferenciación de la célula. Una activación excesiva de los receptores de los factores de crecimiento pone fuera de control la proliferación celular, y por lo tanto induce diversos tipos de enfermedades por un exceso de proliferación, tales como cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de mama y de cabeza y, etc. Dado que se ha demostrado que la inhibición de las tirosina-cinasas del receptor del factor de crecimiento epidérmico es valiosa en la regulación de la replicación celular fuera de control, se convierte en el objetivo terapéutico de nuevos fármacos antitumorales.

El documento US2002/0049197 A1 desvela compuestos que tienen un efecto inhibitorio sobre la transducción de señales mediada por las tirosina-cinasas, su preparación y su uso en el tratamiento de enfermedades.

60 **Sumario de la invención**

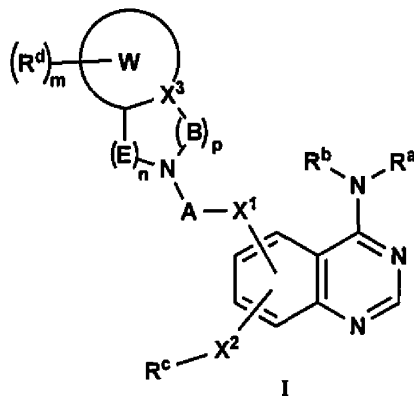
En el presente documento se proporcionan nuevos compuestos de aminoquinazolina y también se divulgan métodos para el tratamiento de enfermedades de proliferación celular. Los compuestos divulgados en el presente documento son útiles en la inhibición de la actividad de tirosina-cinasas de proteínas. Para ser satisfactorios, los compuestos divulgados en el presente documento son inhibidores con una función múltiple, capaces de inhibir, por ejemplo, tal como, la señalización del EGFR.

65

Los compuestos de la presente invención se proporcionan de acuerdo con la materia en cuestión de la reivindicación 1. Algunas realizaciones preferidas se proporcionan en las reivindicaciones anexas.

5 Específicamente, se ha averiguado que los compuestos divulgados en el presente documento, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores del EGFR.

En el presente documento se divulgan compuestos que tienen la Fórmula (I) según se muestra a continuación:



10 o una mezcla racémica, un diastereoisómero, un enantiómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^a, R^b, R^c, R^d, A, B, E, X¹, X², X³, W, n, m y p es según se define en el presente documento.

15 R^a es arilo, heteroarilo o heterociclilo insaturado;

R^b es alquilo o H;

R^c es H, alquilo, haloalquilo, éter de alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

cada uno de X¹ y X² es independientemente S, O, CH₂ o NH;

20 A es -(CH₂)_q-X⁴-(CH₂)_k- o -(CH₂)_q-;

cada uno de B y E es independientemente un enlace o CH₂;

X³ es N, C, CH o CR^x;



25 es carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
X⁴ es O, S o NH;

R^d pueden ser iguales o diferentes, y cada R^d es independientemente -CH=CHC(=O)NR¹R², R¹-S(=O)_g-, R¹-S(=O)_gO-, R¹-OS(=O)_g-, R¹-C(=O)-, R¹-C(=S)-, R¹O(CH₂)_i-O-(CH₂)_j-, -(CH₂)_i-NR¹R², oxo, éter de alquilo, H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, carboxi, ciano, alquilo, alquilamino, alquilo sustituido con hidroxilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminosulfonilo, carbamoilo, arilamino, heteroarilamino, arilalquilamino, heteroarilalquilamino, heterocicilamino, heterocicilalquilamino, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociciloxi o heterocicilalcoxi;

30 R^x es -CH=CHC(=O)NR¹R², R¹-S(=O)_g-, R¹-S(=O)_gO-, R¹-OS(=O)_g-, R¹-C(=O)-, R¹-C(=S)-, R¹O(CH₂)_i-O-(CH₂)_j-, -(CH₂)_i-NR¹R², éter de alquilo, F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, carboxi, ciano, alquilo, alquilamino, alquilo sustituido con hidroxilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminosulfonilo, carbamoilo, arilamino, heteroarilamino, arilalquilamino, heteroarilalquilamino, heterocicilamino, heterocicilalquilamino, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociciloxi o heterocicilalcoxi;

40 cada uno de n, m, i, j, k, p y q es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

cada g es independientemente 0, 1 o 2;

45 cada uno de R¹ y R² es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo o haloalquilo; y en los que cada uno de -CH=CHC(=O)NR¹R², R¹-S(-O)_g-, R¹-S(=O)_gO-, R¹-OS(=O)_g-, R¹-C(=O)-, R¹-C(=S)-, R¹O(CH₂)_i-O-(CH₂)_j-, -(CH₂)_i-NR¹R², éter de alquilo, insaturado heterociclilo, amino, carboxi, alquilo, alquilamino, alquilo sustituido con hidroxilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminosulfonilo, carbamoilo, arilamino, heteroarilamino, arilalquilamino, heteroarilalquilamino, heterocicilamino, heterocicilalquilamino, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociciloxi o heterocicilalcoxi está sustituido o sin sustituir, en los que el sustituyente es hidroxilo, hidroxialquilo,

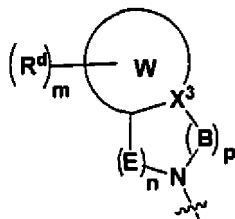
amino, halo, ciano, oxo, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, alqueno, alquino, heterociclilo, mercapto, nitro, ariloxi o aralquilo.

Además,

5

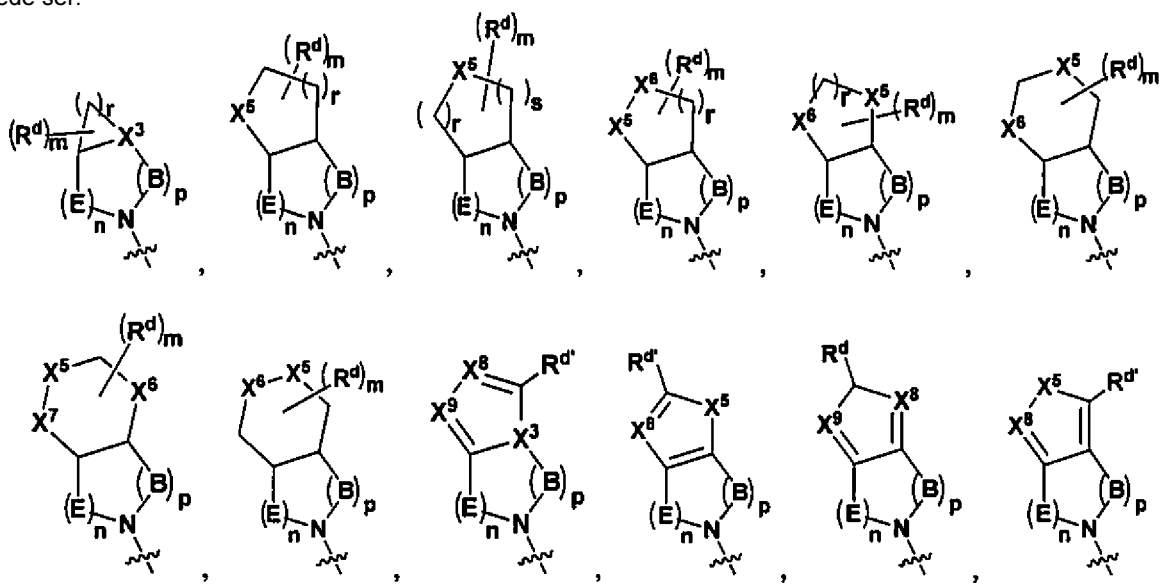


puede ser carbociclilo C₃₋₁₀ o heterociclilo C₂₋₁₀, en los que X³ es según se define en el presente documento.



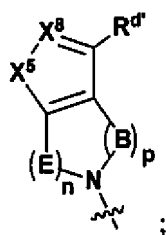
10

puede ser:



15

o



en los que cada uno de X⁵, X⁶ y X⁷ es independientemente O, NH, NR^y o S;

cada uno de X⁸ y X⁹ es independientemente N o CH;

20

cada uno de n, m, p, r y s es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

R^d es -CH=CHC(=O)NR¹R², R¹-S(=O)_g-, R¹-S(=O)_gO-, R¹-OS(=O)_g-, R¹-C(=O)-, R¹-C(=S)-, R¹O(CH₂)_i-O-(CH₂)_j-

25

-(CH₁)_k-NR¹R², éter de alquilo, H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, carboxi, ciano, alquilo, alquilamino, alquilo sustituido con hidroxilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminosulfonilo, carbamoilo, arilamino, heteroarilamino, arilalquilamino, heteroarilalquilamino, heterocicilamino, heterocicilalquilamino, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterocicliloxi o heterocicilalcoxi;

R^y es $\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{R}^1\text{-C}(=\text{O})\text{-}$, $\text{R}^1\text{-C}(=\text{S})\text{-}$, $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{-O}(\text{CH}_2)_j\text{-}$, $\text{-(CH}_2)_i\text{-NR}^1\text{R}^2$, éter de alquilo, H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, nitro, carboxi, ciano, alquilo, alquilo sustituido con hidroxilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociclioxi o heterociclilalcoxi;

R^d pueden ser iguales o diferentes, y cada R^d es independientemente $\text{-CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{R}^1\text{-S}(=\text{O})_g\text{-}$, $\text{R}^1\text{-S}(=\text{O})_g\text{O-}$, $\text{R}^1\text{-OS}(=\text{O})_g\text{-}$, $\text{R}^1\text{-C}(=\text{O})\text{-}$, $\text{R}^1\text{-C}(=\text{S})\text{-}$, $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{-O}(\text{CH}_2)_j\text{-}$, $\text{-(CH}_2)_i\text{-NR}^1\text{R}^2$, oxo, éter de alquilo, H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, carboxi, ciano, alquilo, alquilamino, alquilo sustituido con hidroxilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroarilalquilo; y

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo o haloalquilo.

X^3 puede ser N, C o CH.

R^d puede ser $\text{-CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{-O}(\text{CH}_2)_j\text{-}$, $\text{-(CH}_2)_i\text{-NR}^1\text{R}^2$, éter de alquilo C_{2-10} , H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, carboxi, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo C_{2-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} o heteroarilo C_{1-9} -alquilo C_{1-6} ;

cada uno de i y j es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5; y

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo C_{1-9} -alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

R^d pueden ser iguales o diferentes, y cada R^d es independientemente $\text{-CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{R}^1\text{-S}(=\text{S})_g\text{-}$, $\text{R}^1\text{-S}(=\text{O})_g\text{O-}$, $\text{R}^1\text{-OS}(=\text{O})_g\text{-}$, $\text{R}^1\text{-C}(=\text{O})\text{-}$, $\text{R}^1\text{-C}(=\text{S})\text{-}$, $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{-O}(\text{CH}_2)_j\text{-}$, $\text{-(CH}_2)_i\text{-NR}^1\text{R}^2$, oxo, éter de alquilo C_{2-10} , H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, carboxi, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo C_{2-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} o heteroarilo C_{1-9} -alquilo C_{1-6} ;

cada uno de i y j es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

cada g es independientemente 0, 1 o 2; y

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo C_{1-9} -alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

R^d pueden ser iguales o diferentes, y cada R^d es independientemente $\text{R}^1\text{-C}(=\text{O})\text{-}$, oxo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietoximetilo, H, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, pentilo, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, trifluorometilo o bencilo; y

R^1 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o pentilo.

R^y puede ser $\text{-CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{-O}(\text{CH}_2)_j\text{-}$, $\text{-(CH}_2)_i\text{-NR}^1\text{R}^2$, éter de alquilo C_{2-10} , H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, nitro, carboxi, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo C_{2-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} o heteroarilo C_{1-9} -alquilo C_{1-6} ;

cada uno de i y j es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5; y

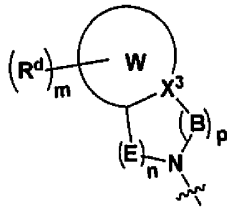
cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo C_{1-9} -alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

R^d pueden ser iguales o diferentes, y cada R^d es independientemente $\text{-CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{R}^1\text{-S}(=\text{O})_g\text{-}$, $\text{R}^1\text{-S}(=\text{O})_g\text{O-}$, $\text{R}^1\text{-S}(=\text{O})_g\text{O-}$, $\text{R}^1\text{-C}(=\text{O})\text{-}$, $\text{R}^1\text{-C}(=\text{S})\text{-}$, $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{-O}(\text{CH}_2)_j\text{-}$, $\text{-(CH}_2)_i\text{-NR}^1\text{R}^2$, oxo, éter de alquilo C_{2-10} , H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, carboxi, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo C_{2-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo C_{1-9} -alquilo C_{1-6} , arilamino C_{6-10} , heteroarilamino C_{1-9} , arilo C_{6-10} -alquilamino C_{1-6} , heteroarilo C_{1-9} -alquilamino C_{1-6} , heterocicliamino C_{2-10} , heterociclilo C_{2-10} -alquilamino C_{1-6} , ariloxi C_{6-10} , heteroariloxi C_{1-9} , arilo C_{6-10} -alcoxi C_{1-6} , heteroarilo C_{1-9} -alcoxi C_{1-6} , heterociclioxi C_{2-10} o heterociclilo C_{2-10} -alcoxi C_{1-6} ;

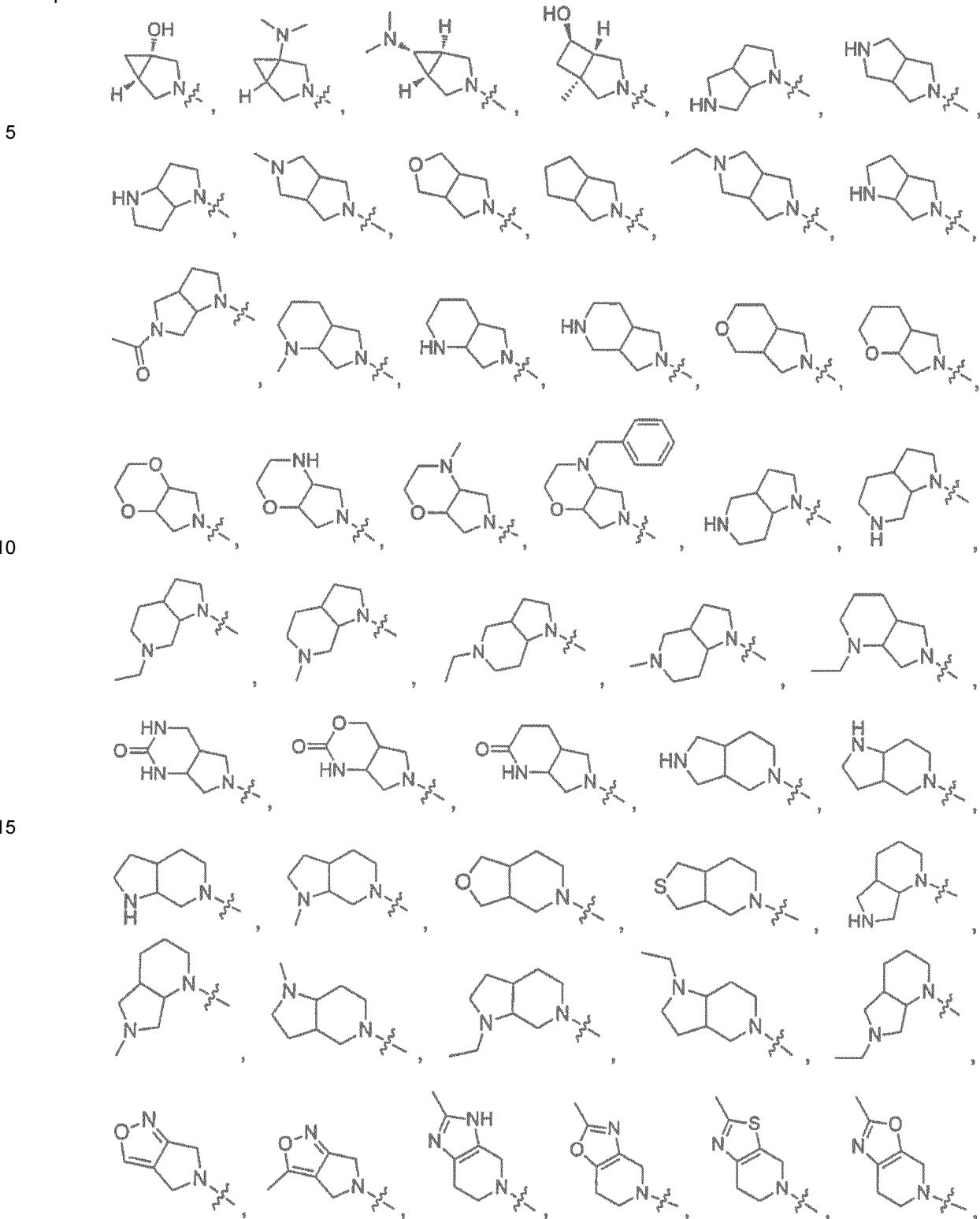
cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo C_{1-9} -alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

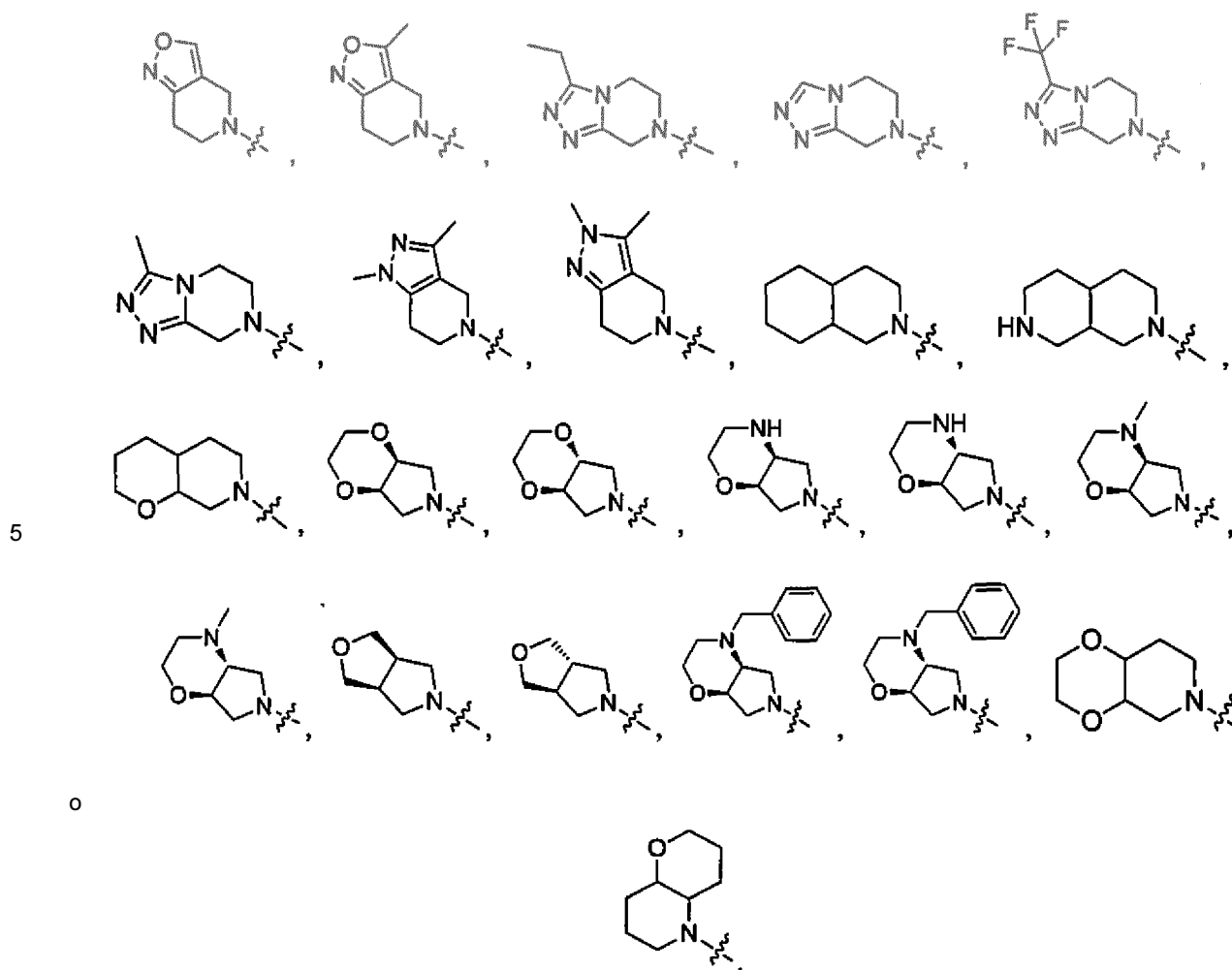
R^x puede ser $\text{-CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{-O}(\text{CH}_2)_j\text{-}$, $\text{-(CH}_2)_i\text{-NR}^1\text{R}^2$, éter de alquilo C_{2-10} , F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, carboxi, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo C_{2-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} , arilamino C_{6-10} , heteroarilamino C_{1-9} , heterocicliamino C_{2-10} , ariloxi C_{6-10} , heteroariloxi C_{1-9} o heterociclioxi C_{2-10} ; y

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo C_{1-9} -alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

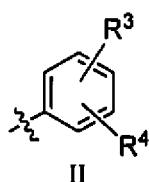


puede ser:





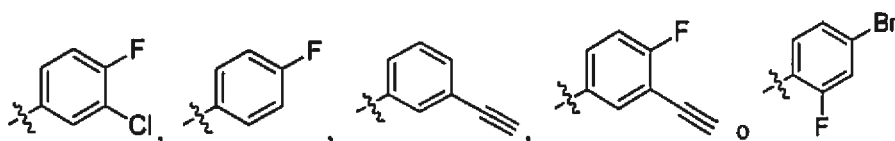
También se divulga R^a que tiene la Fórmula (II):



20 en la que cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, F, Cl, Br, I, alquenoilo, alquinilo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, alquilamino, heterociclilo, hidroxilo, amino, nitro, carboxi, ciano, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminosulfonilo, carbamoilo, arilamino, heteroarilamino, arilalquilamino, heteroarilalquilamino, heterocicilamino, heterocicilalquilamino, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociciloxi o heterocicilalcoxi.

25 R^3 y R^4 pueden ser independientemente H, F, Cl, Br, I, alquenoilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, amino, nitro, carboxi, ciano, arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{1-9} .

R^a puede ser:

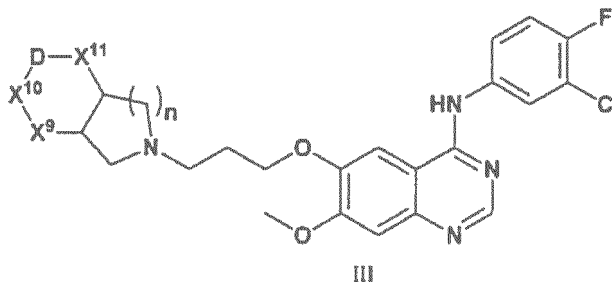


35 R^b puede ser H o alquilo C_{1-6} .

R^c puede ser H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, éter de alquilo C₂₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉ o heteroarilo C₁₋₉-alquilo C₁₋₆.

R^c es metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxietilo, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo o fenilmetilo.

En un aspecto, en el presente documento se proporcionan compuestos que tienen la Fórmula (III) según se muestra a continuación:



en la que cada uno de X⁹, X¹⁰ y X¹¹ es independientemente CR^eR^f, NR^c, O o S, con la condición de que al menos uno de X⁹, X¹⁰ y X¹¹ sea CR^eR^f;

D es un enlace, metileno o etileno;

cada uno de R^e y R^f es independientemente H, alquilo C₁₋₆, alquilacilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉-alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆; y n es 1 o 2.

En otro aspecto, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento, o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un soporte, un excipiente, un diluyente, un adyuvante, un vehículo farmacéuticamente aceptables o una combinación opcional de los mismos. En determinadas realizaciones, el compuesto es un inhibidor de la tirosina-cinasa de proteínas. En otras realizaciones, el compuesto es un inhibidor de la señalización del receptor EGFR.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional. En otras realizaciones, el agente terapéutico es un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo, un agente para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico o del carcinoma epidermoide, y combinaciones de los mismos.

En algunas formas de realización adicionales, el agente terapéutico es adriamicina, rapamicina, temsirolimus, everolimus, ixabepilona, gemcitabina, ciclofosfamida, dexametasona, etopósido, fluorouracilo, mesilato de imatinib, dasatinib, nilotinib, erlotinib, lapatinib, gefitinib, sorafenib, sunitinib, un interferón, carboplatino, topotecán, taxol, vinblastina, vincristina, temozolomida, tositumamab, trabectedina, bevacizumab (AVASTIN®), trastuzumab (HERCEPTIN®), cetuximab (ERBITUX®), panitumumab (VECTIBIX®) o una combinación de los mismos.

En el presente documento también se divulgan métodos para la prevención, la atención, el tratamiento o la atenuación de la gravedad de un trastorno proliferativo en un paciente afectado por el trastorno proliferativo, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o de una composición farmacéutica que comprende los compuestos divulgados en el presente documento, al paciente.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona el uso del compuesto o de la composición farmacéutica que comprende los compuestos divulgados en el presente documento en la preparación de un medicamento para la prevención, la atención, el tratamiento de un trastorno proliferativo en un paciente, así como la atenuación de la gravedad de un trastorno proliferativo en un paciente.

En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es un cáncer metastásico. En otras realizaciones, el trastorno proliferativo es carcinoma epidermoide, cáncer de colon, adenocarcinoma gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cerebroma, cáncer de cuello, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer del SNC, glioblastoma, o un trastorno mieloproliferativo. En algunas realizaciones adicionales, el trastorno proliferativo es aterosclerosis o fibrosis pulmonar.

En el presente documento también se divulga un método para la inhibición o la modulación de la actividad de cinasa de proteína en una muestra biológica comprende poner en contacto una muestra biológica con el compuesto o con la composición farmacéutica divulgados en el presente documento.

En algunas realizaciones, las cinasas de proteínas son tirosina-cinasas de receptor. En otras realizaciones, la tirosina-cinasa de receptor es el EGFR.

En el presente documento también se divulga un método para la inhibición de una tirosina-cinasa de proteínas, el método comprende poner en contacto la cinasa con un compuesto divulgado en el presente documento, o con una composición divulgada en el presente documento. En otras realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para la inhibición de la señalización del receptor EGFR, comprendiendo el método poner en contacto el receptor con un compuesto divulgado en el presente documento, o con una composición divulgada en el presente documento. La inhibición de la actividad de proteína-cinasa del receptor, en algunas realizaciones, la señalización del receptor EGFR, puede ser en una célula o en un organismo pluricelular. Si es un organismo pluricelular, el método divulgado en el presente documento comprende la administración al organismo de un compuesto divulgado en el presente documento, o de una composición divulgada en el presente documento. En algunas realizaciones, el organismo es un mamífero; en otras realizaciones, el organismo es un ser humano. En otras realizaciones más, el método comprende adicionalmente poner en contacto la cinasa con un agente terapéutico adicional.

En el presente documento también se divulga un método para la inhibición de la actividad proliferativa de una célula, comprendiendo el método poner en contacto la célula con una cantidad eficaz inhibidora de la proliferación de un compuesto divulgado en el presente documento o de una composición del mismo. En otras realizaciones, el método comprende adicionalmente poner en contacto la célula con un agente terapéutico adicional.

En el presente documento también se divulga un método para el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular en un paciente, comprendiendo el método la administración al paciente en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o de una composición del mismo. En otras realizaciones, el método comprende adicionalmente la administración de un agente terapéutico adicional.

En el presente documento también se divulga un método para la inhibición del crecimiento tumoral en un paciente, comprendiendo el método la administración al paciente en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o de una composición del mismo. En otras realizaciones, el método comprende adicionalmente la administración de un agente terapéutico adicional.

También divulgados en el presente documento se incluyen métodos de preparación, métodos de separación y métodos de purificación de los compuestos de Fórmula (1).

Lo anterior simplemente resume ciertos aspectos divulgados en el presente documento y no pretende ser de naturaleza limitante. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen más completamente a continuación.

Descripción de los dibujos

La Figura 1 representa los procedimientos del ensayo de la cinasa del Ejemplo C.

Descripción detallada de la invención

Definiciones y terminología general

Ahora se hará una referencia con detalle a ciertas realizaciones divulgadas en el presente documento, algunos ejemplos de las cuales están ilustrados en las estructuras y las fórmulas anexas. La invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan estar incluidos en el ámbito divulgado en el presente documento según se define mediante las reivindicaciones. El experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que podrían usarse en la práctica divulgada en el presente documento. Lo descrito en el presente documento no se limita en modo alguno a los métodos y los materiales. En el caso de que uno o más de la bibliografía, las patentes y los materiales similares difieran o contradigan esta solicitud, incluyendo, pero no se limita a, los términos definidos, el uso de los términos, las técnicas descritas o similares, predomina esta solicitud.

Según se usa en el presente documento, deben aplicarse las siguientes definiciones, salvo que se indique de otro modo. Para los fines divulgados en el presente documento, los elementos químicos son identificados de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, y *the Hand book of Chemistry and Physics*, 75ª Ed. 1994. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y en "March's Advanced Organic Chemistry" de Michael B. Smith y Jerry March, John Wiley & Sons, Nueva York: 2007.

Según se describe en el presente documento, los compuestos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los ilustrados anteriormente de forma general, o según se ejemplifica mediante las clases, las subclases y las especies divulgadas en el presente documento. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido" tanto si está precedido por el término "opcionalmente" como si no, se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. Salvo que se indique de otro modo, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando más

de una posición en una estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Algunos ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, ciano, alquilo sustituido con hidroxilo, haloalquilo, aminoalquilo, amino, halógeno, oxo, acilo, heteroarilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, alquino, heterociclo, sulfhidrilo, nitro, arilo, arilo y similares.

El término "alifático" o "grupo alifático", según se usa en el presente documento, se refiere a una cadena lineal hidrocarbonada (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. Salvo que se especifique de otro modo, los grupos alifáticos contienen entre 1 y 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen entre 1 y 10 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen entre 1 y 8 átomos de carbono. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen entre 1 y 6 átomos de carbono. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen entre 1 y 4 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen entre 1 y 3 átomos de carbono. Algunos grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alqueno, alqueno o alquino, tales como metilo, etilo, propilo, vinilo, etc., lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos.

El término "alquilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado de cadena lineal o ramificada con entre uno y veinte átomos de carbono, en el que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos a continuación. En algunas realizaciones, dos grupos alquilo contienen entre 1 y 10 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alquilo contienen entre 1 y 8 átomos de carbono. En otras realizaciones más, los grupos alquilo contienen entre 1 y 6 átomos de carbono. En otras realizaciones más, los grupos alquilo contienen entre 1 y 4 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alquilo contienen entre 1 y 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, $-\text{CH}_3$), etilo (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptilo, 1-octilo, y similares. Los términos "alquilo" y el prefijo "alqu-", según se usan en el presente documento, incluyen una cadena carbonada saturada tanto lineal como ramificada.

El término "haloalquilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo según se describe en el presente documento, como puede ser el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Los átomos de halógeno se refieren a F, Cl, Br o I. Algunos ejemplos no limitantes incluyen trifluorometilo y trifluoroetilo.

El término "alquilo sustituido con hidroxilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo según se describe en el presente documento, como puede ser el caso, sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Algunos ejemplos no limitantes de alquilo sustituido con hidroxilo incluyen hidroximetilo, (R)-hidroxietilo, (S)-hidroxietilo, (R)-hidroxipropilo, (S)-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, y similares.

El término "éter de alquilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo que contiene uno o más de O o S, en el que el átomo de carbono sirve como punto de unión con el resto de la molécula. Algunos ejemplos de éter de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metoximetilo, etoxietilo, propoxipropilo, etoxietoxietilo, y similares.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada con entre dos y doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono sp^2 , en el que el radical alqueno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen las orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, las orientaciones "E" y "Z". Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), propeno ($\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-$), y similares.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada con entre dos y doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono sp , en el que el radical alquino puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos en el presente documento. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etino ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propino (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), y similares.

El término "carbociclo" o "cicloalquilo" se refiere a un anillo monovalente o multivalente no aromático, saturado o parcialmente insaturado que tiene entre 3 y 12 átomos de carbono en forma de un anillo monocíclico, o entre 7 y 12 átomos de carbono en forma de un anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen entre 7 y 12 átomos pueden

estar dispuestos, por ejemplo, en forma de un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos de anillo pueden estar dispuestos en forma de un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Algunos grupos carbocíclicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo. Algunos ejemplos adicionales de grupos carbocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, -1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoñilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares. El término "carbocíclico" o "cicloalquilo" descrito en el presente documento puede estar sustituido o no sustituido, en el que los sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, amino, halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heterocíclico, sulfhidrilo, nitro, ariloxi, aralquilo, y similares.

El término "cicloalcoxi" o "carbocíclicoxi" se refiere a radicales cicloalquilo opcionalmente sustituidos, según se definen en el presente documento, unidos a un átomo de oxígeno, en los que el átomo de oxígeno sirve como punto de unión con el resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes incluyen ciclopropoxi, ciclopentoxi, ciclohexoxi, ciclopropoxi sustituido con hidroxilo, y similares.

El término "alcoxi", según se usa en el presente documento, se refiere a radicales alquilo opcionalmente sustituidos, según se definen en el presente documento, unidos a un átomo de oxígeno, en los que el átomo de oxígeno sirve como punto de unión con el resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes incluyen metoxi, etoxi, propoxi, y similares.

El término "alquilamino" se refiere a "N-alquilamino" y a "N,N-dialquilamino", en los que los grupos amino están independientemente sustituidos con un radical alquilo o con dos radicales alquilo, respectivamente. En otras realizaciones, los radicales alquilamino son radicales "alquilamino inferior" que tienen uno o dos radicales alquilo con entre uno y seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. En otras realizaciones más, los radicales alquilamino son radicales alquilamino inferiores que tienen entre uno y tres átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de radicales alquilamino adecuados incluyen mono o dialquilamino tales como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, y similares.

El término "heteroalquilo" se refiere a un radical alquilo, según se define en el presente documento, en el que uno o más átomos están opcionalmente sustituidos con heteroátomos, en los que el átomo de carbono sirve como punto de unión con el resto de la molécula. En algunas realizaciones, el "heteroalquilo" es de cadena lineal o ramificada que tiene entre uno y diez átomos (por ejemplo, entre 1 y 9 átomos de carbono y entre 1 y 3 heteroátomos elegidos de entre N, O, P o S, en los que el S o el P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO₂, PO o PO₂). Algunos ejemplos no limitantes de heteroalquilo incluyen aminometilo, metoxietilo, y similares.

El término "heterociclo" o "heterocíclico", según se usan de forma intercambiable en el presente documento, se refieren a un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente y que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene uno o más puntos de unión con el resto de la molécula. Uno o más de los átomos de anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos a continuación. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo" o "heterocíclico" es un monociclo que tiene entre 3 y 7 miembros en el anillo (por ejemplo, entre 1 y 6 átomos de carbono y entre 1 y 3 heteroátomos elegidos de entre N, O, P o S, en los que el S o el P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO₂, PO o PO₂, con la condición de que cuando el anillo sea un anillo de 3 miembros, únicamente haya un heteroátomo) o un biciclo que tiene entre 7 y 10 miembros en el anillo (por ejemplo, entre 4 y 9 átomos de carbono y entre 1 y 3 heteroátomos elegidos de entre N, O, P o S, en los que el S o el P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO₂, PO o PO₂).

El heterocíclico puede ser un radical carbonado o un radical heteroátomo. "Heterocíclico" también incluye radicales en los que los radicales heterociclo están condensados con un anillo saturado, parcialmente insaturado o un anillo heterocíclico. Algunos ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tianilo, homopiperidinilo, epoxipropilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirralinilo, dihidroindolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidrotienilo, pirazolidinimidazolinilo, imidazolidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolil quinolizino y N-piridil ureas. Algunos ejemplos no limitantes de un anillo heterocíclico incluyen 1,1-dioxo-tiomorfolinilo y un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono del anillo que están sustituidos con fracciones oxo son pirimidindionilo. Los grupos heterocíclicos del presente documento están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, en los que los sustituyentes incluyen, pero no se limitan a hidroxilo, amino, halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heterocíclico, sulfhidrilo, nitro, ariloxi, y similares.

El término "heterocíclico insaturado" se refiere a un radical heterocíclico según se describe en el presente documento, que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene uno o más puntos de unión

con el resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 2H-piraniolo, 4H-piraniolo, y similares.

El término "heterocicliloxi" se refiere a radicales heterociclilo opcionalmente sustituidos, según se definen en el presente documento, unidos a un átomo de oxígeno, en los que el átomo de oxígeno sirve como punto de unión con el resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes de heterocicliloxi incluyen (pirrol-2-il)oxi, (pirrol-3-il)oxi, (piperidin-2-il)oxi, (piperidin-3-il)oxi, (piperazin-2-il)oxi, (piperidin-4-il)oxi, y similares.

Los términos "heterocicliamino" se refieren a un grupo amino sustituido con uno o dos radicales heterociclilo según se describe en el presente documento, en el que el átomo de nitrógeno sirve como punto de unión con el resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes de heterocicliamino incluyen (pirrol-2-il)amino, (pirrol-3-il)amino, (piperidin-2-il)amino, (piperidin-3-il)amino, (piperidin-4-il)amino, (piperazin-2-il)amino, (dipirrol-2-il)amino, y similares.

El término "heterocicliilalquilo" se refiere a un radical alquilo sustituido con heterociclilo. El término "heterocicliilalcoxi" se refiere a un radical alcoxi sustituido con heterociclilo en el que el átomo de oxígeno sirve como punto de unión con el resto de la molécula; y el término "heterocicliilalquilamino" se refiere a un radical sustituido con heterociclilo en el que el átomo de nitrógeno sirve como punto de unión con el resto de la molécula, en el que los grupos heterociclilo, alquilo, alcoxi y alquilamino están descritos en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen (pirrol-2-il)metilo, (morfolin-4-il)metilo, (pirrol-2-il)metoxi, (piperidin-2-il)etoxi, (piperazin-2-il)etilamino, (morfolin-4-il)propoxi, (morfolin-4-il)etilamino, y similares.

El término "heteroátomo" se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, de azufre o de fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico; o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR (como en pirrolidinilo N-sustituido).

El término "halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I.

El término "insaturado", según se usa en el presente documento, se refiere a aquella fracción que tiene una o más unidades de insaturación.

El término "arilo", usado solo o como parte de una fracción mayor, como en "aralquilo", "arilalcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas anulares carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de entre seis y catorce miembros en el anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático, en los que cada anillo del sistema contiene entre 3 y 7 miembros en el anillo y que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula.

El término "arilo" puede usarse de forma intercambiable con el término "anillo de arilo". Algunos ejemplos no limitantes de anillos de arilo incluyen fenilo, naftilo y antraceno. Y el arilo, según se describe en el presente documento, está sustituido o no sustituido, en el que los sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, amino, halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, heterociclilo, sulfhidrilo, nitro, ariloxi, y similares.

El término "aralquilo" se refiere a un radical alquilo sustituido con uno o más radicales arilo, en el que los grupos alquilo y arilo se describen en el presente documento. Algunos ejemplos de aralquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, feniletilo, p-toliletilo, feniletlenilo, y similares.

El término "ariloxi" se refiere a radicales arilo opcionalmente sustituidos, según se definen en el presente documento, unidos a un átomo de oxígeno, en los que el átomo de oxígeno sirve como punto de unión con el resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes de dichos radicales incluyen fenoxi, p-toliloxi, p-etilfeniloxi, y similares.

El término "arilamino" se refiere a grupos amino que han sido sustituidos con uno o dos radicales arilo. Algunos ejemplos no limitantes de arilamino incluyen fenilamino, difenilamino, ditolilamino, y similares.

El término "arilalcoxi" se refiere a un radical alcoxi sustituido con uno o más radicales arilo, en el que los grupos arilo y alcoxi se describen en el presente documento, y el átomo de oxígeno sirve como punto de unión con el resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes de dichos radicales incluyen fenilmetoxi, p-toliletoxi, p-etilbenciloxi, y similares.

El término "arilalquilamino" se refiere a grupos alquilamino sustituidos con uno o más radicales arilo, en los que los grupos arilo y alquilamino se describen en el presente documento, y el átomo de nitrógeno sirve como punto de unión con el resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes de arilalquilamino incluyen fenilmetilamino, difeniletilamino, y similares.

El término "heteroarilo", usado solo o como parte de una fracción mayor, como en "heteroarilalquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de entre cinco y catorce miembros en el anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático, al menos un anillo del sistema contiene uno o más heteroátomos, en los que cada anillo del sistema contiene entre 3 y 7 miembros en el anillo y que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula. El término "heteroarilo" puede usarse de forma

intercambiable con el término "anillo de heteroarilo" o el término "heteroaromático". Y el heteroarilo descrito en el presente documento, está sustituido o no sustituido, en el que los sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, amino, halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, sulfhidrilo, nitro, ariloxi, y similares.

5 Algunos ejemplos no limitantes de anillos de heteroarilo adecuados incluyen los siguientes monociclos: 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, y los siguientes biciclos: bencimidazolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), purinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) o isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo), y similares.

15 El término "heteroarilalquilo" se refiere a alquilos que han sido sustituidos con uno o más radicales heteroarilo. Algunos ejemplos no limitantes de heteroarilalquilo incluyen (piridin-2-il) etilo, (tiazol-2-il) metilo, (imidazol-2-il) etilo, (pirimid-2-il) propilo, y similares.

20 El término "heteroariloxi" se refiere a radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos, según se definen en el presente documento, unidos a un átomo de oxígeno, en los que el átomo de oxígeno sirve como punto de unión con el resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes de dichos radicales incluyen (piridin-2-il) oxi, (tiazol-2-il) oxi, (imidazol-2-il) oxi, (pirimidin-2-il) oxi, y similares.

25 El término "heteroarilamino" se refiere a grupos amino, que han sido sustituidos con uno o dos radicales heteroarilo, en los que el heteroarilo se describe en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de heteroarilamino incluyen (piridin-2-il) amino, (tiazol-2-il) amino, (imidazol-2-il) amino, (pirimidin-2-il) amino, y similares.

30 El término "heteroarilalcoxi" se refiere a radicales heteroarilalquilo que contienen oxi unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales, en los que los grupos heteroarilo y alcoxi se describen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen (piridin-2-il)metoxi, (piridin-4-il)etoxi, (tiazol-2-il)etoxi, (imidazol-3-il)propoxi, y similares.

35 El término "heteroarilalquilamino" se refiere a grupos alquilamino, que han sido sustituidos con uno o más radicales heteroarilo, en los que los grupos heteroarilo y alquilamino se describen en el presente documento, y el átomo de nitrógeno sirve como punto de unión con el resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes incluyen (piridin-2-il)metilamino, (piridin-4-il)etilamino, (tiazol-2-il)etilamino, (imidazol-3-il)propilamino, y similares.

40 El término "aminosulfonilo" se refiere a un radical sulfonilo sustituido con un radical amino, formando una sulfonamida (-SO₂NH₂).

El término "carbamoilo" se refiere a un radical formilo sustituido con un radical amino, formando un carbamoilo (-CONH₂).

45 El término "carboxi", tanto si se usa solo o con otros términos, tales como "carboxialquilo", se refiere a -CO₂H.

50 Según se describe en el presente documento, dos enlaces dibujados desde dos sustituyentes hacia el centro de un anillo de un sistema anular (según se muestra en la Figura a y en la Figura b) representan la sustitución de los dos sustituyentes en cualquier posición sustituible de los anillos a los que están unidos. Por ejemplo, la Figura a representa las posibles sustituciones en cualquiera de las posiciones del anillo A mostrado en la Figura b (b1 - b12).

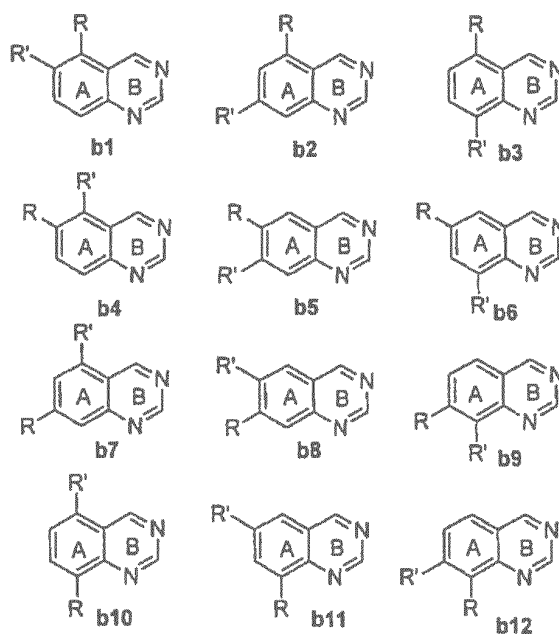


Figura b

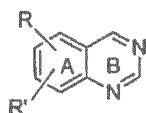


Figura a

5

Según se describe en el presente documento, un enlace dibujado desde un sustituyente hacia el centro de un anillo de un sistema anular (según se muestra en la Figura c) representa la sustitución de R^d en cualquier posición sustituible de los anillos a los que está unido. Por ejemplo, la estructura de la Figura c representa las posibles sustituciones de R^d en cualquiera de las posiciones del anillo W.

10

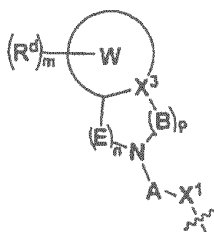


Figura c

15 Salvo que se indique de otro modo, también se entiende que las estructuras representadas en el presente documento incluyen todas las formas isómeras (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace (Z) y (E) y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas o geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos, están en el ámbito divulgado en el presente documento.

20

El término "profármaco", según se usa en el presente documento, representa un compuesto que es transformado *in vivo* en un compuesto de Fórmula (1). Dicha transformación puede ser efectuada, por ejemplo, mediante una hidrólisis en la sangre o una transformación enzimática desde la forma de profármaco hacia la forma parental en la sangre o en un tejido. Los profármacos de los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser, por ejemplo, ésteres. Los ésteres que pueden utilizarse como profármacos en la presente invención son ésteres de fenilo, ésteres alifáticos (C₁-C₂₄), ésteres de aciloximetilo, carbonatos, carbamatos y ésteres de aminoácidos. Por ejemplo, un compuesto divulgado en el presente documento que contiene un grupo OH puede estar acilado en esta posición en su forma de profármaco. Otras formas de profármacos incluyen fosfatos, tales como, por ejemplo, los fosfatos resultantes de la fosfonación de un grupo OH en el compuesto parental. Se proporciona un análisis exhaustivo de los profármacos en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la serie A.C.S. Symposium, en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical

25

30

Association y Pergamon Press, 1987, en J. Rautio et al, Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255 - 270, y en S. J. Hecker et al, Prodrugs of fosfates and fosfonatos, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328 - 2345.

- 5 Salvo que se indique de otro modo, todas las formas tautómeras de los compuestos divulgados en el presente documento están en el ámbito de la invención. Adicionalmente, salvo que se indique de otro modo, también se entiende que las estructuras representadas en el presente documento incluyen los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos en isótopos.
- 10 Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo del cuerpo de un compuesto especificado o de una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden ser identificados mediante el uso de técnicas rutinarias conocidas en la materia, y sus actividades determinadas mediante el uso de pruebas tales como las descritas en el presente documento. Dichos productos pueden ser el resultado, por ejemplo, de la oxidación, la reducción, la hidrólisis, la amidación, la desaminación, la esterificación, la desesterificación, la escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye los metabolitos de los compuestos divulgados en el presente documento, incluyendo los compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto divulgado en el presente documento con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para la producción de un producto metabólico del mismo.
- 15
- 20 Las definiciones y las convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen de forma general el S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y el Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos divulgados en el presente documento pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existir en diferentes formas estereoisómeras. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos divulgados en el presente documento, que incluyen, pero no se limitan a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como las mezclas de los mismos, tales como las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en un plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos *d* y *l* o (+) y (-) se emplean para indicar el signo de la rotación de la luz polarizada en el plano por parte del compuesto, indicando (-) o *l* que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con un prefijo A (+) o *d* es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se indica como una mezcla racémica o un racemato, que puede aparecer cuando no ha habido una estereoselección o una estereoespecificidad en una reacción o un proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.
- 25
- 30 El término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a isómeros estructurales con diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Algunos ejemplos no limitantes de tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tales como las isomerías cetoenólica y de imino-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen las interconversiones por la reorganización de algunos de los electrones de los enlaces.
- 35
- 40 Una "sal farmacéuticamente aceptable" se usa en el presente documento, se refiere a las sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto divulgado en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la materia. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen con detalle sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1 - 19, 1977. Algunos ejemplos de sales de adición ácida no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante el uso de otros métodos usados en la materia tales como un intercambio de iones. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, de ácido málico, de ácido 2-hidracrílico, de alginato, de ascorbato, de aspartato, de bencensulfonato, de benzoato, de bisulfato, de borato, de butirato, de canforato, de canforsulfonato, de ciclopentanopropionato, de digluconato, de dodecilsulfato, de etansulfonato, de formato, de fumarato, de glucoheptonato, de glicerofosfato, de gluconato, de hemisulfato, de heptanoato, de hexanoato, de yodhidrato, de 2-hidroxi-etansulfonato, de lactobionato, de lactato, de laurato, de laurilsulfato, de malato, de malonato, de metansulfonato, de 2-naftalensulfonato, de nicotinato, de nitrato, de oleato, de palmitato, de pamoato, de pectinato, de persulfato, de 3-fenilpropionato, de picrato, de pivalato, de propionato, de estearato, de tiocianato, de p-toluensulfonato, de undecanoato, de valerato, y similares. Las sales derivadas de las bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos, de amonio y de N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. Esta invención también contempla la cuaternización de cualquier grupo que contenga un nitrógeno básico de los compuestos divulgados en el presente documento. Mediante dicha cuaternización pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o en aceite. Algunas sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen de sodio, de litio, de potasio, de calcio, de magnesio, y similares. Algunas sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos de amonio, de amonio cuaternario y de
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

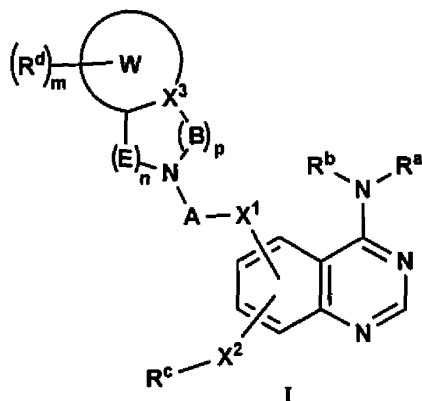
amina, formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato C₁₋₈ o arilsulfonato.

5 Un "solvato" se refiere a una asociación o un complejo de una o más moléculas del disolvente y un compuesto divulgado en el presente documento. Algunos ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

10 El término "grupo protector" o "Pg" se refiere a un sustituyente que se emplea habitualmente para bloquear o proteger una funcionalidad en particular mientras se hacen reaccionar otros grupos funcionales del compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino del compuesto. Algunos ejemplos no limitantes de grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De forma análoga, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Algunos ejemplos no limitantes de grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Algunos ejemplos no limitantes de grupos protectores de carboxi habituales incluyen -CH₂CH₂SO₂Ph, cianoetilo, 2-(trimetilsilil) etilo, 2-(trimetilsilil) etoximetilo, 2-(p-toluensulfonil) etilo, 2-(p-nitrofenilsulfonil) etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo, y similares. Para una descripción general de los grupos protectores y de su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991; y P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, 2005.

Descripción de los compuestos de la invención

25 En el presente documento se divulgan compuestos de aminoquinazolina y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por cinasas de proteínas, especialmente por el EGFR. En el presente documento se divulgan compuestos de Fórmula (1):



30 o una mezcla racémica, un diastereoisómero, un enantiómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, un metabolito o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que cada uno de R^a, R^b, R^c, R^d, A, B, E, X¹, X², X³, W, n, m y p es según se define en el presente documento.

35 R^a es arilo, heteroarilo o heterociclilo insaturado;
 R^b es alquilo o H;
 R^c es H, alquilo, haloalquilo, éter de alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
 40 cada uno de X¹ y X² es independientemente S, O, CH₂ o NH;
 A es -(CH₂)_q-X⁴-(CH₂)_k- o -(CH₂)_q-;
 cada uno de B y E es independientemente un enlace o CH₂;
 X³ es N, C, CH o CR^x;



45 es carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
 X⁴ es O, S o NH;
 R^d pueden ser iguales o diferentes, y cada R^d es independientemente -CH=CHC(=O)NR¹R², R¹-S(=O)_g-, R¹-S(=O)_gO-, R¹-OS(=O)_g-, R¹-C(=O)-, R¹-C(=S)-, R¹O(CH₂)_i-O-(CH₂)_j-, -(CH₂)₁-NR¹R², oxo, éter de alquilo, H, F, Cl, Br,

I, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, carboxi, ciano, alquilo, alquilamino, alquilo sustituido con hidroxilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclico, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminosulfonilo, carbamoilo, arilamino, heteroarilamino, arilalquilamino, heteroarilalquilamino, heterocicilamino, heterocicilalquilamino, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociciloxi o heterocicilalcoxi;

5 R^x es $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{R}^1-\text{S}(=\text{O})_g-$, $\text{R}^1-\text{S}(=\text{O})_g\text{O}-$, $\text{R}^1-\text{OS}(=\text{O})_g-$, $\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{R}^1-\text{C}(=\text{S})-$, $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i-\text{O}-(\text{CH}_2)_j-$, $-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^1\text{R}^2$, éter de alquilo, F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, carboxi, ciano, alquilo, alquilamino, alquilo sustituido con hidroxilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclico, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminosulfonilo, carbamoilo, arilamino, heteroarilamino, arilalquilamino, heteroarilalquilamino, heterocicilamino, heterocicilalquilamino, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociciloxi o heterocicilalcoxi;

10 cada uno de n, m, i, j, k, p y q es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

cada g es independientemente 0, 1 o 2; y

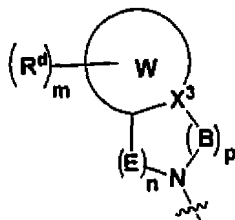
cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo o haloalquilo;

15 en los que cada uno de $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{R}^1-\text{S}(=\text{O})_g-$, $\text{R}^1-\text{S}(=\text{O})_g\text{O}-$, $\text{R}^1-\text{OS}(=\text{O})_g-$, $\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{R}^1-\text{C}(=\text{S})-$, $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i-\text{O}-(\text{CH}_2)_j-$, $-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^1\text{R}^2$, éter de alquilo, heterociclico insaturado, amino, carboxi, alquilo, alquilamino, alquilo sustituido con hidroxilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclico, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminosulfonilo, carbamoilo, arilamino, heteroarilamino, arilalquilamino, heteroarilalquilamino, heterocicilamino, heterocicilalquilamino, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociciloxi o heterocicilalcoxi que está sustituido o no sustituido, en los que el sustituyente es hidroxilo, hidroxialquilo, amino, halo, ciano, oxo, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, alqueno, alquino, heterociclico, mercapto, nitro, ariloxi o aralquilo.

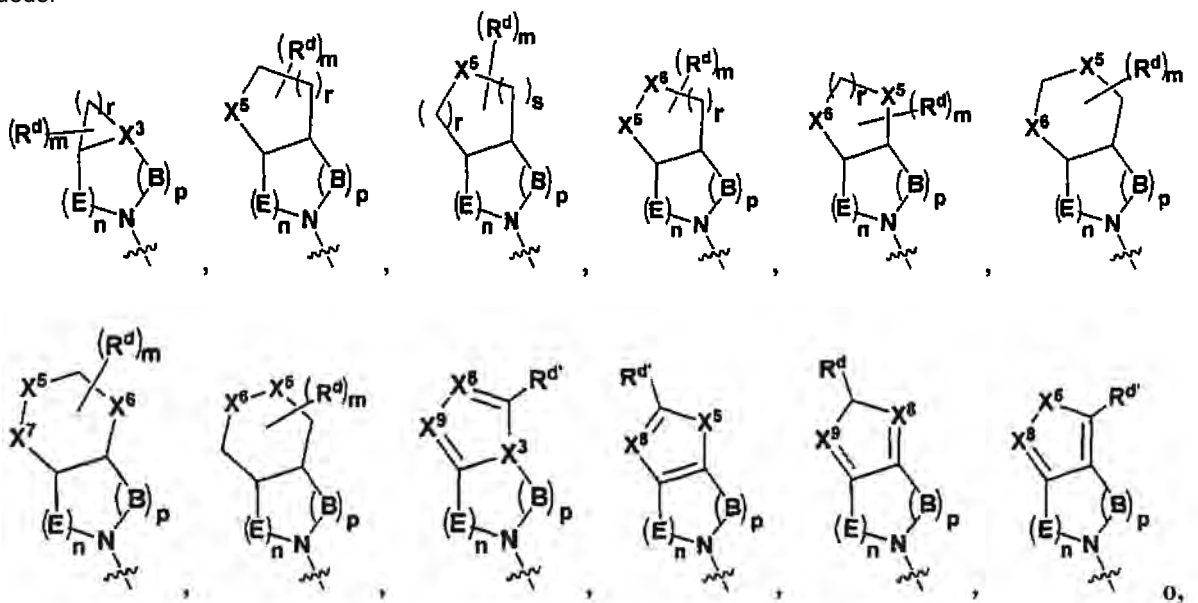


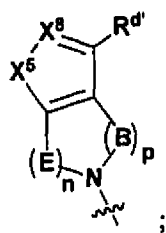
25 puede ser carbociclico C_{3-10} o heterociclico C_{2-10} .

Además,



30 puede:





en los que cada uno de X^5 , X^6 y X^7 es independientemente O, NH, NR^y o S;

5 cada uno de X^8 y X^9 es independientemente N o CH;

cada uno de n, m, p, r y s es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

10 R^d es $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$, $R^1-S(=O)_g$, $R^1-S(=O)_gO-$, $R^1-OS(=O)_g$, $R^1-C(=O)-$, $R^1-C(=S)-$, $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j$, $-(CH_2)_i-NR^1R^2$, éter de alquilo, H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, carboxi, ciano, alquilo, alquilamino, alquilo sustituido con hidroxilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminosulfonilo, carbamoilo, arilamino, heteroarilamino, arilalquilamino, heteroarilalquilamino, heterocicilamino, heterocicilalquilamino, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociciloxi o heterocicilalcoxi;

15 R^y es $CH=CHC(=O)NR^1R^2$, $R^1-C(=O)-$, $R^1-C(=S)-$, $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j$, $-(CH_2)_i-NR^1R^2$, éter de alquilo, H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, nitro, carboxi, ciano, alquilo, alquilo sustituido con hidroxilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociciloxi o heterocicilalcoxi;

20 R^d pueden ser iguales o diferentes, y cada R^d es independientemente $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$, $R^1-S(=O)_g$, $R^1-S(=O)_gO-$, $R^1-OS(=O)_g$, $R^1-C(=O)-$, $R^1-C(=S)-$, $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j$, $-(CH_2)_i-NR^1R^2$, oxo, éter de alquilo, H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, carboxi, ciano, alquilo, alquilamino, alquilo sustituido con hidroxilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroarilalquilo; y

25 cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo o haloalquilo.

X^3 puede N, C o CH.

30 R^d puede ser $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$, $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j$, $-(CH_2)_i-NR^1R^2$, éter de alquilo C_{2-10} , H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, carboxi, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo C_{2-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} o heteroarilo C_{1-9} -alquilo C_{1-6} ;

cada uno de i y j es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5; y

35 cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo C_{1-9} -alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

40 R^d pueden ser iguales o diferentes, y cada R^d es independientemente $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$, $R^1-S(=O)_g$, $R^1-S(=O)_gO-$, $R^1-OS(=O)_g$, $R^1-C(=O)-$, $R^1-C(=S)-$, $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j$, $-(CH_2)_i-NR^1R^2$, oxo, éter de alquilo C_{2-10} , H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, carboxi, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo C_{2-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} o heteroarilo C_{1-9} -alquilo C_{1-6} ;

cada uno de i y j es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

cada g es independientemente 0, 1 o 2; y

45 cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo C_{1-9} -alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

50 R^d pueden ser iguales o diferentes, y cada R^d es independientemente $R^1-C(=O)-$, oxo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietoximetilo, H, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, pentilo, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, trifluorometilo o bencilo; y

R^1 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o pentilo.

55 R^y puede ser $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$, $R^1(CH_2)_i-O-(CH_2)_j$, $-(CH_2)_i-NR^1R^2$, éter de alquilo C_{2-10} , H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, nitro, carboxi, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo C_{2-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} o heteroarilo C_{1-9} -alquilo C_{1-6} ;

cada uno de i y j es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5; y

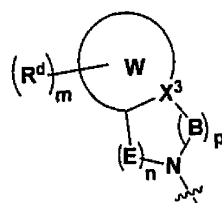
cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo C_{1-9} -alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

R^d pueden ser iguales o diferentes, y cada R^d es independientemente $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{R}^1\text{-S}(=\text{O})_g$, $\text{R}^1\text{-S}(=\text{O})_g\text{O-}$, $\text{R}^1\text{-OS}(=\text{O})_g$, $\text{R}^1\text{-C}(=\text{O})-$, $\text{R}^1\text{-C}(=\text{S})-$, $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{-O-}(\text{CH}_2)_j$, $-(\text{CH}_2)_i\text{-NR}^1\text{R}^2$, oxo, éter de alquilo C_{2-10} , H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, carboxi, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alquilo sustituido con hidroxilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo C_{2-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo C_{1-9} -alquilo C_{1-6} , arilamino C_{6-10} , heteroarilamino C_{1-9} , arilo C_{6-10} -alquilamino C_{1-6} , heteroarilo C_{1-9} -alquilamino C_{1-6} , heterocicilamino C_{2-10} , heterociclilo C_{2-10} -alquilamino C_{1-6} , ariloxi C_{6-10} , heteroariloxi C_{1-9} , arilo C_{6-10} - C_{1-6} -alcoxi, heteroarilo C_{1-9} -alcoxi C_{1-6} , heterociciloxi C_{2-10} o heterociclilo C_{2-10} -alcoxi C_{1-6} ; y

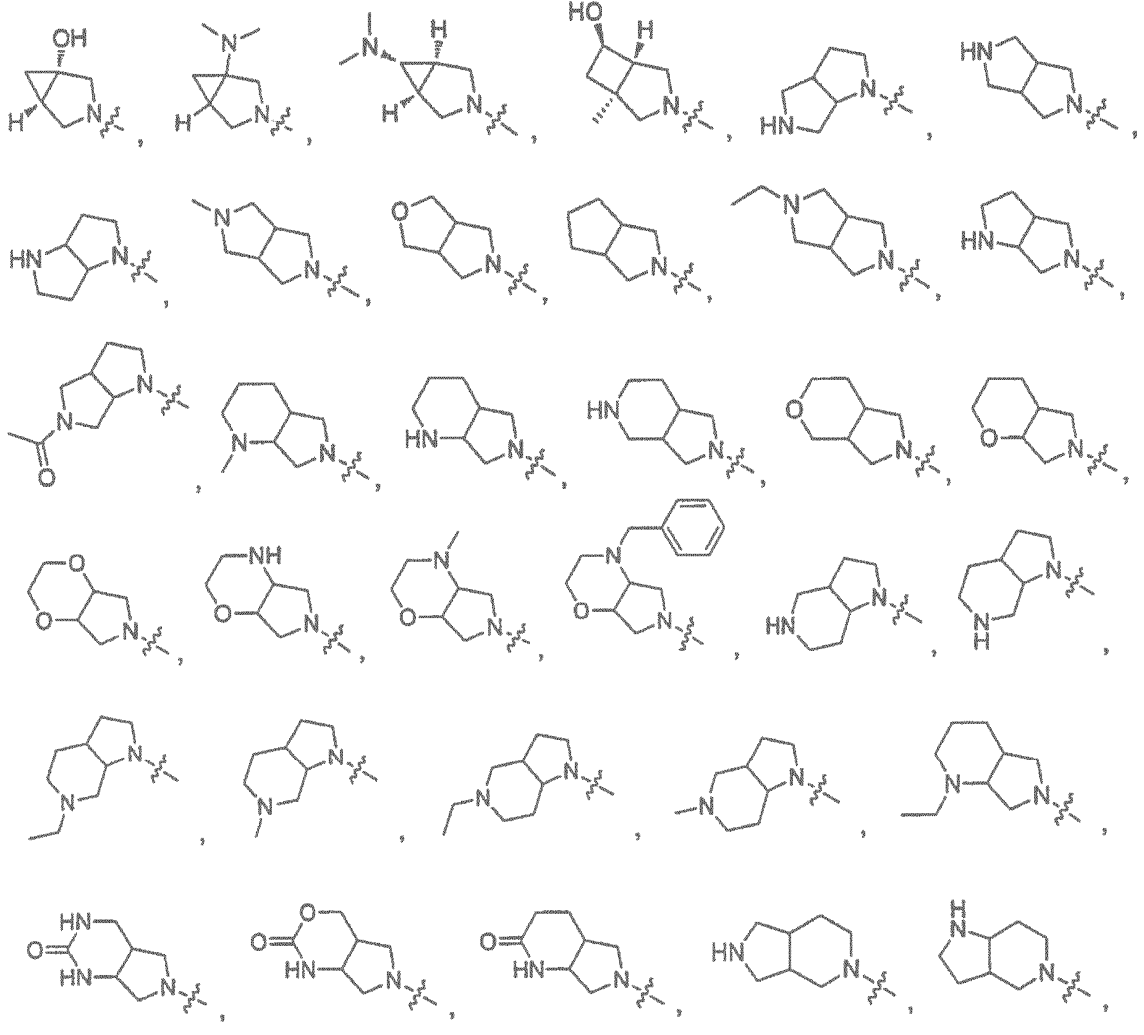
cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo C_{1-9} -alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

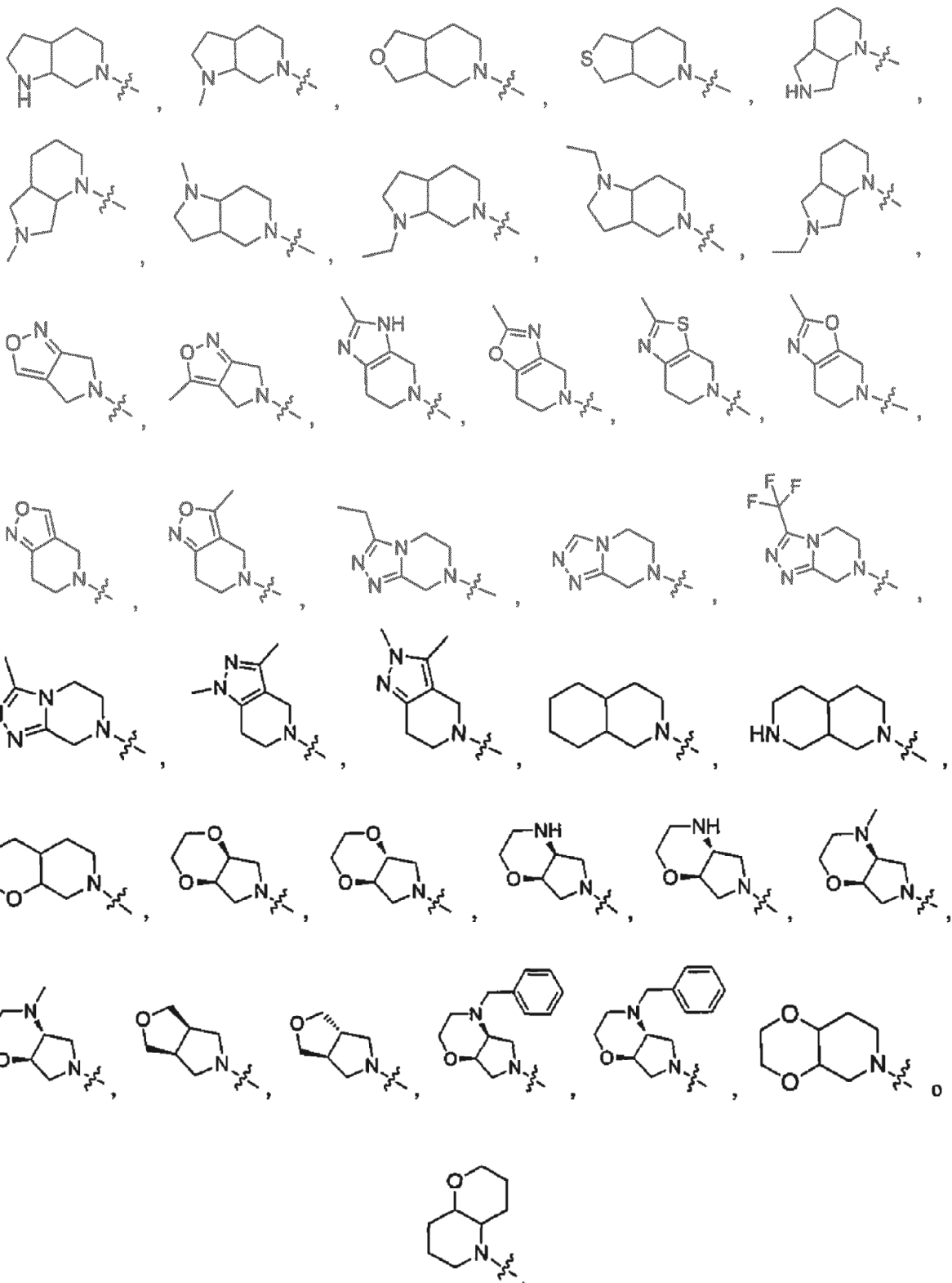
R^x puede ser $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{-O-}(\text{CH}_2)_j$, $-(\text{CH}_2)_j\text{-NR}^1\text{R}^2$, éter de alquilo C_{2-10} , F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, carboxi, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo C_{2-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} , arilamino C_{6-10} , heteroarilamino C_{1-9} , heterocicilamino C_{2-10} , ariloxi C_{6-10} , heteroariloxi C_{1-9} o heterociciloxi C_{2-10} ; y

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo C_{1-9} -alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .



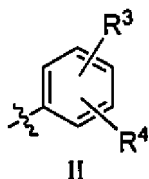
puede ser:





5

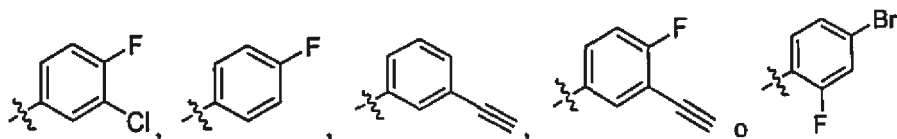
Además, R^a puede tener la Fórmula (II):



5 en la que cada uno de R³ y R⁴ es independientemente H, F, Cl, Br, I, alqueno, alquino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, alquilamino, heterociclilo, hidroxilo, amino, nitro, carboxi, ciano, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminosulfonilo, carbamoilo, arilamino, heteroarilamino, arilalquilamino, heteroarilalquilamino, heterocicilamino, heterocicilalquilamino, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, heterociciloxi o heterocicilalcoxi.

10 Además, cada uno de R³ y R⁴ puede ser independientemente H, F, Cl, Br, I, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, amino, nitro, carboxi, ciano, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉.

R^a puede ser:



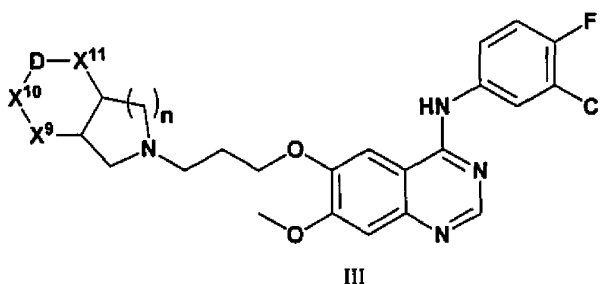
15

R^b puede ser H o alquilo C₁₋₆.

20 R^c puede ser H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, éter de alquilo C₂₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉ o heteroarilo C₁₋₉-alquilo C₁₋₆.

R^c puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxietilo, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo o fenilmetilo.

25 En un aspecto, en el presente documento se proporcionan compuestos que tienen la Fórmula (III) según se muestra a continuación:



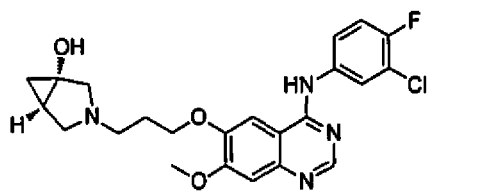
30 en la que cada uno de X⁹, X¹⁰ y X¹¹ es independientemente CR^eR^f, NR^e, O o S, con la condición de que al menos uno de X⁹, X¹⁰ y X¹¹ sea CR^eR^f;

D es un enlace, metileno o etileno;

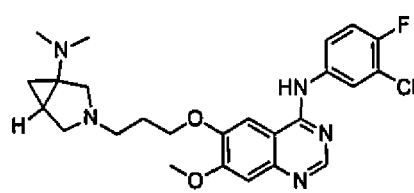
35 cada uno de R^e y R^f es independientemente H, alquilo, alquilacilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉-alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆; y

n es 1 o 2.

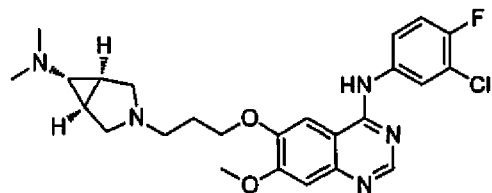
40 En otras realizaciones, algunos ejemplos no limitantes de los compuestos divulgados en el presente documento, y de las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos (los compuestos 30, 31, 32 y 88 son compuestos de referencia y no son parte de la invención), incluyen:



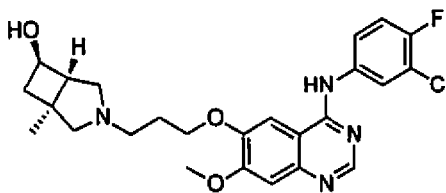
(1),



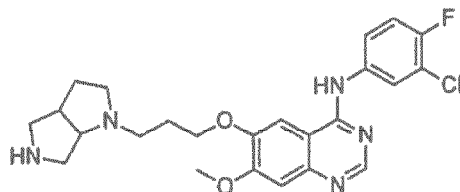
(2),



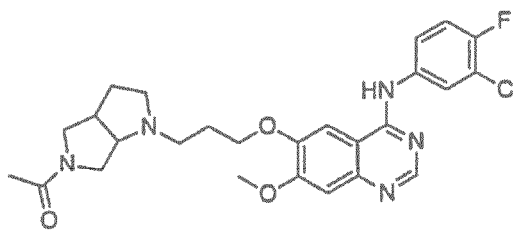
(3),



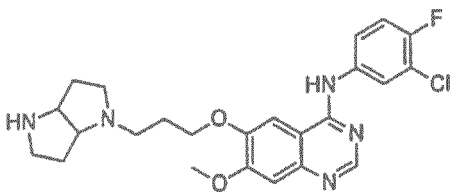
(4),



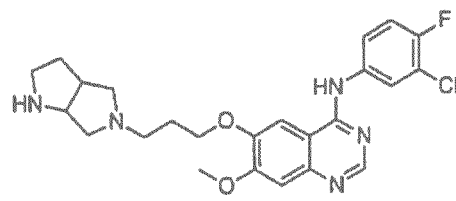
(5),



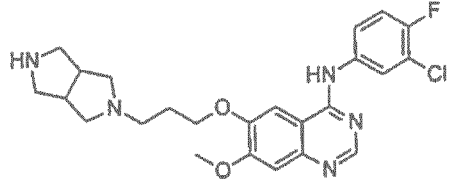
(6),



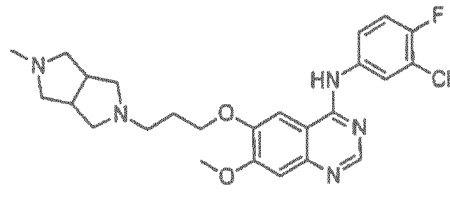
(7),



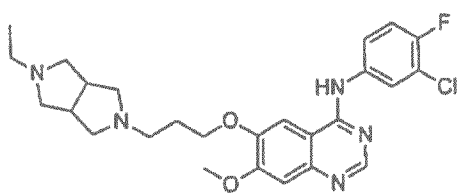
(8),



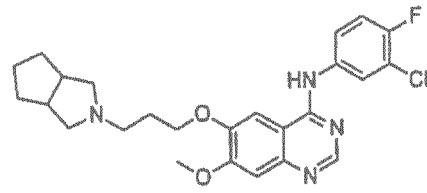
(9),



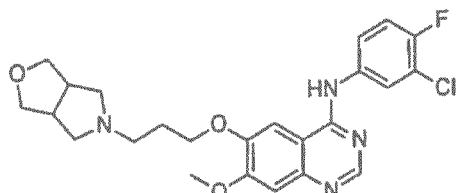
(10),



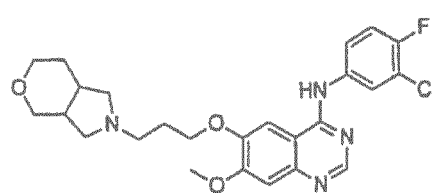
(11),



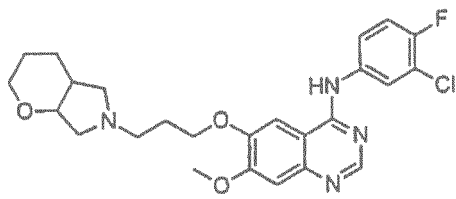
(12),



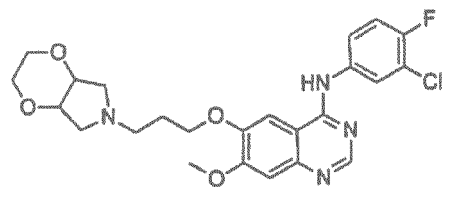
(13),



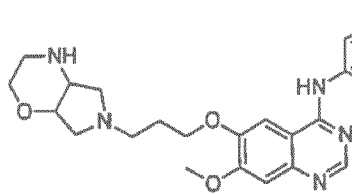
(14),



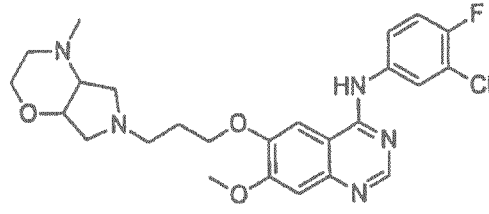
(15),



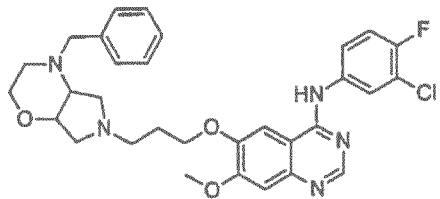
(16),



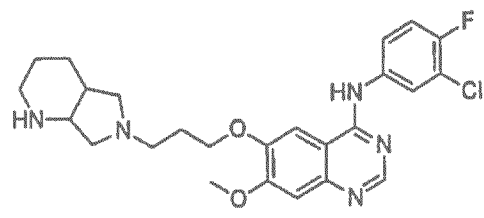
(17),



(18),

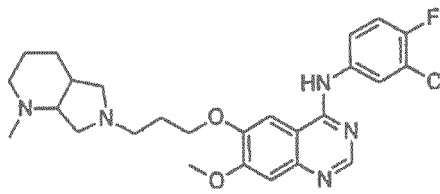


(19),

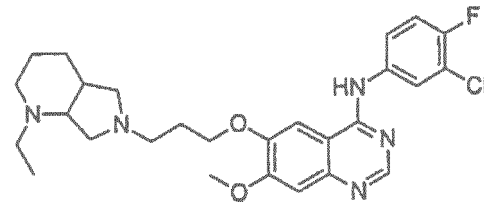


(20),

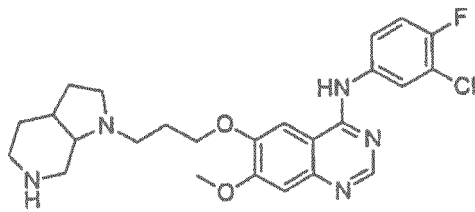
5



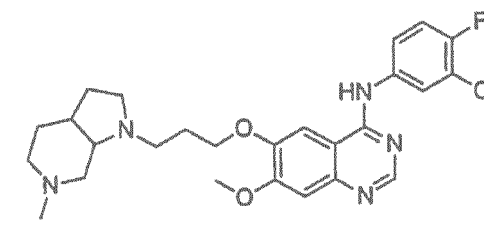
(21),



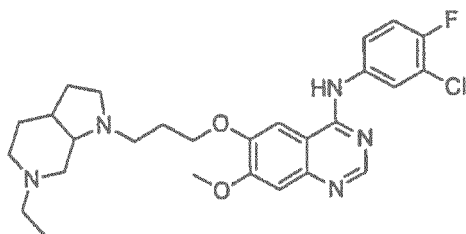
(22),



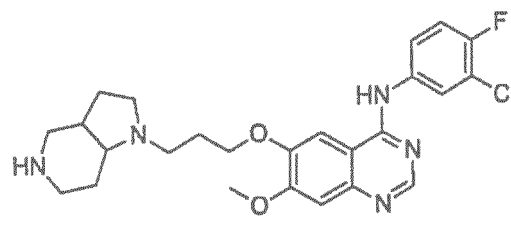
(23),



(24),

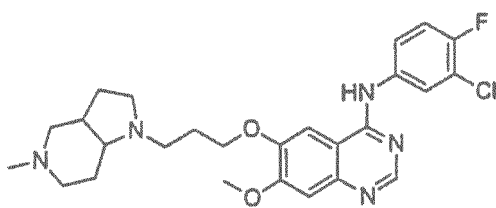


(25),

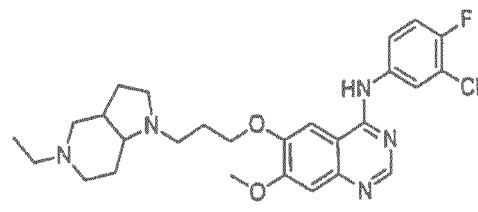


(26),

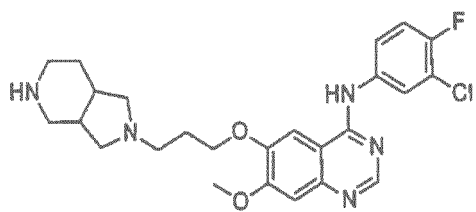
10



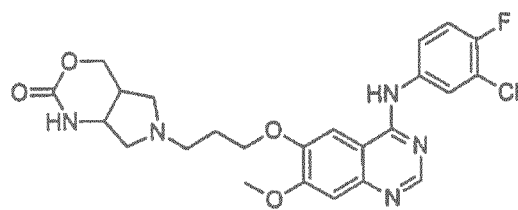
(27),



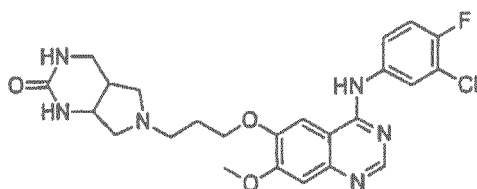
(28),



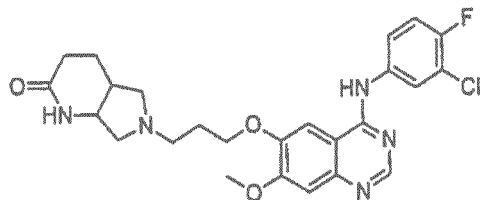
(29),



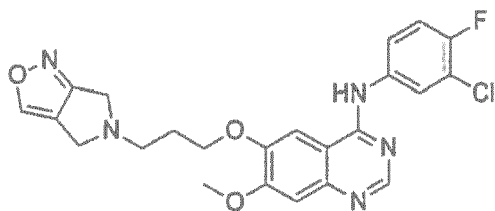
(30),



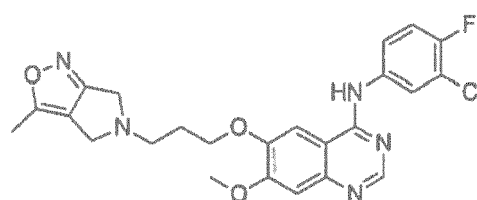
(31),



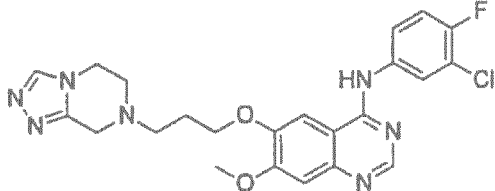
(32),



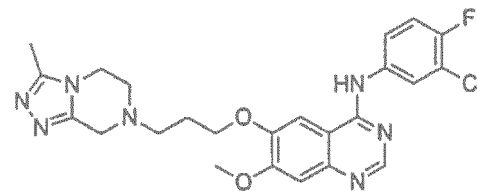
(33),



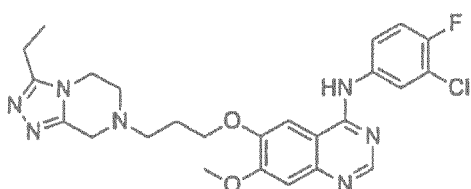
(34),



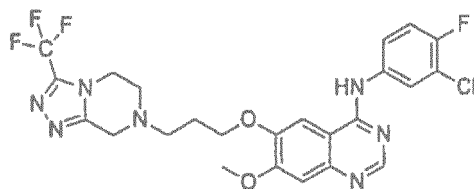
(35),



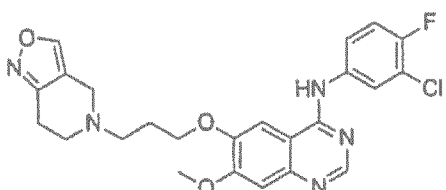
(36),



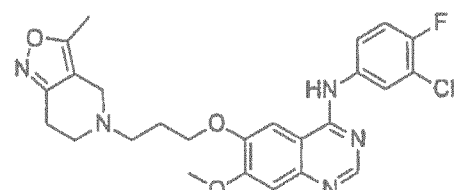
(37),



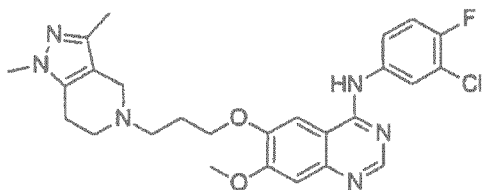
(38),



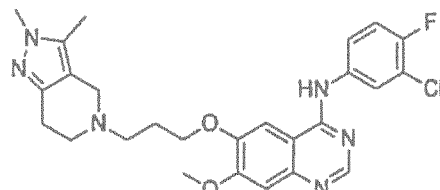
(39),



(40),

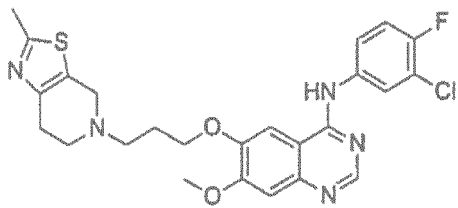


(41),

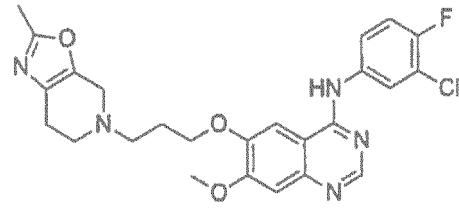


(42),

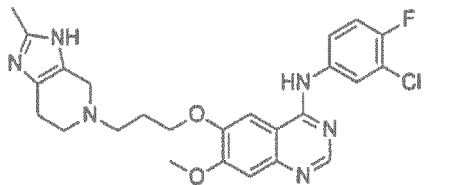
5



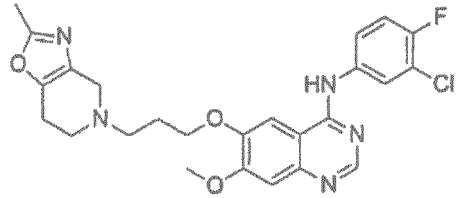
(43),



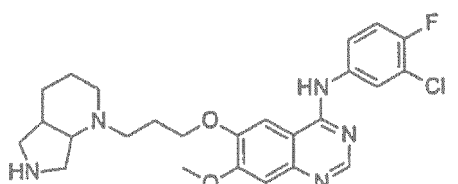
(44),



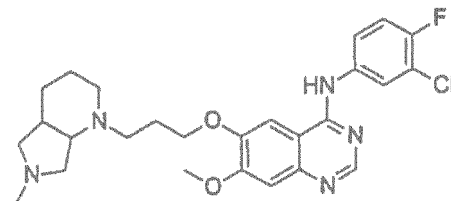
(45),



(46),

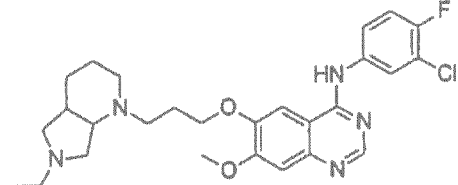


(47),

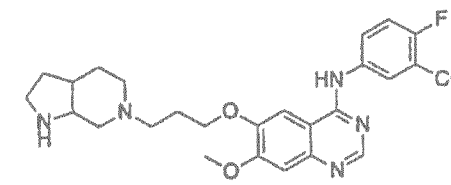


(48),

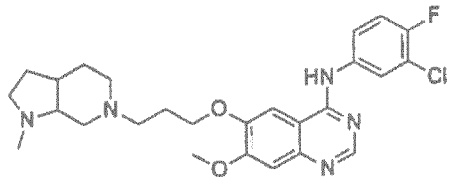
5



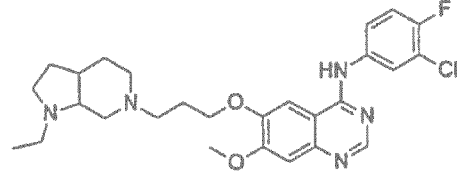
(49),



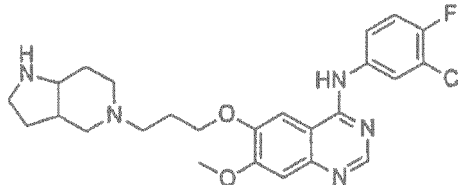
(50),



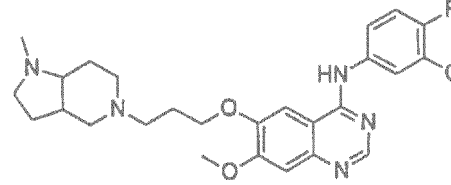
(51),



(52),

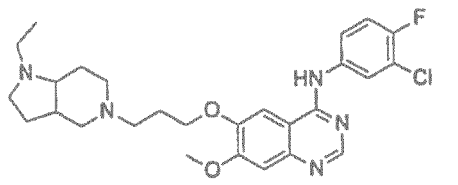


(53),

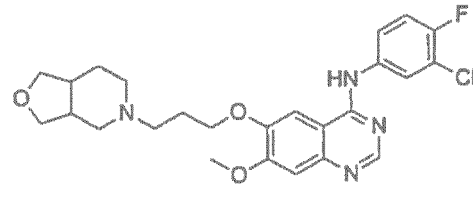


(54),

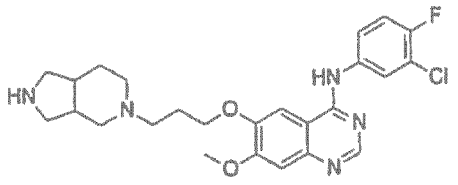
10



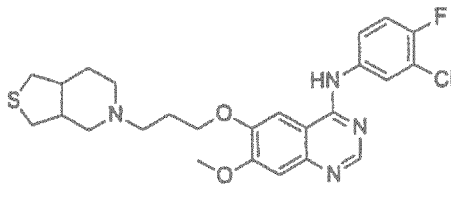
(55),



(56),

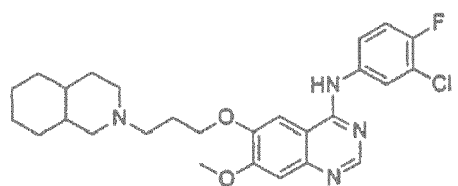


(57),

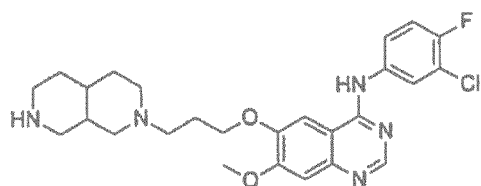


(58),

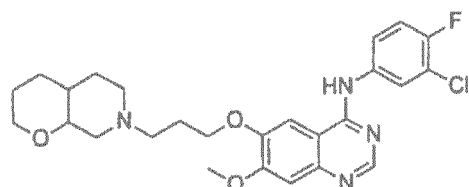
15



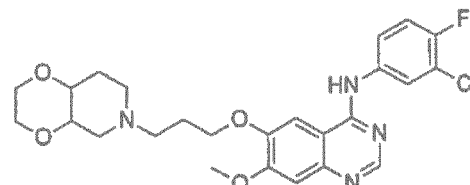
(59),



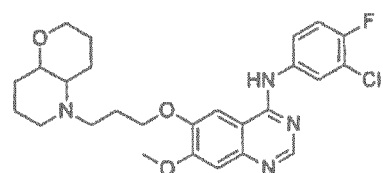
(60),



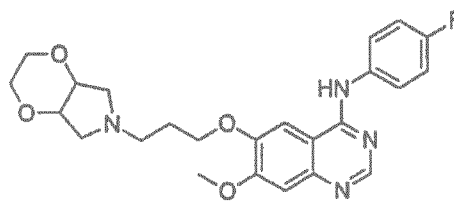
(61),



(62),

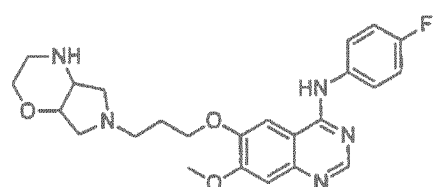


(63),

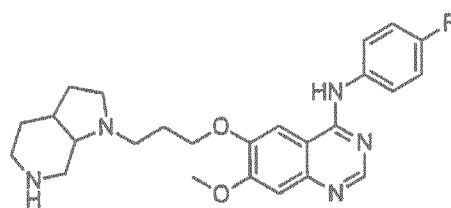


(64),

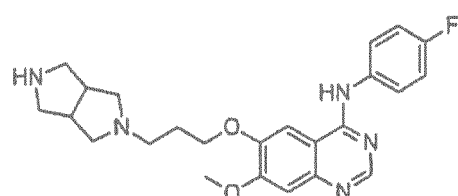
5



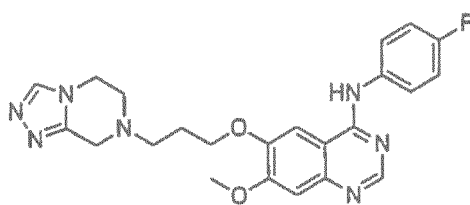
(65),



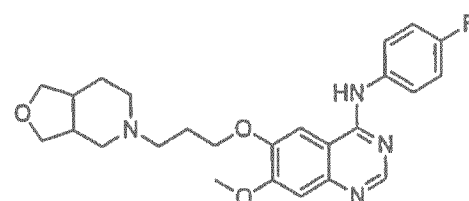
(66),



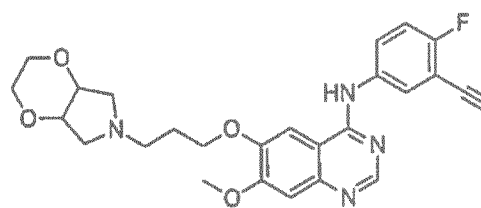
(67),



(68),

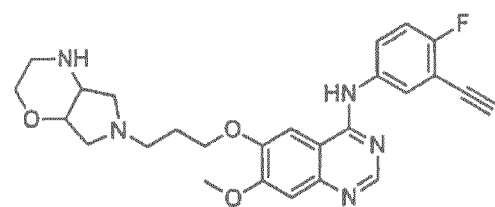


(69),

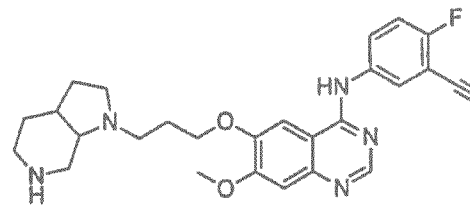


(70),

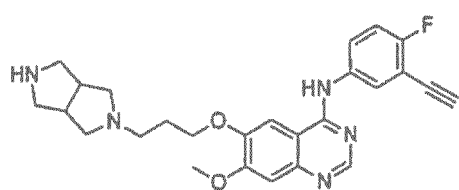
10



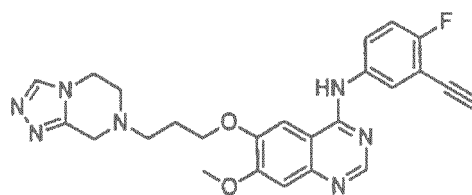
(71),



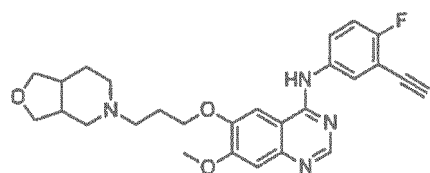
(72),



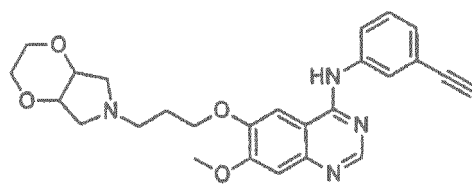
(73),



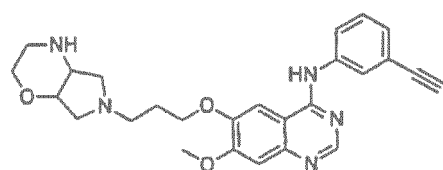
(74),



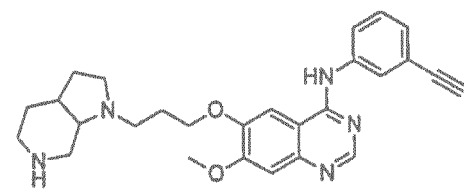
(75),



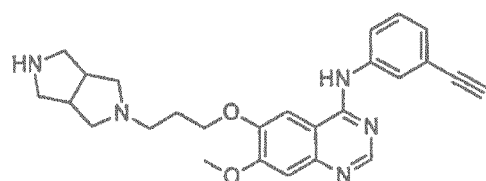
(76),



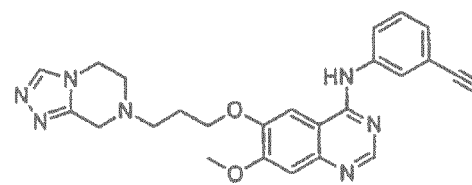
(77),



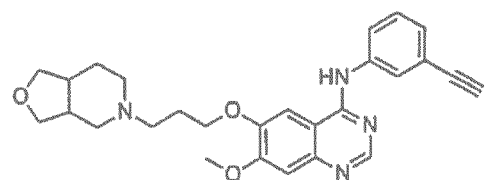
(78),



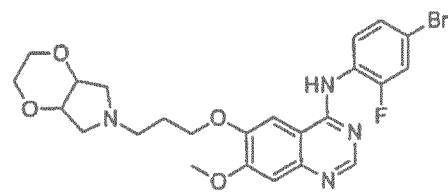
(79),



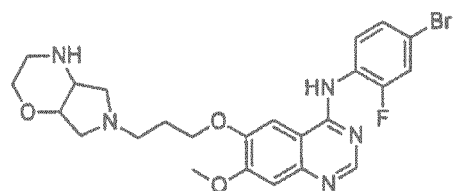
(80),



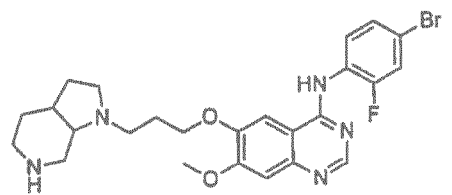
(81),



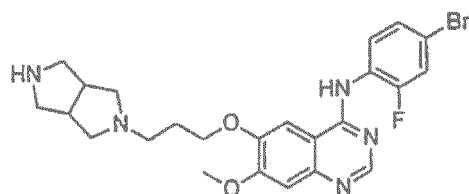
(82),



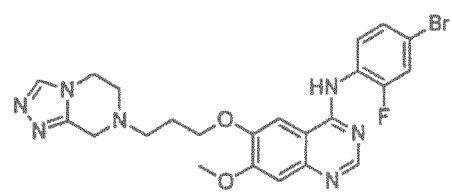
(83),



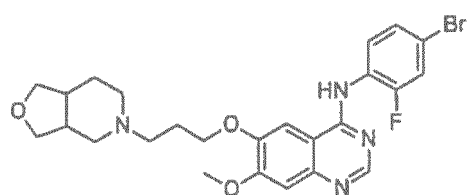
(84),



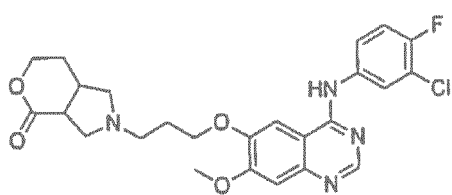
(85),



(86),



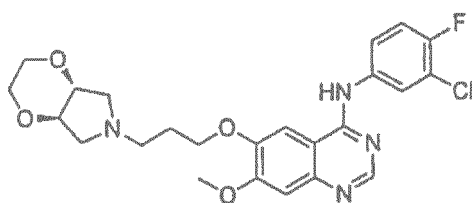
(87),



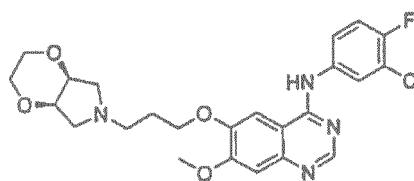
(88),

5

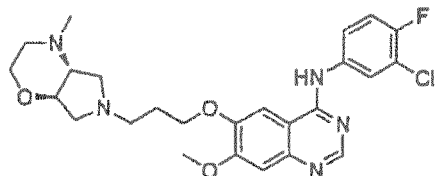
10



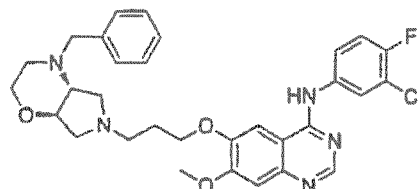
(89),



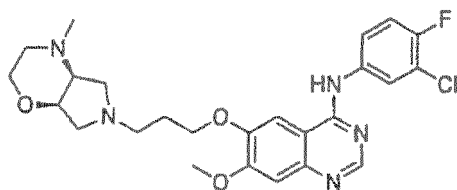
(90),



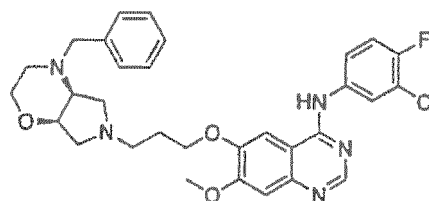
(91),



(92),

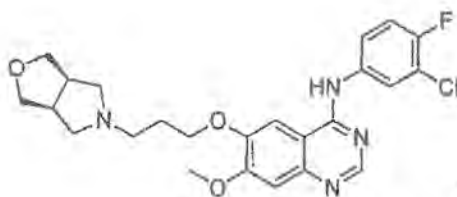


(93),

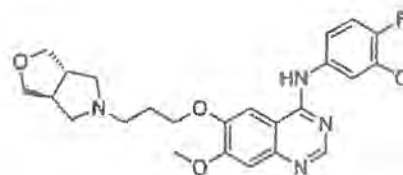


(94),

5



(95), y



(96),

o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10

Se proporciona en el presente documento incluye el uso de un compuesto divulgado en el presente documento, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico mediado por una angiogénesis de forma aguda o crónica, incluyendo los descritos en el presente documento. Los compuestos divulgados en el presente documento son útiles en la elaboración de un medicamento antineoplásico. Los compuestos divulgados en el presente documento también son útiles en la preparación de un medicamento para la atenuación, la prevención, la atención o el tratamiento de trastornos a través de la inhibición del EGFR. En el presente documento también se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) en asociación con al menos un soporte, un adyuvante o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

15

20

En el presente documento también se divulga un método para el tratamiento de trastornos relacionados con la angiogénesis en un sujeto que presenta o es susceptible a dicho trastorno, comprendiendo el método el tratamiento del sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

25

En determinadas realizaciones, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que la sustancia o la composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el mamífero que se está tratando con la misma.

30

Los compuestos divulgados en el presente documento también incluyen las sales de los compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedios para la preparación y/o la purificación de los compuestos de Fórmula (I) y/o para la separación de los enantiómeros de los compuestos de Fórmula (I).

35

Si el compuesto divulgado en el presente documento es una base, la sal deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible en la materia, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido de piranosidilo, tal como ácido

glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluensulfónico o ácido etansulfónico, y similares.

- 5 Si el compuesto divulgado en el presente documento es un ácido, la sal deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de un metal alcalino o un hidróxido de un metal alcalinotérreo, y similares. Algunos ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio, litio, y similares.

COMPOSICIÓN, FORMULACIONES Y ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

- 15 De acuerdo con otro aspecto, la invención presenta composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto recogido en el presente documento, o un compuesto mencionado en los Ejemplos 1 - 53, y un soporte, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad del compuesto en las composiciones divulgadas en el presente documento es tal que es eficaz para inhibir de forma detectable una cinasa de proteína en una muestra biológica o en un paciente.

- 20 También se apreciará que algunos de los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir en su forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, en forma de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Algunos ejemplos no limitantes de derivados farmacéuticamente aceptables incluyen profármacos, sales, ésteres, sales de dichos ésteres o cualquier otro aducto o derivado farmacéuticamente aceptable que, tras su administración a un paciente que lo necesita, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto por lo demás descrito en el presente documento, o un metabolito o un residuo del mismo.

- Según se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables divulgadas en el presente documento comprenden adicionalmente un soporte, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptable que, según se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, coadyuvantes de dispersión o de suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación en particular deseada. En Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a edición, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, y en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988 - 1999, Marcel Dekker, Nueva York, cuyo contenido se incorpora como referencia en el presente documento, se divulgan diversos soportes usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto cuando cualquier medio soporte convencional sea incompatible con los compuestos divulgados en el presente documento, tal como por la producción de cualquier efecto biológico indeseable o por interactuar de otro modo de una forma perjudicial con cualquiera de los demás componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso está contemplado en el ámbito de esta invención.

- Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como soportes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones tamponantes de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes.

- 60 Las composiciones divulgadas en el presente documento pueden ser administradas por vía oral, parenteral, mediante un pulverizador para inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral" según se usa en el presente documento, incluye técnicas de inyección o de infusión subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraarticulares, intrasinoviales, intraesternales, intratecales, intraoculares, intrahepáticas, intralesionales e intracraneales. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones divulgadas en el presente documento incluyen una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden

formularse de acuerdo con las técnicas conocidas en la materia mediante el uso de los adecuados agentes dispersantes o humectantes y de agentes suspensores. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o un disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables se incluyen agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión.

Con este fin, cualquier mezcla de un aceite fijo incluye mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o un dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetil celulosa o agentes dispersantes similares que se usan habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluyendo emulsiones y suspensiones. Para los fines de formulación también pueden usarse otros tensioactivos usados habitualmente, tales como *Tweens*, *Spans* y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la elaboración de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables divulgadas en el presente documento incluyen las administradas por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral, incluyendo, pero no se limitan a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, algunos soportes usados habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden normalmente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de una cápsula, algunos diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y suspensores. Si se desea, también pueden añadirse algunos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables divulgadas en el presente documento incluyen las administradas en forma de supositorios para una administración rectal. Éstos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a la temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal, y que por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles. Las composiciones farmacéuticamente aceptables divulgadas en el presente documento también incluyen las administradas por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante una aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, de la piel o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica en el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches tópicos transdérmicos. Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más soportes. Algunos soportes para la administración tópica de los compuestos divulgados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, un compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más soportes farmacéuticamente aceptables. Algunos soportes adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, Span 60 (monoestearato de sorbitano), Tween 60 (polisorbato 60), cetil ésteres de cera, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse, por ejemplo, en forma de suspensiones micronizadas en una solución salina isotónica estéril con el pH ajustado o en otra solución acuosa, o en otras realizaciones, en forma de soluciones salinas estériles isotónicas con un pH ajustado u otra solución acuosa, tanto con, como sin, un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para los usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en un ungüento tal como vaselina. Las composiciones farmacéuticamente aceptables divulgadas en el presente documento también pueden administrarse mediante un aerosol o un inhalador nasal. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica, y pueden prepararse en forma de soluciones en suero salino, empleando alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de la absorción, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales adecuados para mejorar la biodisponibilidad.

Algunas formas de dosificación líquida para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener los diluyentes inertes usados habitualmente en la materia tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol 2-tetrahidrofurfurílico,

polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes suspensores, edulcorantes, saborizantes, y agentes perfumantes.

5 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, inyecciones estériles o suspensiones oleaginosas, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, una suspensión o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o un disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y los disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio U.S.P. e isotónica. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como medio disolvente o suspensor. Con este fin puede emplearse cualquier mezcla de aceites fijos, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

15 Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, mediante una filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltos o dispersados en agua estéril o en otro medio inyectable estéril antes de su uso. Con objeto de prolongar el efecto de un compuesto divulgado en el presente documento, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto desde una inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con una baja solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende de su velocidad de disolución, que a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la disolución o la suspensión del compuesto en un vehículo oleoso consigue la absorción retardada de la forma del compuesto administrada por vía parenteral.

25 Las formas inyectables en *depot* se elaboran mediante la formación de matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como de polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción entre el compuesto y el polímero, y de la naturaleza del polímero empleado en particular, puede controlarse la tasa de liberación del compuesto. Algunos ejemplos no limitantes de otros polímeros biodegradables incluyen poliortoésteres y polianhídridos. Las formulaciones inyectables en *depot* también se preparan mediante la inclusión del compuesto en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

35 Las composiciones para una administración por vía rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden ser preparados mediante la mezcla de los compuestos divulgados en el presente documento con excipientes o soportes no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a la temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura del cuerpo, y por lo tanto se fundirán en el recto o en la cavidad vaginal y liberarán el compuesto activo.

40 Las formas de dosificación sólida para su administración por vía oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo está mezclado con al menos un excipiente o soporte inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de calcio y/o a) agentes de relleno o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetil celulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, algunos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

50 También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de relleno en cápsulas de gelatina blanda y dura mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes, y también pueden ser de una composición que libere el (los) principio(s) activo(s) únicamente, o preferentemente, en una parte concreta del tracto intestinal, opcionalmente de una forma retardada. Algunos ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

60 Los compuestos activos también pueden estar en una forma microencapsulada con uno o más excipientes, como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos para la liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como práctica normal, sustancias adicionales distintas a los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para compresión y otros

coadyuvantes de la compresión tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere el (los) principio(s) activo(s) únicamente, o en otras realizaciones, en una parte concreta del tracto intestinal, opcionalmente de una forma retardada. Algunos ejemplos no limitantes de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para una administración tópica o transdérmica de un compuesto divulgado en el presente documento incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un soporte farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. También se contemplan en el ámbito de esta invención formulaciones oftálmicas, gotas aurales y gotas oculares. Adicionalmente, en el presente documento se contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada de un compuesto en el cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden elaborarse mediante la disolución o la dispensación del compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede ser controlada bien proporcionando una membrana que controle la velocidad o bien dispersando el compuesto en una matriz polimérica o en un gel.

Los compuestos divulgados en el presente documento se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La expresión "forma de dosificación unitaria", según se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente individual de un agente apropiado para el paciente que se va a tratar. Sin embargo, se comprenderá que el uso diario total de los compuestos y de las composiciones divulgadas en el presente documento será decidido por el médico tratante en el ámbito de un juicio médico razonable. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de diversos factores que incluyen el trastorno que se va a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidiendo con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las artes médicas.

La cantidad de los compuestos divulgados en el presente documento que puede combinarse con los materiales soportes para producir una composición en una forma de dosificación individual variará, dependiendo del hospedador que se va a tratar, del modo de administración en particular. En otras realizaciones, las composiciones deberían ser formuladas de forma que puedan ser administradas a una dosis de entre 0,01 - 200 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser administrados como el único agente farmacéutico o junto con uno o más de otros agentes terapéuticos (farmacéuticos) adicionales, cuando la combinación no provoque unos efectos adversos inaceptables. Esto puede tener una particular relevancia para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer. En este caso, los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser ya conocidos, inhibidores de la transducción de señales u otros agentes antineoplásicos, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Según se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para el tratamiento de una enfermedad o afección en particular, se conocen como "apropiados para la enfermedad o la afección que se va a tratar". Según se usa en el presente documento, "agentes terapéuticos adicionales" se refiere a incluir agentes quimioterapéuticos y otros agentes antiproliferativos. Por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos pueden combinarse con los compuestos divulgados en el presente documento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o del cáncer.

Algunos ejemplos de agentes quimioterapéuticos o de otros agentes antiproliferativos incluyen inhibidores de las HDAC que incluyen, pero no se limitan a, SAHA, EM-275, MGO 103, y los descritos en el documento WO 2006/010264, en el documento WO 03/024448, en el documento WO 2004/069823, en el documento US 2006/0058298, US 2005/0288282, en el documento WO 00171703, en el documento WO 01/38322, en el documento WO 01/70675, en el documento WO 03/006652, en el documento WO 2004/035525, en el documento WO 2005/030705, en el documento WO 2005/092899, y agentes desmetilantes que incluyen, pero no se limitan a, 5-aza-dC, Vidaza y Decitabina y los descritos en el documento US 6268137, en el documento US 5578716, en el documento US 5919772, en el documento US 6054439, en el documento US 6184211, en el documento US 6020318, en el documento US 6066625, en el documento US 6506735, en el documento US 6221849, en el documento US 6953783, en el documento US 11393380.

En otra realización divulgada en el presente documento, por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos pueden combinarse con los compuestos divulgados en el presente documento para el tratamiento de enfermedades proliferativas y del cáncer. Algunos ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, otras terapias o agentes antineoplásicos que pueden usarse junto con los agentes antineoplásicos inventivos divulgados en el presente documento, e incluyen cirugía, radioterapia (por poner unos pocos ejemplos, radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones,

terapia con protones, braquiterapia e isótopos radioactivos sistémicos, por nombrar unos pocos), terapia endocrina, taxanos (taxol, taxotere, etc), derivados de platino, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF), agentes dirigidos al receptor TRAIL, por nombrar unos pocos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos) y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados, que incluyen, pero no se limitan a, fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfatano, ifosfamida), antimetabolitos (metotrexato, pemetrexed etc), antagonistas de la purina y antagonistas de la pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina), venenos del huso (vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofilotoxinas (etopósido, irinotecán, topotecán), antibióticos (doxorubicina, bleomicina, mitomicina), nitrosoureas (carmustina, lomustina), iones inorgánicos (cisplatino, carboplatino), inhibidores del ciclo celular (inhibidores de la cinesina mitótica KSP, inhibidores de CENP-E y de CDK), enzimas (asparraginasa) y hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida y megestrol), Gleevec, adriamicina, dexametasona y ciclofosfamida. Agentes antiangiogénicos (Avastin y otros). Inhibidores de la cinasa (Imatinib, Sutent, Nexavar, Erbitux, Herceptin, Tarceva, Iressa y otros). Agentes que inhiben o activan las rutas cancerosas tales como las rutas de la mTOR, del HIF (factor inducido por hipoxia) y otras. Para un análisis más detallado de las terapias oncológicas actualizadas, véase <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los fármacos de oncología aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglist-rame.htm>, y The Merck Manual, decimoctava Ed., 2006, cuyo contenido se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad.

En otra realización, los compuestos divulgados en el presente documento pueden combinarse con agentes antineoplásicos citotóxicos. Algunos ejemplos de dichos agentes pueden encontrarse en la 13ª Edición del Merck Index (2001). Estos agentes incluyen, sin limitación, asparraginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiourea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina o vindesina.

Otros fármacos citotóxicos adecuados para su uso con los compuestos divulgados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, los compuestos conocidos por su uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, tales como, por ejemplo, los de Goodman y Gilman en The Pharmacological Basis of Therapeutics (novena edición, 1996, McGraw-Hill). Estos agentes incluyen, sin limitación, aminoglucetimidina, L-asparraginasa, azatioprina, 5-azacilidina, cladribina, busulfano, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinonil adenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximasterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalano, mitotano, paclitaxel, pentostatin, N-fosfonoacetil-Laspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina o vinorelbina.

Otros agentes antineoplásicos citotóxicos adecuados para su uso junto con los compuestos divulgados en el presente documento también incluyen principios citotóxicos recién descubiertos, algunos ejemplos de principios citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, oxaliplatino, gemcitabina, capecitabina, macrólico y sus derivados naturales o sintéticos, temozolomida (Quinn et al., J. Clin. Oncology, 2003, 21 (4), 646 - 651), tositumomab (BEXXAR®), trabectedina (Vidal et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, resumen, 3181) y los inhibidores de la proteína del huso cinesina Eg5 (Wood et al., Curr. Opin. Pharmacol. 2001, 1370 - 377).

En otra realización, los compuestos divulgados en el presente documento pueden combinarse con otros inhibidores de la transducción de señales. De particular interés son los inhibidores de la transducción de señales que se dirigen a la familia del EGFR, tales como el EGFR, el HER-2 y el HER-4 (Raymond et al., Drugs, 2000, 60 (Supl. 1), 15 - 23; Harari et al., Oncogene, 2000, 19 (53), 6102 - 6114), y sus respectivos ligandos. Algunos ejemplos de dichos agentes incluyen, sin limitación, terapias con anticuerpos tales como HERCEPTIN® (trastuzumab), erbitux y pertuzumab. Algunos ejemplos de dichas terapias también incluyen, sin limitación, inhibidores de la cinasa de molécula pequeña tales como IRESSA® (Gefitinib), TARCEVA® (Erlotinib), TYKERB® (Lapatinib), Canertinib (CI 1033), AEE788 (Traxler et al., Cancer Research, 2004, 64, 4931 - 4941).

En otra realización, los compuestos divulgados en el presente documento pueden combinarse con otros inhibidores de la transducción de señales dirigidos a las cinasas de receptor de las familias del dominio de las *split*-cinasas (VEGFR, FGFR, PDGFR, flt-3, c-kit, c-fms, y similares), y sus respectivos ligandos. Estos agentes incluyen, sin limitación, anticuerpos tales como AVASTIN® (bevacizumab). Estos agentes también incluyen, sin limitación, inhibidores de molécula pequeña tales como GLEEVEC® (Imatinib), SPRYCEL® (Dasatinib), TASIGNA® (Nilotinib), NEXAVAR® (Vandetanib), Vatalanib (PTK787/ZK222584) (Wood et al., Cancer Res.2000, 60 (8), 2178 - 2189), Telatinib/BAY-57-9352, BMS-690514, BMS-540215, Axitinib/AG-013736, Motesanib/AMG706, Sutent/Sunitinib/SU-11248, ZD-6474 (Hennequin et al., 92ª AACR Meeting, Nueva Orleans, 24 - 28 de marzo de 2001, resumen 3152), KRN-951 (Taguchi et al., 95ª AACR Meeting, Orlando, Fla, 2004, resumen 2575), CP-547.632 (Beebe et al., Cancer Res. 2003, 63, 7301 - 7309), CP-673.451 (Roberts et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research, 2004, 45, resumen 3989), CHIR-258 (Lee et al., Proceedings of después American Association of Cancer Research, 2004, 45, resumen 2130), MLN-518 (Shen et al., Blood, 2003, 102, 11, resumen 476).

En otra realización, los compuestos divulgados en el presente documento pueden combinarse con inhibidores de la desacetilasa de histona. Algunos ejemplos de dichos agentes incluyen, sin limitación, ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA), LAQ-824 (Ottmann et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, resumen, 3024), LBH-589 (Beck et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, resumen, 3025), EM-275 (Ryan et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research, 2004, 45, resumen, 2452), For-901228 (Piekarz et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, resumen, 3028) y MGCD01 03 (US 6897220).

En otra realización, los compuestos divulgados en el presente documento pueden combinarse con otros agentes antineoplásicos tales como inhibidores del proteosoma e inhibidores de la m-TOR. Estos incluyen, sin limitación, bortezomib (Mackay et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, Resumen, 3109) y CCI-779 (Wu et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research, 2004, 45, resumen, 3849). Los compuestos divulgados en el presente documento pueden combinarse con otros agentes antineoplásicos tales como inhibidores de la topoisomerasa que incluyen, pero no se limitan a, camptotecina.

Esos agentes adicionales pueden ser administrados por separado con respecto a la composición que contiene el compuesto, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación individual, mezclados junto con el compuesto divulgado en el presente documento en una única composición. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden proporcionarse simultáneamente, secuencialmente o en un periodo de tiempo el uno con respecto al otro, lo que daría como resultado la actividad deseada de los agentes.

La cantidad tanto del compuesto como del agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se ha descrito anteriormente) que puede combinarse con los materiales soportes para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador que se va a tratar y del modo de administración en particular. Normalmente, la cantidad del agente terapéutico adicional presente en las composiciones divulgadas en el presente documento no será mayor que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. En otras realizaciones, la cantidad del agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente divulgadas variará desde aproximadamente el 50 % hasta el 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo. En aquellas composiciones que comprendan un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto divulgado en el presente documento pueden actuar sinérgicamente.

USOS DE LOS COMPUESTOS Y DE LAS COMPOSICIONES DE LA INVENCIÓN

La invención presenta composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto recogido en el presente documento, y un soporte, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad del compuesto en las composiciones divulgadas en el presente documento es tal que es eficaz para inhibir de forma detectable una proteína-cinasa, tal como una actividad inhibidora del EGFR. Los compuestos divulgados en el presente documento son útiles en terapia como agentes antineoplásicos o para minimizar los efectos perjudiciales del EGFR.

Los compuestos divulgados en el presente documento serían útiles para, pero no se limitan a, la prevención o el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos proliferativos en un paciente mediante la administración al paciente de un compuesto o de una composición divulgados en el presente documento en una cantidad eficaz. Dichas enfermedades, afecciones o trastornos incluyen cáncer, particularmente cáncer metastásico, cáncer pulmonar no microcítico y carcinoma epidermoide.

Los compuestos divulgados en el presente documento serían útiles para el tratamiento de una neoplasia, incluyendo cáncer y metástasis, que incluyen, pero no se limitan a: carcinoma tales como cáncer de la epidermis, de vejiga, de mama, de colon, de riñón, de hígado, de pulmón (incluyendo cáncer pulmonar no microcítico), de esófago, de vesícula, de ovario, de páncreas, de estómago, de cuello de útero, de tiroides, de próstata y de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos de la estirpe linfoide (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, tricoleucemia y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos de la estirpe mielóide (incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rabdomiosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo, de tejidos blandos y de hueso); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentosum, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi).

Los compuestos también serían útiles para el tratamiento de afecciones oftalmológicas tales como rechazo de un implante de córnea, neovascularización ocular, neovascularización de la retina, incluyendo una neovascularización después de una lesión o una infección, retinopatía diabética, fibroplasia retrolenticular y glaucoma neovascular; isquemia de la retina; hemorragia vítrea; enfermedades ulcerosas tales como úlcera gástrica; afecciones patológicas pero no malignas, tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y

necrosis ósea avascular; y trastornos del aparato reproductor femenino tales como endometriosis. Los compuestos también son útiles para el tratamiento del edema y de afecciones de hiperpermeabilidad vascular.

5 Los compuestos divulgados en el presente documento también son útiles en el tratamiento de afecciones diabéticas tales como retinopatía diabética y microangiopatía. Los compuestos divulgados en el presente documento también son útiles en la reducción de flujo sanguíneo de un tumor en un sujeto. Los compuestos divulgados en el presente documento también son útiles en la reducción de las metástasis de un tumor en un sujeto.

10 Además de ser útiles para el tratamiento del ser humano, estos compuestos también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, de animales exóticos y de animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. En otras realizaciones, los animales incluyen caballos, perros y gatos. Según se usa en el presente documento, los compuestos divulgados en el presente documento incluyen los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Cuando se usa la forma plural de los compuestos, las sales, y similares, debe entenderse que también se refiere a un compuesto, una sal individual, y similares.

20 El método de tratamiento incluye la administración de un compuesto o de una composición divulgados en el presente documento puede incluir adicionalmente la administración al paciente de un agente terapéutico adicional (terapia de combinación) seleccionado entre: un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, o un agente antiinflamatorio, en los que el agente terapéutico adicional es apropiado para la enfermedad que se va a tratar, y el agente terapéutico adicional se administra junto con un compuesto o una composición divulgados en el presente documento en forma de una forma de dosificación individual o por separado del compuesto o de la composición como parte de una forma de dosificación múltiple. El agente terapéutico adicional puede ser administrado al mismo tiempo que un compuesto divulgado en el presente documento, o en un momento diferente.

25 También se divulga un método para la inhibición del crecimiento de una célula que expresa el EGFR, que incluye poner en contacto la célula con un compuesto o con una composición divulgados en el presente documento, causando así la inhibición del crecimiento de la célula. Algunos ejemplos de una célula cuyo crecimiento puede ser inhibido incluyen: una célula de un carcinoma epidermoide, una célula de cáncer de mama, una célula de cáncer colorrectal, una célula de cáncer de pulmón, una célula de carcinoma papilar, una célula de cáncer de próstata, una célula de linfoma, una célula de cáncer de colon, una célula de cáncer de páncreas, una célula de cáncer de ovario, una célula de cáncer de cuello de útero, una célula de un cáncer del sistema nervioso central, una célula de sarcoma osteogénico, una célula de carcinoma renal, una célula de carcinoma hepatocelular, una célula de cáncer de vejiga, una célula de carcinoma gástrico, una célula de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, una célula de melanoma o una célula de leucemia.

30 También se divulga un método para la inhibición de la actividad de cinasa del EGFR en una muestra biológica que incluye poner en contacto la muestra biológica con un compuesto o con una composición divulgados en el presente documento. El término "muestra biológica" según se usa en el presente documento, significa una muestra externa a un organismo vivo e incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; materiales de biopsias obtenidos a partir de un mamífero o extractos de los mismos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros líquidos biológicos o extractos de los mismos. La inhibición de la actividad de cinasa, particularmente de la actividad de cinasa del EGFR, en una muestra biológica, es útil para diversos fines conocidos por el experto en la materia. Algunos ejemplos de dichos fines incluyen, pero no se limitan a, una transfusión sanguínea, un trasplante de órganos, el almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

35 En ciertas realizaciones divulgadas en el presente documento, una "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" del compuesto o de la composición farmacéuticamente aceptable es aquella cantidad eficaz para el tratamiento o la atenuación de la gravedad de uno o más de los trastornos mencionados anteriormente. Los compuestos y las composiciones de acuerdo con el método divulgado en el presente documento, pueden administrarse mediante el uso de cualquier cantidad y de cualquier vía de administración eficaz para el tratamiento o la atenuación de la gravedad del trastorno o de la enfermedad. La cantidad exacta requerida variará entre un sujeto y otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, de la gravedad de la infección, del agente en particular, de su modo de administración, y similares. Un compuesto o una composición también pueden administrarse con uno o más de otros agentes terapéuticos, como se ha analizado anteriormente.

40 Los compuestos divulgados en el presente documento o las composiciones farmacéuticas de los mismos, también pueden usarse para el recubrimiento de un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y catéteres. Las endoprótesis vasculares, por ejemplo, se han usado para subsanar reestenosis (un re-estrechamiento de la pared vascular después de una lesión). Sin embargo, los pacientes que usan endoprótesis vasculares u otros dispositivos implantables corren el riesgo de la formación de coágulos o de la activación de las plaquetas. Estos efectos indeseados pueden ser prevenidos o evitados mediante un recubrimiento previo del dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto divulgado en el presente documento.

Algunos recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos recubiertos implantables se describen en las Patentes de EE.UU. nº 6099562, 5886026 y 5304121, cuyo contenido se incorpora como referencia en el presente documento. Los recubrimientos son normalmente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etileno-acetato de vinilo, y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden estar opcionalmente adicionalmente recubiertos por un recubrimiento final adecuado de fluorodimeticona, enzimas de polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos, para impartir unas características de liberación controlada a la composición. Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto divulgado en el presente documento son otra realización divulgada en el presente documento. Los compuestos también pueden ser recubiertos sobre dispositivos médicos implantables, tales como microesferas, o formulados conjuntamente con un polímero u otra molécula, para proporcionar un "depósito farmacológico", permitiendo así que el fármaco sea liberado a lo largo de un periodo de tiempo más largo que la administración de una solución acuosa del fármaco.

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS GENERALES

Generalmente, los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser preparados mediante los métodos descritos en el presente documento, en los que los sustituyentes son según se definen para las fórmulas (1) anteriores, excepto cuando se indiquen adicionalmente. Se presentan los siguientes esquemas y ejemplos no limitantes para ejemplificar adicionalmente la invención.

Las personas expertas en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas puedan ser fácilmente adaptadas para la preparación de otros compuestos divulgados en el presente documento, y se entiende que los métodos alternativos para la preparación de los compuestos divulgados en el presente documento están en el ámbito divulgado en el presente documento. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, mediante la protección adecuada de los grupos interferentes, mediante la utilización de otros reactivos adecuados conocidos en la materia distintos a los descritos y/o mediante la realización de modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones divulgadas en el presente documento o conocidas en la materia son de aplicación para la preparación de otros compuestos divulgados en el presente documento.

En los ejemplos descritos a continuación, salvo que se indique de otro modo, todas las temperaturas se establecen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company y Alfa Chemical Company, y se usaron sin purificación adicional salvo que se indique de otro modo. Los disolventes habituales adquirieron en proveedores comerciales tales como Shantou XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd., Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tianjin YuYu Fina Chemical Ltd., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd. y Qingdao Ocean Chemical Factory.

Los THF, dioxano, tolueno y éter anhidro se obtuvieron poniendo a reflujo el disolvente con sodio. Los CH_2Cl_2 y CHCl_3 anhidros se obtuvieron poniendo a reflujo el disolvente con CaH_2 . Los EtOAc, PE, hexano, DMAC y DMF se trataron con Na_2SO_4 anhidro antes de su uso.

Las reacciones establecidas a continuación se llevaron a cabo generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o de argón o con un tubo de secado (salvo que se indique de otro modo) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción normalmente estaban equipados con una membrana de goma para la introducción de los sustratos y de los reactivos mediante una jeringa. El material de vidrio se secó en el horno y/o con calor.

La cromatografía en columna se llevó a cabo mediante el uso de una columna de gel de sílice. El gel de Sílice (300 - 400 de malla) se adquirió en Qingdao Ocean Chemical Factory. Los espectros de RMN ^1H se registraron con un espectrómetro Bruker 400 MHz a la temperatura ambiente. Los espectros de RMN ^1H se obtuvieron en forma de soluciones en CDCl_3 , d_6 -DMSO, CD_3OD o d_6 -acetano (indicados en ppm), mediante el uso de TMS (0 ppm) o de cloroformo (7,25 ppm) como los patrones de referencia. Cuando se indican multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, están indicadas en hercios (Hz).

Los datos espectrales de masas de baja resolución (EM) se determinaron mediante un Agilent 6320 Series CL-EM equipado con una bomba binaria G1312A y una TCC G1316A (la columna se operó a 30 °C). En el análisis se aplicaron un automuestreador G1329A y G1315B DAD, y se usó una fuente de ESI en el espectrómetro de CL-EM.

Los datos espectrales de masas de baja resolución (EM) se determinaron mediante un Agilent 6120 Series CL-EM equipado con una bomba cuaternaria G1311A y una TCC G1316A (la columna se operó a 30 °C). En el análisis se aplicaron un automuestreador G1329A y G 1315D DAD, y se usó una fuente de ESI en el espectrómetro de CL-EM.

Ambos espectrómetros descritos anteriormente estaban equipados con una Agilent Zorbax SB-C 18 (de 2,1 x 30 mm, 5 micorn). El volumen de inyección estaba determinado por la concentración de la muestra; el caudal era de 0,6 ml/min; y los datos se registraron mediante una cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) con una

detección en UV-Vis a 210/254 nm. Se usaron un 0,1 % de ácido fórmico en CH₃CN (A) y un 0,1 % de ácido fórmico en H₂O (B) como fase móvil, y las condiciones de elución en gradiente se mostraban en la Tabla 1:

Tabla 1

| Tiempo (min) | A (CH ₃ CN, 0,1 % de HCOOH) | B (H ₂ O, 0,1 % de HCOOH) |
|--------------|--|--------------------------------------|
| 0 - 3 | 5 - 100 | 95 - 0 |
| 3 - 6 | 100 | 0 |
| 6 - 6,1 | 100 - 5 | 0 - 95 |
| 6,1 - 8 | 5 | 95 |

5 Las purzas de los compuestos se evaluaron mediante una cromatografía de líquidos de alta resolución Agilent 1100 Series (HPLC) con una detección UV a 210 nm y a 254 nm (Zorbax SB-C18, de 2,1 x 30 mm, 4 microm, 10 min, caudal de 0,6 ml/min, desde un 5 hasta un 95 % (0,1 % de ácido fórmico en CH₃CN) en (0,1 % de ácido fórmico en H₂O). La columna se operó a 40 °C.

10

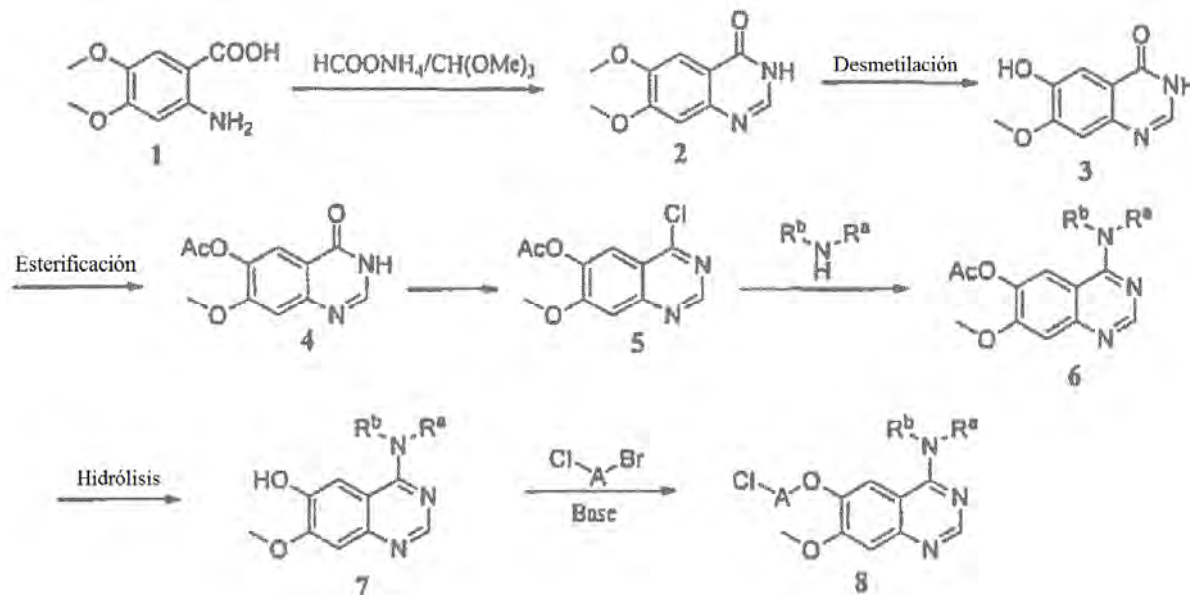
En la memoria descriptiva se usan las siguientes abreviaturas:

HCOONH₄ formiato de amonio
 CH(OMe)₃ trimetoximetano
 MeOH, CH₃OH metanol
 CH₃SO₃H ácido metansulfónico
 Ac₂O anhídrido acético
 S₂Cl₂ cloruro de tionilo
 i-PrOH isopropanol
 NaOH hidróxido de sodio
 K₂CO₃ carbonato de potasio
 KI yoduro de potasio
 DMF N,N-dimetilformamida
 H₂NNH₂·H₂O hidrato de hidrazina
 PPA ácido polifosfórico
 H₂ hidrógeno
 Pd/C paladio sobre carbono
 EtOH etanol
 PhCHO benzaldehído
 DCM, CH₂Cl₂ cloruro de metileno
 NaBH₄ borhidruro de sodio
 KOH hidróxido de potasio
 c-C₅H₁₁MgCl cloruro de ciclopentilmagnesio
 ClTi(OⁱPr)₃ triisopropóxido de clorotitanio
 Pd(OH)₂ hidróxido de paladio
 OsO₄ tetraóxido de osmio
 NMO N-Metilmorfolina-N-óxido
 ClCH₂CH₂Cl 1,2-dicloroetano
 TBAB bromuro de tetrabutilamonio
 HCO₂H ácido metanoico
 TFA ácido trifluoroacético
 (CF₃CO)₂O anhídrido trifluoroacético
 LiAlH₄ hidruro de litio y aluminio
 THF tetrahidrofurano
 (Boc)₂O dicarbonato de di-*terc*-butilo
 Et₃N, TEA, NEt₃ trietilamina

NBS N-bromosuccinimida
TsCl cloruro de tosilo
DMAP 4-dimetilaminopiridina
HCHO formaldehído
NaB(OCOCH₃)₃H triacetoxiborhidruro de sodio
HCl ácido clorhídrico
i-PrMgBr bromuro de isopropilmagnesio
Me₃Al trimetilaluminio
NHMe₂ dimetilamina
Ag₂CO₃ carbonato de plata
CH₃CN, MeCN acetonitrilo
PtO₂ dióxido de platino
AcOH, CH₃COOH ácido acético
MsCl cloruro de metilsulfonilo
PCC clorocromato de piridinio
DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
Ac acetilo
Boc terc-butoxicarbonilo
Ts tosilo
Bn bencilo
Et etilo
TMS trimetilsililo
Ms metilsulfonilo
tolueno metilbenceno
LiBH₄ borhidruro de litio
Na₂CO₃ carbonato de sodio
Dess-Martin oxidante de Dess-Martin
LDA diisopropilamida de litio
NH₂OH · HCl clorhidrato de hidroxilamina
Glicol monometil éter etilenglicol monometil éter
t. a., TA temperatura ambiente
BnBr bromuro de bencilo
MnO₂ dióxido de manganeso
CHCl₂ cloroformo, triclorometano
LiBr bromuro de litio
HBr bromuro de hidrógeno
Na₂SO₄ sulfato de sodio
H₂O agua
N₂ nitrógeno
CDCl₃ deuterocloroformo
PE éter de petróleo
DMSO dimetilsulfóxido
ml, ml mililitro
g gramo
mg miligramo
h hora
eq equivalente electroquímico
mmol milimol

NH₃H₂O hidróxido de amonio
 EA, EtOAc acetato de etilo
 HPLC cromatografía de líquidos de alta resolución
 Mpa Megapascal
 ATP Trifosfato de Adenosina
 NADPH Coenzima II reducida
 PBS solución tampón de fosfato

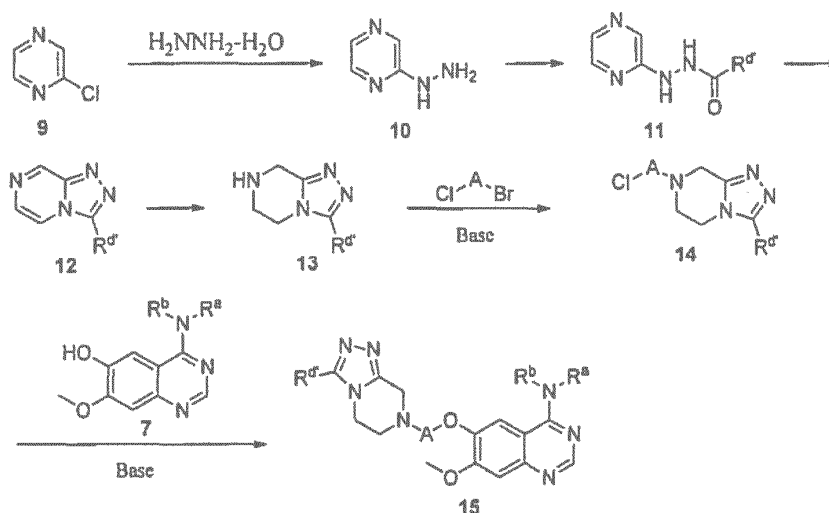
Esquema 1



- 5 El Compuesto **8**, en el que cada uno de A, R^a y R^b son como se han definido anteriormente, puede ser preparado mediante el proceso ilustrado en el Esquema 1. El Compuesto **1** puede ser transformado en el Compuesto **2** haciéndolo reaccionar con una sal de carboxilato de amonio tal como formiato de amonio y ortoformato de metilo (etilo) en un disolvente polar a una temperatura apropiada tal como de 50 - 100 °C. Después, el grupo metilo se elimina para proporcionar el Compuesto **3**. La esterificación del Compuesto **3** puede proporcionar el Compuesto **4**. El Compuesto **4** puede ser convertido en el Compuesto **5** en presencia de agentes de cloración tales como SOCl₂ con calentamiento. El Compuesto **5** puede hacerse reaccionar con unos derivados de amina adecuados para producir el Compuesto **6**. El Compuesto **6** puede hidrolizarse para proporcionar el Compuesto **7**. El Compuesto **7** puede hacerse reaccionar con alcanos halogenados para proporcionar el Compuesto **8** mediante una catálisis básica a una temperatura apropiada, tal como de 30 - 60 °C.

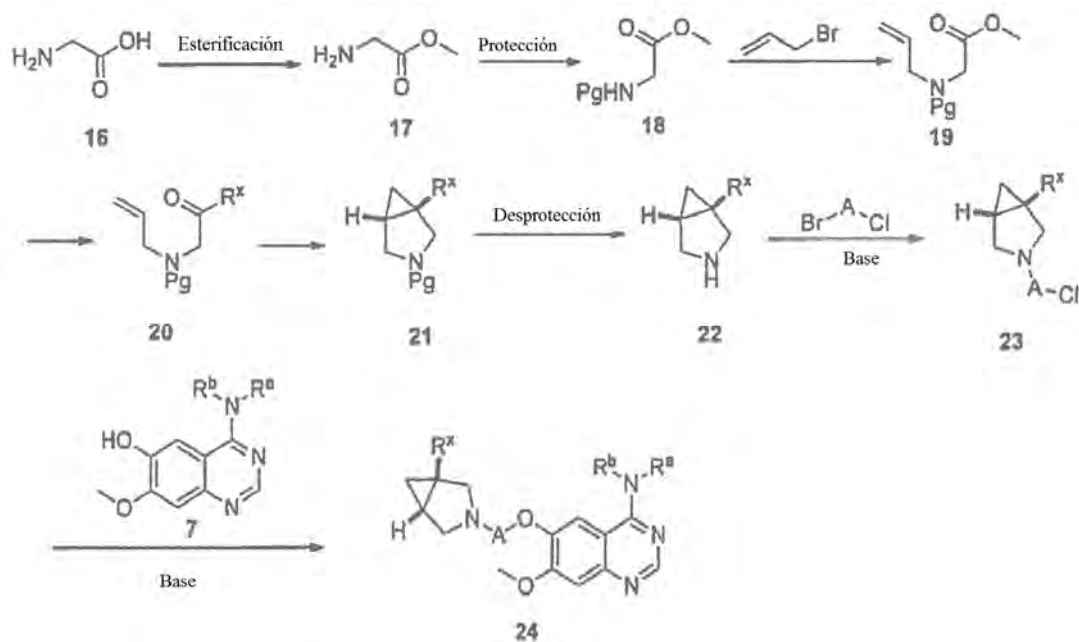
15

Esquema 2



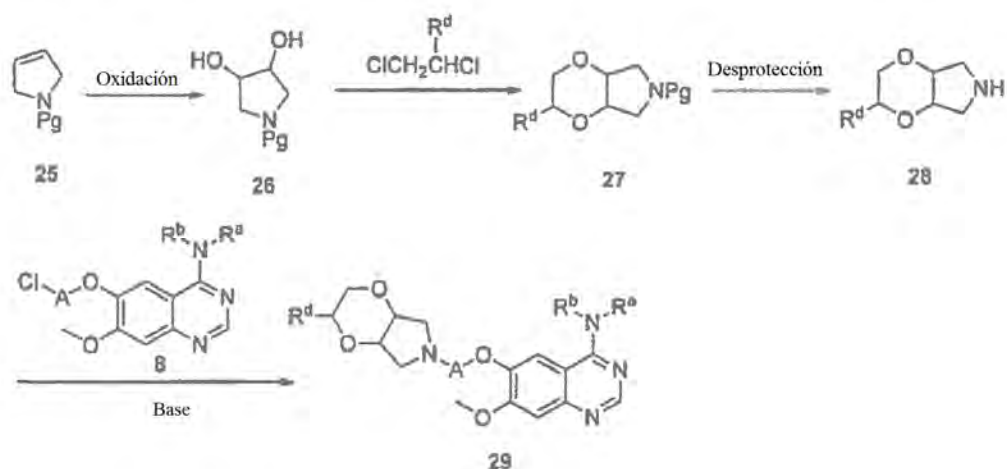
El Compuesto **15**, en el que cada uno de A, R^d, R^a y R^b son como se han definido anteriormente, puede ser preparado mediante el proceso ilustrado en el Esquema 2. El Compuesto **9** puede ser transformado en el Compuesto **10** haciéndolo reaccionar con hidrato de hidrazina con calentamiento. La acilación del Compuesto **10** puede proporcionar el Compuesto **11**, después la condensación cíclica del Compuesto **11** puede proporcionar el Compuesto **12** con reactivos de condensación. La reacción del anillo de pirazina del Compuesto **12** con un agente reductor, tal como Pd/C a lo largo del proceso de hidrogenación catalítica, puede proporcionar la piperazina **13**. La reacción del Compuesto **13** con alcanos halogenados en condiciones básicas puede proporcionar el Compuesto **14**. La reacción del Compuesto **14** con el Compuesto **7** puede proporcionar el Compuesto **15** mediante una catálisis básica.

Esquema 3



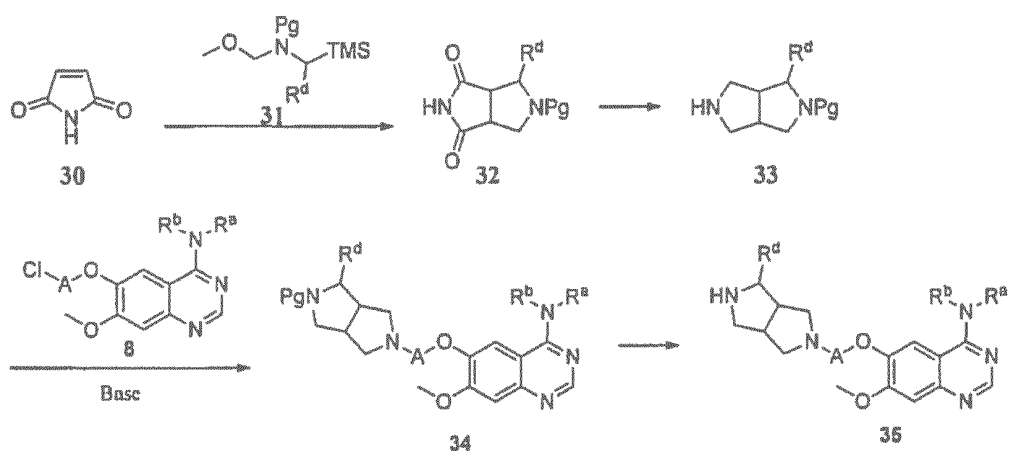
El Compuesto **24**, en el que cada uno de A, R^x, R^a y R^b son como se han definido anteriormente, puede ser preparado mediante el proceso ilustrado en el Esquema 3. La esterificación del Compuesto **16** puede proporcionar el Compuesto **17**. La protección del amino del Compuesto **17** puede proporcionar el Compuesto **18**, seguido de una catálisis básica con bromuro de alilo puede dar el Compuesto **19**. Cuando R^x no es un grupo hidroxilo, la reacción del Compuesto **19** puede proporcionar el Compuesto **20** que a continuación es ciclado en el Compuesto **21** en presencia del catalizador ClTi(OⁱPr)₃ y de un reactivo de Grignard tal como *i*-PrMgBr. Cuando R^x es un grupo hidroxilo, la reacción de ciclación del Compuesto **19** puede convertirlo directamente en el Compuesto **21** en presencia del catalizador ClTi(OⁱPr)₃ y de un reactivo de Grignard tal como *i*-PrMgBr. El Compuesto **22** puede hacerse reaccionar con alcanos halogenados en condiciones básicas para proporcionar el Compuesto **23** después de la eliminación del grupo protector Pg. La reacción del Compuesto **23** con el Compuesto **7** puede proporcionar el Compuesto **24** mediante una catálisis básica.

Esquema 4



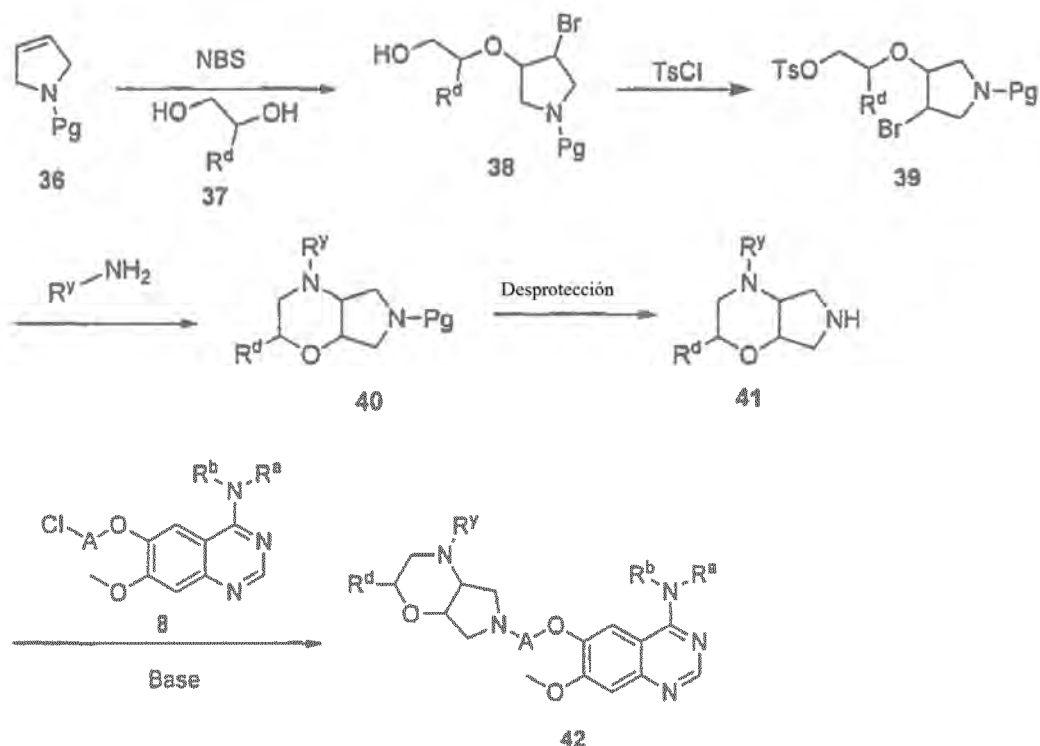
- 5 El Compuesto **29**, en el que cada uno de A, R^d, R^a y R^b son como se han definido anteriormente, puede ser preparado mediante el proceso ilustrado en el Esquema 4. El Compuesto **25** puede ser oxidado para dar el Compuesto **26** con oxidantes tales como OsO₄. La reacción del Compuesto **26** con un dihaloalcano a una temperatura apropiada, tal como de 30 - 80 °C puede proporcionar el Compuesto **27** mediante una catálisis básica. Después, el grupo protector Pg se elimina para proporcionar el Compuesto **28**, que a continuación se hace reaccionar con el Compuesto **8** puede dar el Compuesto **29** mediante una catálisis básica.

Esquema 5



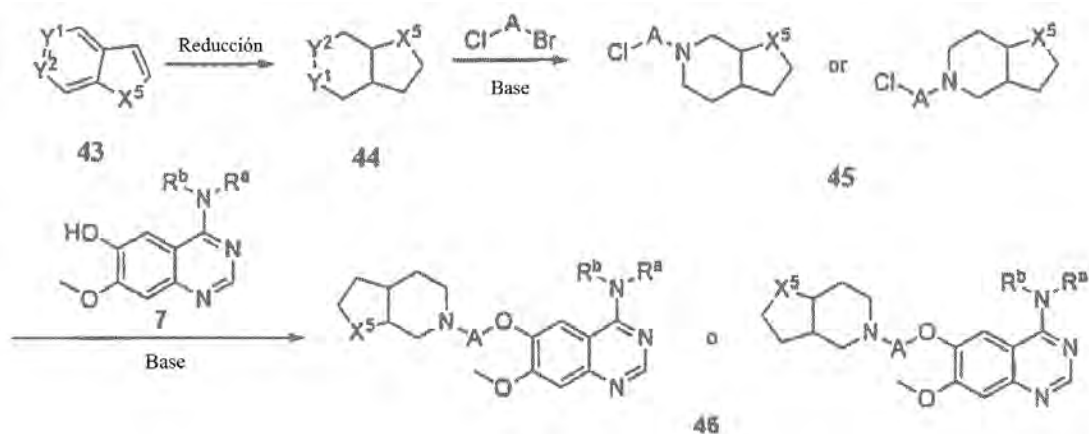
- 15 El Compuesto **35**, en el que cada uno de A, R^d, R^a y R^b son como se han definido anteriormente, puede ser preparado mediante el proceso ilustrado en el Esquema 5. El Compuesto **30** puede ser convertido en el Compuesto **32** haciéndolo reaccionar con el Compuesto **31** en presencia de un ácido, tal como TFA. Después, el Compuesto **32** can puede ser reducido puede dar el Compuesto **33** con un reductor en un disolvente polar y a una temperatura apropiada, tal como de 50 - 100 °C. La reacción del Compuesto **33** con el Compuesto **8** puede proporcionar el Compuesto **34** mediante una catálisis básica. Después puede eliminarse el grupo protector Pg del Compuesto **34** para proporcionar los Compuestos **35**.

Esquema 6



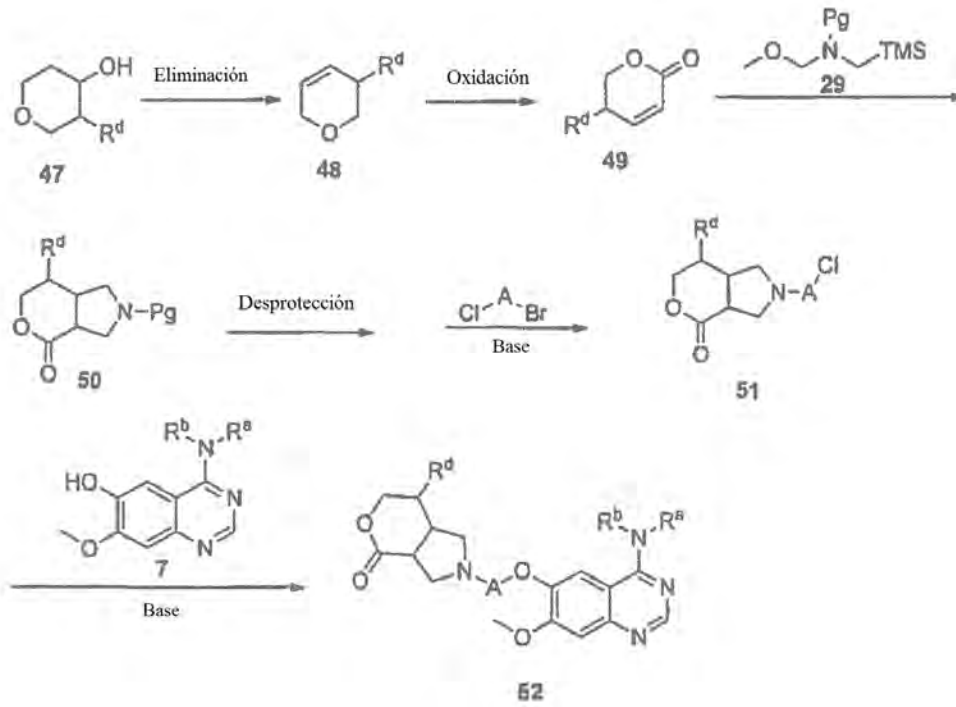
5 El Compuesto **42**, en el que cada uno de A, R^d, R^y, R^a y R^b son como se han definido anteriormente, puede ser
 preparado mediante el proceso ilustrado en el Esquema 6. El Compuesto **36** puede ser convertido en el Compuesto
38 a través de una reacción de radicales libres. La reacción del Compuesto **38** con cloruro de tosilato puede
 proporcionar el Compuesto **39**. Después, el Compuesto **39** puede convertirse en el Compuesto **40** haciéndolo
 reaccionar con una amina primaria. Después puede eliminarse el grupo protector Pg del Compuesto **38** puede dar el
 Compuesto **41**. La reacción del Compuesto **41** con el Compuesto **8** mediante una catálisis básica puede
 10 proporcionar el Compuesto **42**.

Esquema 7



15 El Compuesto **46** puede ser sintetizado a través del procedimiento representado en el Esquema 7. En el que cada
 uno de A, X⁵, R^a y R^b son como se han definido anteriormente, y cada uno de Y¹ y Y² son independientemente N o
 CH, con la condición de que Y¹ y Y² sean diferentes. El Compuesto **43** puede ser reducido para dar el Compuesto **44**
 con reductores tales como PtO₂ a través de un proceso de hidrogenación catalítica. El Compuesto **44** puede hacerse
 reaccionar con alcanos halogenados puede dar el Compuesto **45** en disolventes apróticos polares a una temperatura
 20 apropiada, tal como de 40 - 100 °C mediante una catálisis básica. La reacción del Compuesto **45** con el Compuesto
7 mediante una catálisis básica puede proporcionar el Compuesto **46**.

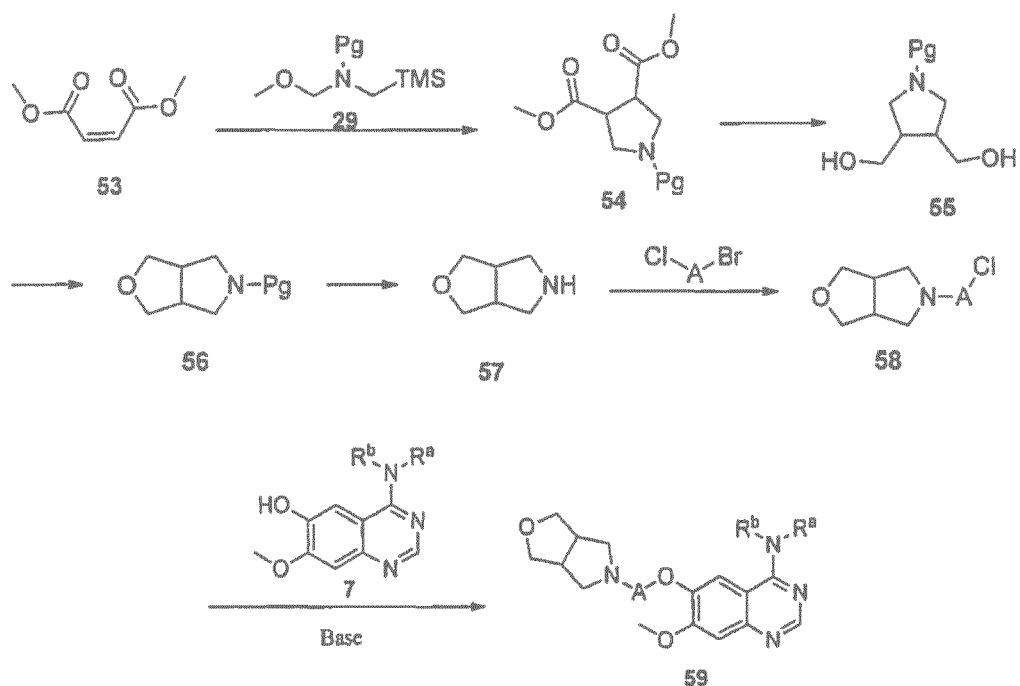
Esquema 8



- 5 El Compuesto **52** puede ser sintetizado a través del procedimiento representado en el Esquema 8. En el que cada uno de A, R^d, R^a y R^b son como se han definido anteriormente. La eliminación del Compuesto **47** en presencia de un catalizador básico tal como DBU puede proporcionar el Compuesto **48**, que a continuación es oxidado con un oxidante para dar el Compuesto **49**. El Compuesto **49** puede ser convertido en el Compuesto **50** haciéndolo reaccionar con el Compuesto **29** en presencia de un ácido tal como TFA. El Compuesto **50** puede hacerse reaccionar con alcanos halogenados en un disolvente básico y polar a una temperatura apropiada, tal como de 50 - 100 °C para proporcionar el Compuesto **51** después de la eliminación del grupo protector Pg. La reacción del Compuesto **51** con el Compuesto **7** mediante una catálisis básica puede proporcionar el Compuesto **52**.

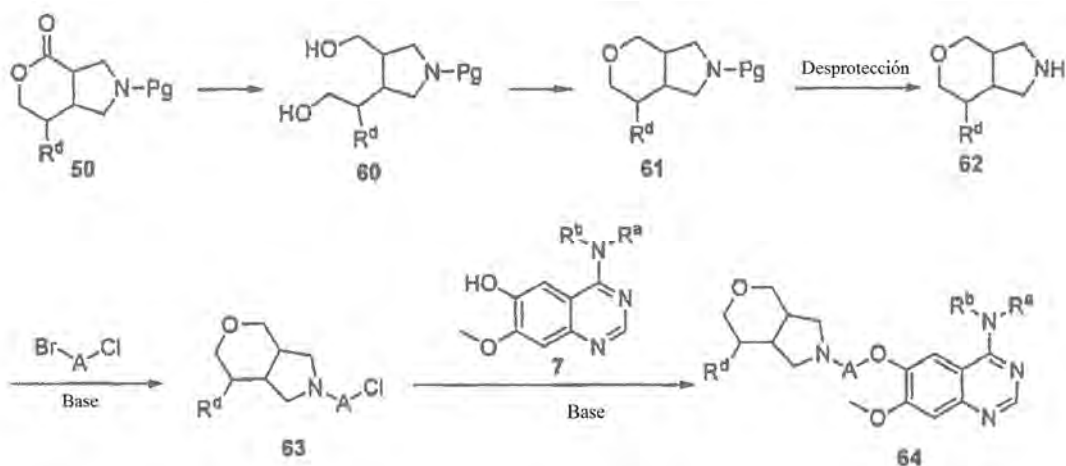
Esquema 9

15



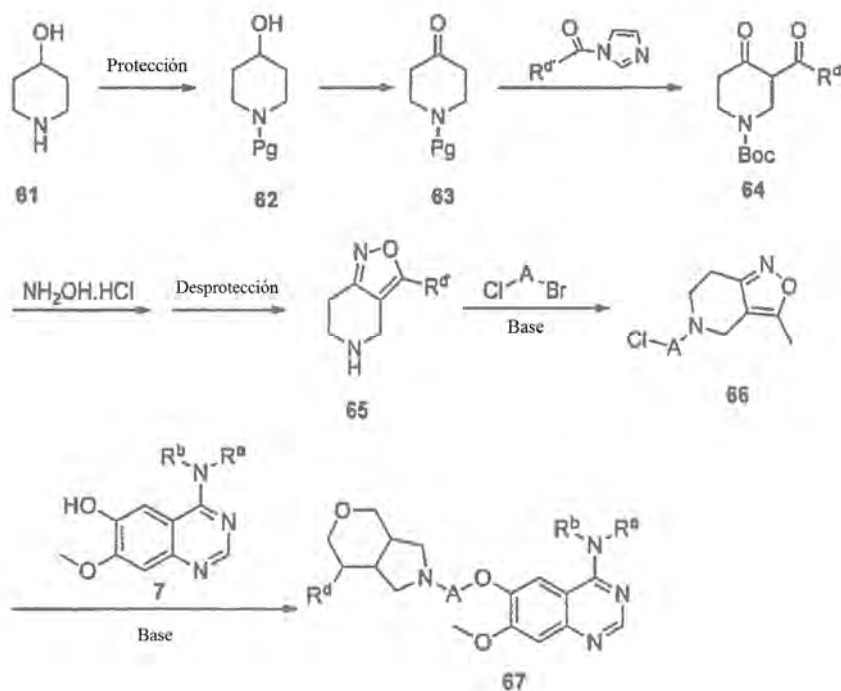
El Compuesto **59** puede ser sintetizado a través del procedimiento representado en el Esquema **9**. En el que cada uno de A, R^a y R^b son como se han definido anteriormente. El Compuesto **53** puede ser convertido en el Compuesto **54** haciéndolo reaccionar con el Compuesto **29** en presencia de un ácido tal como TFA y un disolvente polar tal como CH₂Cl₂ a una temperatura apropiada. El Compuesto **54** puede ser reducido después para dar el Compuesto **55** con reductores en un disolvente aprótico polar. La ciclación del Compuesto **55** puede proporcionar el Compuesto **56**. Puede eliminarse el grupo protector Pg del Compuesto **56** para dar el Compuesto **57**, lo que seguido por una reacción con haloalcanos en un disolvente básico puede proporcionar el Compuesto **58**. La reacción del Compuesto **58** con el Compuesto **7** puede proporcionar el Compuesto **59** mediante una catálisis básica.

10 Esquema 10



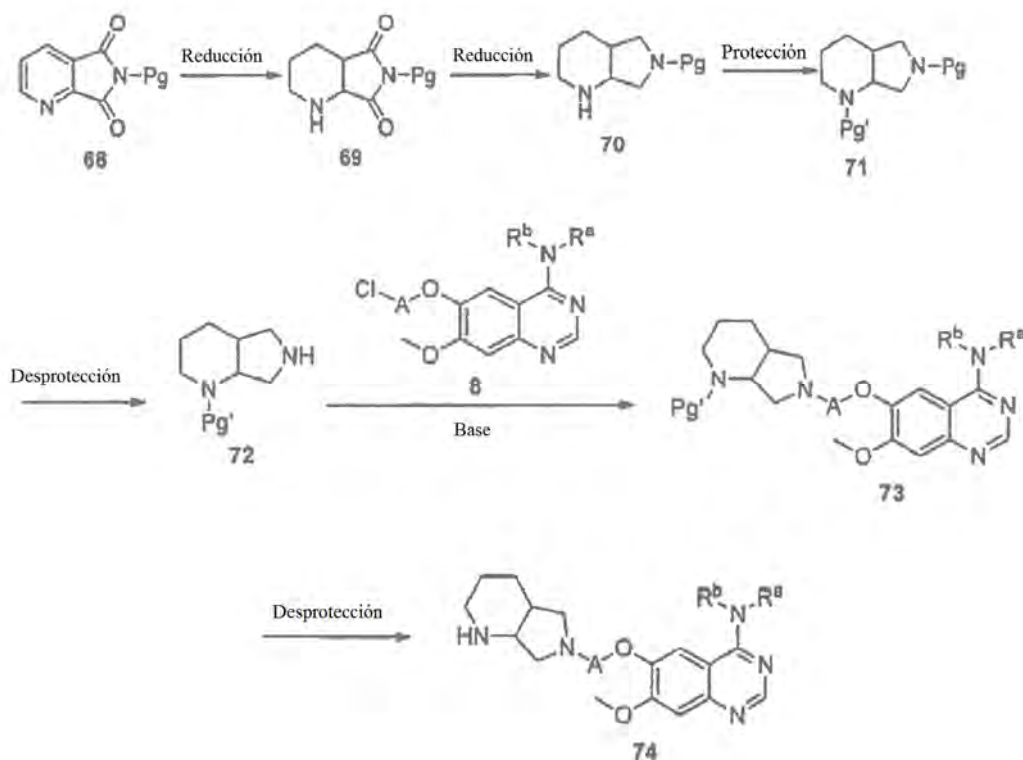
El Compuesto **64** puede ser sintetizado a través del procedimiento representado en el Esquema **10**. En el que cada uno de A, R^d, R^a y R^b son como se han definido anteriormente. La reducción del Compuesto **50** con un agente reductor puede proporcionar el Compuesto **60**. La ciclación del Compuesto **60** a una temperatura apropiada puede proporcionar el Compuesto **61**. Después puede eliminarse el grupo protector Pg del Compuesto **61** puede dar el Compuesto **62**. La reacción del Compuesto **62** con haloalcanos en presencia de una base puede proporcionar el Compuesto **63**, que a continuación se hace reaccionar con el Compuesto **7** mediante una catálisis básica para dar el Compuesto **64**.

Esquema 11



El Compuesto **67** puede ser sintetizado a través del procedimiento representado en el Esquema 11. En el que cada uno de A, R^d, R^a y R^d son como se han definido anteriormente. El Compuesto **61** puede ser protegido con un grupo protector Pg, seguido de una oxidación con oxidantes tales como un agente de Dess-Martin para proporcionar el Compuesto **63**. La acilación del Compuesto **63** con un agente acilante en una base tal como LDA y un disolvente polar tal como THF puede proporcionar el Compuesto **64**. La ciclación del Compuesto **64** con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente polar tal como etanol a una temperatura apropiada, tal como de 50 - 100 °C, y seguido por la eliminación del grupo protector Pg, puede proporcionar el Compuesto **65**. La reacción del Compuesto **65** con haloalcanos en condiciones básicas puede proporcionar el Compuesto **66**. El Compuesto **66** puede hacerse reaccionar con el Compuesto **7** para proporcionar el Compuesto **67** mediante una catálisis básica.

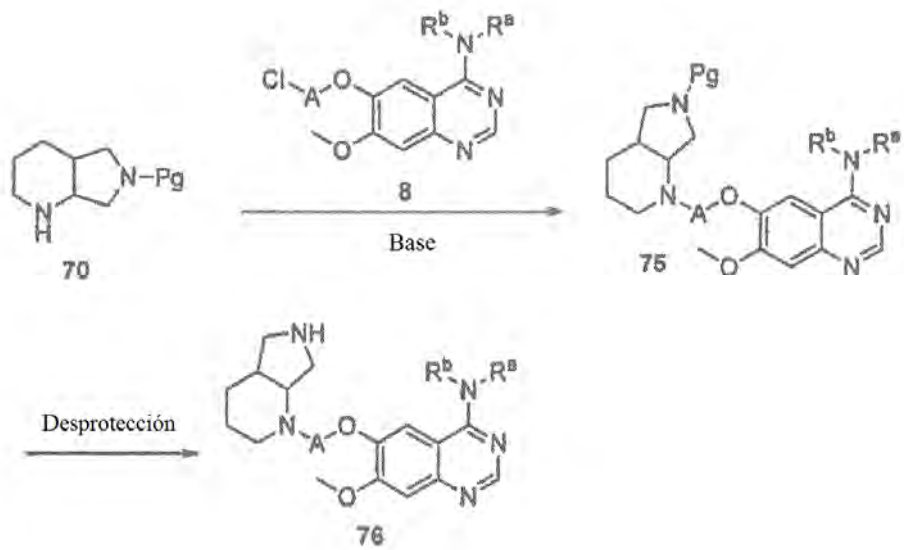
Esquema 12



El Compuesto **74** puede ser sintetizado a través del procedimiento representado en el Esquema 12. En el que cada uno de A, R^a y R^b son como se han definido anteriormente. El Compuesto **68** puede ser reducido con reductores tales como Pd/C puede dar el Compuesto **69** a través de un proceso de hidrogenación catalítica en un disolvente tal como etilenglicol monometil éter a una temperatura apropiada, tal como de 60 - 110 °C. El Compuesto **69** puede ser reducido con reductores tales como LiAlH₄ puede dar el Compuesto **70** en un disolvente polar tal como THF a una temperatura apropiada, tal como de 40 - 80 °C. El Compuesto **70** puede ser protegido con un grupo protector Pg', y seguido de una desprotección del grupo protector Pg para proporcionar el Compuesto **72**. El Compuesto **72** puede hacerse reaccionar con el Compuesto **8** puede dar el Compuesto **73** mediante una catálisis básica. Después puede eliminarse el grupo protector Pg' del Compuesto **73** para proporcionar el Compuesto **74**.

25

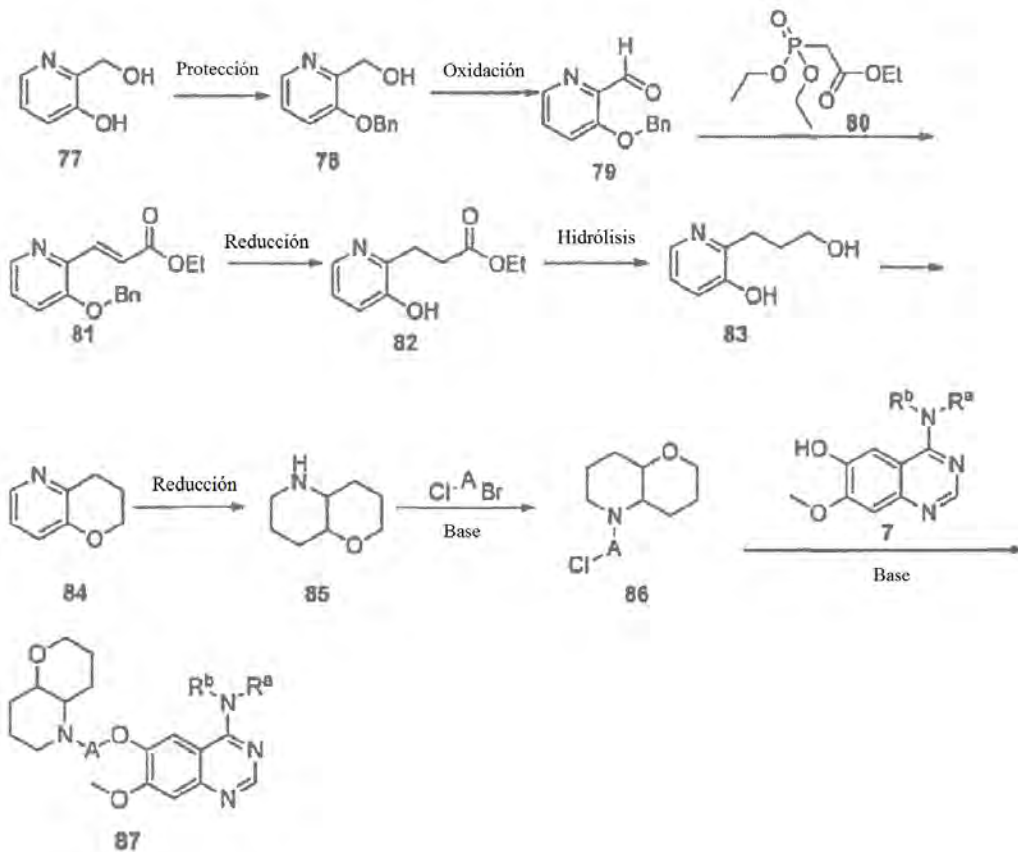
Esquema 13



5 El Compuesto **76** puede ser sintetizado a través del procedimiento representado en el Esquema 13. En el que cada uno de A, R^a y R^b son como se han definido anteriormente. El Compuesto **70** puede hacerse reaccionar con el Compuesto **8** puede dar el Compuesto **75** mediante una catálisis básica. Puede eliminarse el grupo protector Pg para dar el Compuesto **76**.

10

Esquema 14

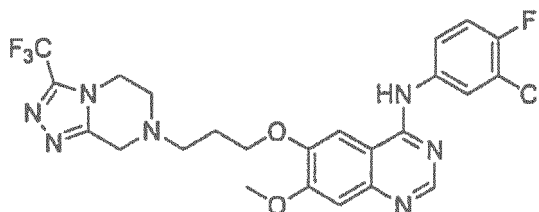


El Compuesto **87** puede ser sintetizado a través del procedimiento representado en el Esquema **14**. En el que cada uno de A, R^a y R^b son como se han definido anteriormente. El Compuesto **77** puede ser protegido con el grupo protector Bn para proporcionar el Compuesto **78**. El Compuesto **78** puede oxidarse a continuación con oxidantes tales como MnO₂ para dar el Compuesto **79** en un disolvente polar tal como CHCl₃ a una temperatura apropiada, tal como de 50 - 100 °C. La reacción de adición del Compuesto **79** con fosfonoacetato de trietilo en un disolvente polar tal como CH₃CN en presencia de LiBr y Et₃N puede dar el Compuesto **81**. La reducción del Compuesto **81** puede proporcionar el Compuesto **82**. El Compuesto **82** puede ser transformado en el Compuesto **83** a través de un proceso de hidrólisis. El Compuesto **83** puede ser ciclado en un ácido halógeno tal como ácido bromhídrico para formar el Compuesto **84**. La reducción del Compuesto **84** con reductores tales como as Pd/C a través de un proceso de hidrogenación puede dar el Compuesto **85**. La reacción del Compuesto **85** con haloalcanos puede proporcionar el Compuesto **86** mediante una catálisis básica. El Compuesto **86** puede hacerse reaccionar con el Compuesto **7** para dar el Compuesto **87** mediante una catálisis básica.

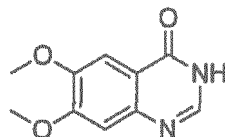
Ejemplos

Ejemplo 1

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-7-metoxi-6-(3-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)propil)quinazolin-4-amina

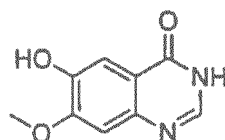


Etapa 1) 6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona



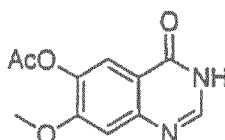
Se calentó una suspensión de ácido 2-amino-4,5-dimetoxibenzoico (23,40 g), trimetoximetano (52 ml), formiato de amonio (30,00 g) y metanol (400 ml) a 70 °C y se puso a reflujo durante 4 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, a la reacción se añadieron 160 ml de agua. La mezcla se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (22,70 g, 93,00 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ: 3,87 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

Etapa 2) 6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona



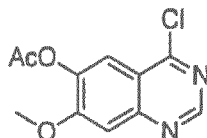
Se agitó una suspensión de 6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (6,18 g), metionina (4,70 g) y ácido metansulfónico (40 ml) a 130 °C durante 3 h, después se vertió en agua helada. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con hidróxido de sodio al 40 %. La mezcla se filtró para dar el compuesto del título (7,10 g).

Etapa acetato de 7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo



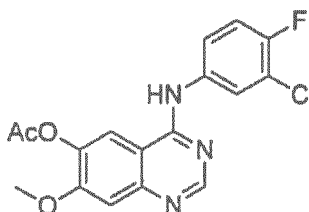
5 A una suspensión de 6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,57 g) y piridina (4 ml) se añadió anhídrido acético (10 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas, y después se vertió en agua helada. La mezcla resultante se filtró para dar el compuesto del título (0,40 g, 53,00 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ: 2,30 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,75 (s, 1 H), 8,08 (s, 1H).

Etapa 4) acetato de 4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-ilo



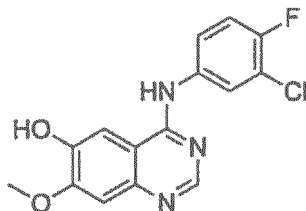
10 Se agitó una suspensión de acetato de 7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo (2,00 g), DMF (0,20 ml) y cloruro de tionilo (30 ml) a 70 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa 5) acetato de 4-((3-cloro-4-fluorofenil)aminol)-7-metoxiquinazolin-6-ilo



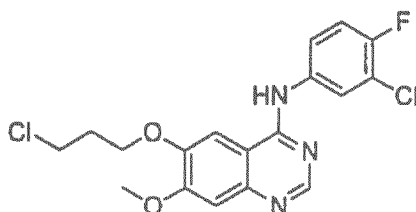
20 Se agitó una suspensión de acetato de 4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-ilo (2,52 g), 3-cloro-4-fluoroanilina (1,49 g) e isopropanol (60 ml) a 88 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido (2,51 g, 81,00 %).

Etapa 6) 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol

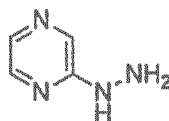


25 A una suspensión de acetato de 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ilo (2,51 g) y metanol (50 ml) se añadieron 5 mol/l de NaOH (5,00 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 6 h, y se ajustó a pH 5 con HCl 0,1 N (ac.). La mezcla se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido (1,99 g, 90,00 %).

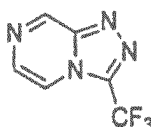
Etapa 7) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina



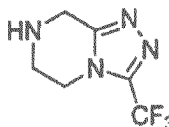
35 Se agitó una suspensión de 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (20,00 g), K₂CO₃(10,37 g), KI (1,04 g), 1-bromo-3-cloropropano (7,50 ml) y DMF (150 ml) a 40 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se filtró. El residuo del filtro se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (agente eluyente: EA) para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo pálido (22,05 g, 89,00 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 396,1 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,01 (m, 2H), 3,68 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,10 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,64 (s, 1H) ppm.

Etapa 8) 2-hidrazinpirazina

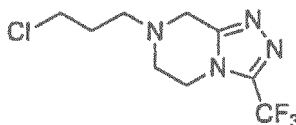
- 5 Se calentó una mezcla de 2-cloropirazina (4,00 g) e hidrato de hidrazina a 110 °C durante 1 h, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido (2,30 g, 60,00 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 111,0 (M + 1).

10 Etapa 9) 3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

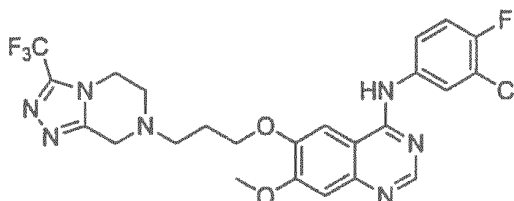
- 15 Se agitó una solución de 2-hidrazinpirazina (1,10 g) en anhídrido trifluoroacético (10 ml) a la temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla se añadió PPA (12 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante otras 15 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,94 g, 50,00 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 189,0 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,64 (s, 3H).

20 Etapa 10) 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

- 25 A una solución de 3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (1,60 g) en metanol (20 ml) se añadió una cantidad catalítica de Pd/C. La suspensión se agitó bajo H₂ durante 5 h y después se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar un residuo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

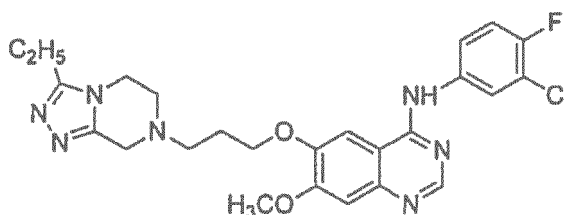
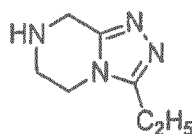
Etapa 11) 7-(3-cloropropil)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4] triazol[4,3-a]pirazina

- 30 A una solución de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (1,90 g) en DMF (10 ml) se añadió K₂CO₂ (2,35 g) y 1-bromo-3-cloropropano (1,70 ml) a la t. a. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro durante 1 h y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 30:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un líquido transparente (0,68 g, 30,00 %).

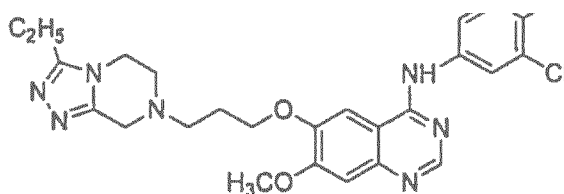
40 Etapa 12) N-(3-cloro-4-fluorohenil)-7-metoxi-6-(3-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina

A una mezcla de acetato de 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ilo (0,62 g) y K_2CO_3 (0,35 g) en 10 ml de DMF se añadió 7-(3-cloropropil)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,68 g) a la t. a. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h, se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro durante 1 h y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 30:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,43 g, 40,00 %). HPLC: 95,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 552,2 (M + 1); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,80 (m, 2H), 2,46 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 2,78 (t, $J = 3,6$ Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,10 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J = 3,6$ Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,64 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 2

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(3-etil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-aminaEtapa 1) 3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

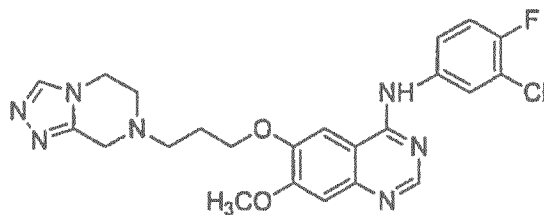
A una solución de 8-cloro-3-etil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piperazina (2,24 g) en MeOH (150 ml) se añadió PtO_2 (1,36 g) y 10 % Pd/C (0,63 g) a la t. a. La mezcla de reacción se agitó bajo H_2 durante 16 h a la temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,71 g, 31,17 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 153,2 (M + 1).

Etapa 2) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(3-etil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

A una solución de 3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,12 g) en DMF (5 ml) se añadió Ag_2CO_3 (0,73 g, 5 eq.). Después la mezcla se añadió a una solución de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (0,21 g) en DMF (2 ml) con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 40 h bajo N_2 y se enfrió hasta la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió CH_2Cl_2 (100 ml), y la mezcla de reacción se lavó con salmuera (100 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de CH_2Cl_2/CH_3OH) para dar el compuesto del título (63,00 mg, 15,56 %). HPLC: 90,54 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 512,1 (M + 1); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,29 (t, $J = 12,80$ Hz, 3H), 2,61 - 2,69 (m, 2H), 2,70 (t, $J = 13,60$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 11,20$ Hz, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,81 (t, $J = 13,60$ Hz, 2H), 3,91 (s, 1H), 4,08 (t, $J = 12,40$ Hz, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 7,55 - 7,59 (m, 2H), 7,76 - 7,78 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,76 (s, 1H) ppm.

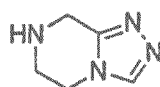
Ejemplo 3

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(5,6,-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina



5

Etapa 1) 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



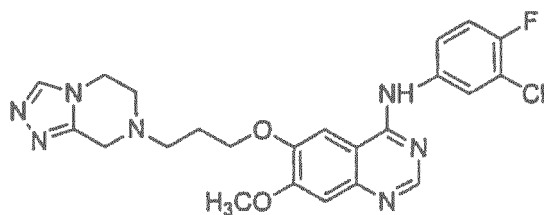
10

A una solución de [1,2,4]triazolo[A,3-a]pirazina (1,50 g) en MeOH (150 ml) se añadió PtO₂ (1,10 g) y Pd/C al 10 % (0,46 g) a la t. a. La suspensión se agitó bajo H₂ a la temperatura ambiente durante 16 h y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatógrafió con una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,18 g, 11,54 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos, ion) m/z: 125,1 (M + 1).

15

Etapa 2) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

20



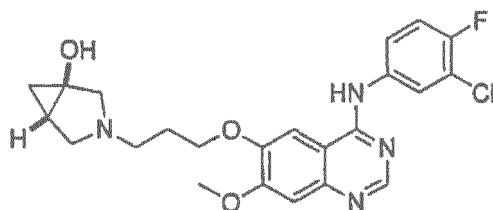
A una solución de 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,18 g) en DMF (8 ml) se añadió Ag₂CO₃ (1,12 g, 5 eq.). Después la mezcla se añadió a una solución de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (0,21 g) en DMF (2 ml) a la t. a. con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 36 h bajo N₂ y se enfrió hasta la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió CH₂Cl₂ (100 ml), y la mezcla de reacción se lavó con salmuera (100 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatógrafió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/CH₃OH) para dar el compuesto del título (80,00 mg, 17,62 %). HPLC: 88,57 %. El compuesto del título fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 484,2 (M + 1); y RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 22,02 - 2,08 (m, 2H), 2,75 (t, J = 13,20 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 10,80 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,01 (t, J = 10,80 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 12,40 Hz, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,27 (t, J = 6,00 Hz, 1H), 7,43 (s, 1 H), 7,54 - 7,58 (m, 1H), 7,82 - 7,84 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,64 (s, 1H) ppm.

25

30

Ejemplo 4

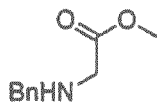
(1R,5S)-3-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ol



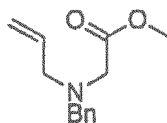
40

Etapa 1) 2-aminoacetato de metilo

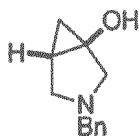
5 A una solución de glicina (15,00 g, 1,0 eq.) en MeOH anhidro (200 ml) se añadió SOCl_2 (17,4 ml, 1,2 eq.) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, después se calentó a 65 °C durante 4 h y se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17,80 g, 100 %).

Etapa 2) 2-(bencilamino) acetato de metilo

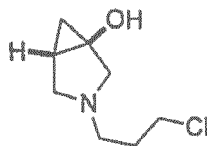
10 A una solución de clorhidrato de 2-aminoacetato de metilo (15,00 g, 116,00 mmol, 1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (150 ml) se añadió Et_3N (20 ml, 143,3 mmol, 1,2 eq.) y PhCHO (14,6 ml, 143,3 mmol, 1,2 eq.) sucesivamente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto 2-(bencilidenamino) acetato de metilo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución de 2-(bencilidenamino) acetato de metilo en MeOH (200 ml) a -5 °C se añadió lentamente NaBH_4 (2,80 g, 72,8 mmol, 0,55 eq.). La mezcla de reacción se agitó a -5 °C durante 2 h. Después la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, seguido de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (20:1 (v/v) de PE/ EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (21,30 g, 99 %).

Etapa 3) 2-(alil(bencil)amino) acetato de metilo

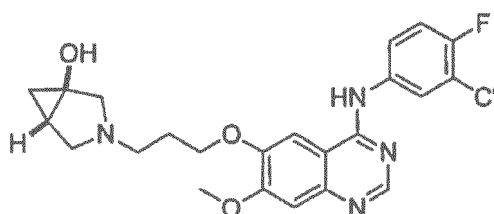
25 A una solución de 2-(bencilamino) acetato de metilo (21,30 g, 119,2 mmol, 1,0 eq.) en DMF (150 ml) se añadió K_2CO_3 anhidro (8,02 g, 143,02 mmol, 1,2 eq.), seguido de bromuro de alilo (12,37 ml, 143,02 mmol, 1,2 eq.) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 4 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (20:1 (v/v) de PE/ EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (18,30 g, 70 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,27 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,32 (2H, s), 3,68 (3H, s), 3,78 (2H, s), 5,19 (2H, m), 5,88 (1H, m), 7,23 - 7,35 (5H, m) ppm.

Etapa 4) (1R,5S)-3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ol

40 A una solución de 2-(alil(bencil)amino) acetato de metilo (0,76 g, 3,5 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro (50 ml) a 20 °C bajo N_2 se añadió $\text{CITi}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (3,50 ml, 3,50 mmol, 1,0 eq.), seguido de cloruro de ciclopentilmagnesio (7,80 ml, 15,6 mmol, 4,5 eq.) gota a gota a través de una bomba de jeringa durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con un poco de agua y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, seguido por salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (1:1 (v/v) de PE/ EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,48 g, 73 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z : 190,2 ($M + 1$); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,83 (2H, m), 1,09 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 1,36 (1H, m), 2,57 (2H, m), 2,72 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,05 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,60 (2H, s), 7,25 (5H, m) ppm.

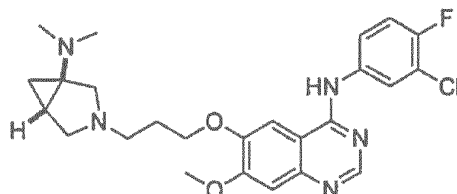
Etapa 5) 1R, 5S)-3-(3-cloropropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ol

- 5 A una solución de (1R, 5S)-3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ol (0,48 g, 2,54 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió Pd(OH)₂ al 20 % (50 mg) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la t. a. bajo H₂ durante una noche y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el producto en bruto (1R, 5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ol, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución del residuo en acetona (5 ml) se añadió K₂CO₃ anhidro (0,70 g, 5,08 mmol, 2,0 eq.) y 1-bromo-3-cloropropano (0,37 ml, 3,8 mmol, 1,5 eq.) sucesivamente. La
- 10 mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 4 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. A la mezcla se añadió H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (30:1 (v/v) de CH₂Cl₂/CH₃OH) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (116 mg, 25 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos
- 15 espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 175,9 (M + 1);

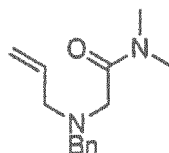
Etapa 6) (1R,5S)-3-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ol

- 20 A una mezcla de 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (136 mg, 0,42 mmol, 1,0 eq.) y K₂CO₃ anhidro (290 mg, 2,10 mmol, 5,0 eq.) en DMF (3 ml) se añadió una solución de (1R,5S)-3-(3-cloropropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ol (92 mg, 0,52 mmol, 1,2 eq.) en DMF (2 ml) a la t. a. La mezcla se calentó a 80 °C durante
- 25 7 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con H₂O (10 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml). Después la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (10:1 (v/v) de CH₂Cl₂/CH₃OH) para dar el producto en bruto, que se recrystalizó en CH₂Cl₂/PE para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (90 mg, 46,70 %). HPLC: 91,67 %. El compuesto fue
- 30 caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 459,2 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,83 (2H, m), 1,09 (1H, t, J 4,8 Hz), 1,36 (1H, m), 2,57 (2H, m), 2,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,56 (2H, m), 3,80 (2H, m), 3,99 (3H, s), 4,12 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,14 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,23 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,60 (1H, m), 7,89 (1H, dd, J = 2,5, 6,5 Hz), 8,63 (1H, s) ppm.

Ejemplo 5

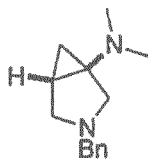
N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-((1R,5S)-1-(dimetilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

40

Etapa 1) 2-(alil(bencil)aminol)-N,N-dimetilacetamida

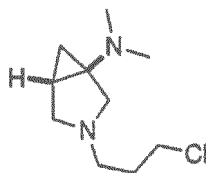
A una solución de clorhidrato de dimetilamina (2,08 g, 25,5 mmol, 8,0 eq.) en tolueno anhidro (10 ml) a 5 °C bajo N₂ se añadió trimetil aluminio (1,0 M en tolueno, 25,5 ml, 25,5 mmol, 8,0 eq.) gota a gota durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó hasta 20 °C y se agitó durante otras 2 h. A una mezcla de 2-(alil(bencil)amino) acetato de metilo (0,70 g, 3,19 mmol, 1,0 eq.) en tolueno anhidro (50 ml) y THF (15 ml) a 5 °C se añadió la mezcla de reacción anterior y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 48 h. Después la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con una pequeña cantidad de agua. La fase orgánica se separó de la mezcla, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (50:1 (v/v) de CH₂Cl₂/CH₃OH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,62 g, 77 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 233,3 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,86 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,16 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,24 (2H, s), 5,16 (2H, m), 5,86 (1H, m), 7,18 - 7,27 (5H, m) ppm.

Etapa 2) (1R, 5S)-3-bencil-N,N-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina



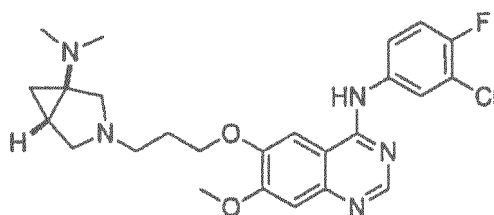
A una solución de 2-(alil(bencil)amino)-N,N-dimetilacetamida (0,57 g, 2,45 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro (25 ml) a la temperatura ambiente bajo N₂ se añadió ClTi(OⁱPr)₃ (2,45 ml, 2,45 mmol, 1,0 eq.), seguido de i-PrMgBr (1,0 M en éter, 11,0 ml, 11,0 mmol, 4,5 eq.) a través de una bomba de jeringa durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 h, y después se inactivó con una pequeña cantidad de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (30:1 (v/v) de CH₂Cl₂/CH₃OH) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,33 g, 63 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 217,35 (M + 1).

Etapa 3) (1R,5S)-3-(3-cloropropil)-N,N-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina



A una solución de (1R,5S)-3-bencil-N,N-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina (0,28 g, 1,29 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió Pd(OH)₂ al 20 % (30 mg). La mezcla se agitó a la t. a. bajo H₂ durante una noche y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el producto en bruto (1R, 5S)-N,N-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina (0,16 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución de (1R,5S)-N,N-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina en acetona (5 ml) se añadió K₂CO₃ anhidro (0,35 g, 2,54 mmol, 2,0 eq.) y 1-bromo-3-cloropropano (0,20 ml, 1,91 mmol, 1,5 eq.) sucesivamente. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 4 h, y después se enfrió hasta la t. a. A la mezcla de reacción se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (30:1 (v/v) de CHCl₃/CH₃OH) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (103 mg, 40 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 203,2 (M + 1).

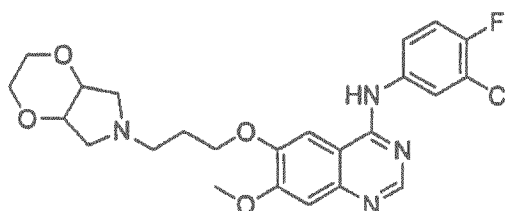
Etapa 4) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-((1R,5S)-1-(dimetilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina



A una mezcla de 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (136 mg, 0,42 mmol, 1,0 eq.) y K_2CO_3 anhidro (290 mg, 2,10 mmol, 5,0 eq.) en DMF (3 ml) se añadió una solución de (1R,5S)-3-(3-cloropropil)-N,N-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina (103 mg, 0,52 mmol, 1,2 eq.) en DMF (2 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 11 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se diluyó con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se separó de la mezcla, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (10:1 (v/v) de CH_2Cl_2/CH_3OH) para dar el producto en bruto, que después se recristalizó en CH_2Cl_2/PE para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (138 mg, 67,7 %). HPLC: 96,5 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 486,2 (M + 1); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,81 (1H, m), 1,11 (1H, m), 1,26 (1H, s a), 1,52 (1H, m), 2,38 (6H, s), 2,65 - 2,81 (3H, m), 3,11 (2H, m), 3,42 (1H, s a), 3,98 (3H, s), 4,18 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,14 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 14,4 Hz), 7,41 (1H, s), 7,66 (1H, m), 7,98 (1H, dd, J = 5,2, 6,8 Hz), 8,64 (1H, s) ppm.

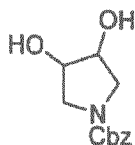
15 Ejemplo 6

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(tetrahydro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H-il)propoxi)quinazolin-4-amina



20

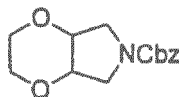
Etapa 1) 3,4-dihidroxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo



25 A una solución de N-carbobenzoxi-3-pirrolina (1,00 g, 4,92 mmol, 1,0 eq.) en acetona (20 ml) se añadió NMO (1,0 g, 7,38 mmol, 1,5 eq.), seguido de OsO_4 (cat. 10 mg en 1 ml de $iPrOH$). La mezcla se agitó durante 3 h. A esto se añadió una solución acuosa saturada de $NaHSO_3$ (5 ml), y la mezcla se agitó durante otras 0,5 h. La fase orgánica se separó de la mezcla, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc) para dar el compuesto en forma de un aceite incoloro (1,16 g, 100 %).

30

Etapa 2) tetrahydro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-carboxilato de bencilo

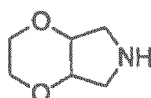


35

Una mezcla de una solución acuosa de NaOH (al 35 % p/p, 21 ml, ac.), $ClCH_2CH_2Cl$ (21 ml), 3,4-dihidroxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo (1,16 g, 4,9 mmol, 1,0 eq.) y TBAB (0,31 g, 0,98 mmol, 0,2 eq.) se calentó a 55 °C durante 48 h en un matraz de fondo redondo. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó de la mezcla, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó con una cromatografía en columna de gel de sílice (1:1 (v/v) de PE/EtOAc) para dar el producto en forma de un aceite incoloro (0,50 g, 39 %).

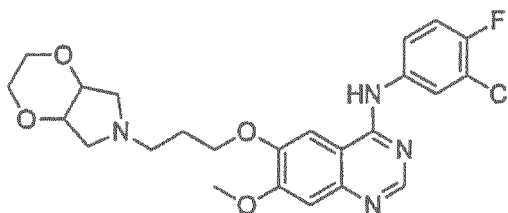
40

45 Etapa 3) hexahidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol



A una solución de tetrahidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-carboxilato de bencilo (0,46 g, 1,94 mmol) en MeOH (20 ml) se añadieron dos gotas de HCO₂H seguido por Pd(OH)₂ al 20 % (50 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ durante 4 h a la t. a. y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

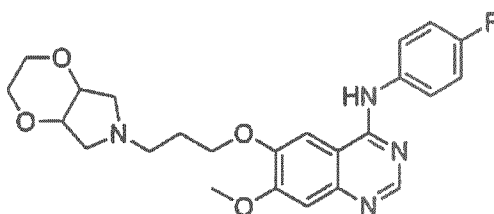
5 Etapa 4) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(tetrahidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina



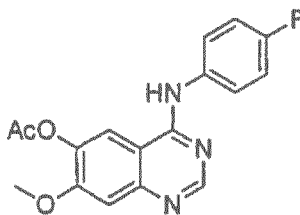
10 Una mezcla de hexahidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol (1,0 eq.), N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (710 mg, 1,8 mmol, 0,95 eq.), K₂CO₃ (524 mg, 3,8 mmol, 2,0 eq.) y KI (16 mg, 0,095 mmol, 0,05 eq.) en DMF (12 ml) se calentó a 60 °C durante 3 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se diluyó con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se separó de la
15 mezcla, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/CH₃OH) para dar el producto en bruto, que se recristalizó en CH₂Cl₂/PE para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco grisáceo (230 mg, 25,00 %). HPLC: 99,11 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 20 489,9 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,09 (2H, m), 2,74 (4H, m), 2,99 (2H, dd, J = 3,3, 10,4 Hz), 3,56 (2H, m), 3,80 (2H, m), 3,99 (3H, s), 4,12 (2H, t, J = 3,5 Hz), 4,22 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,14 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,23 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,60 (1H, m), 7,89 (1H, dd, J = 2,5, 6,5 Hz), 8,63 (1H, s) ppm.

Ejemplo 7

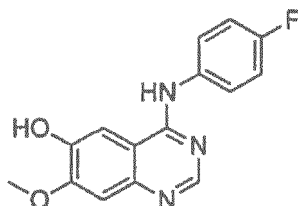
25 N-(4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(tetrahidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina



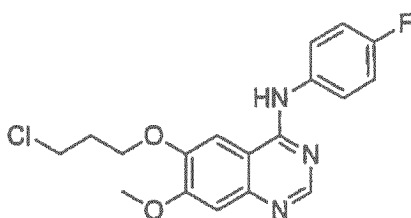
30 Etapa1) acetato de 4-(4-fluorofenil)amino-7-metoxiquinazolin-6-ilo



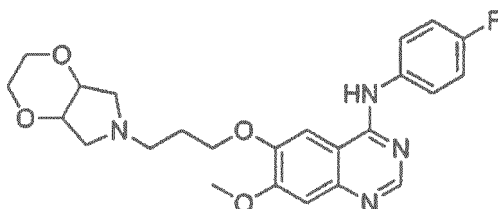
35 Se agitó una suspensión de acetato de 4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-ilo (2,17 g), 4-fluoroanilina (1,00 ml) e isopropanol (40 ml) a 83 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró, el residuo se lavó con 100 ml de isopropanol y se secó para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido (2,42 g, 85,90 %)

Etapa 2) 4-((4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol

- 5 A una suspensión de acetato de 4-((4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ilo (2,42 g) y metanol (30 ml) se añadieron 5 mol/l de NaOH (5,00 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h, y se ajustó a pH 7 con HCl 0,1 N (ac.). La mezcla se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,83 g, 86,90 %).

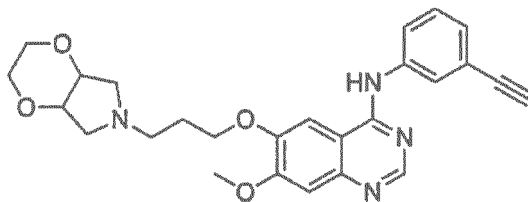
10 Etapa 3) N-(4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

- 15 A una suspensión de 4-((4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (1,83 g), K₂CO₃ (2,21 g) en DMF (20 ml) se añadió 1-bromo-3-cloropropano (1,90 ml) a la t. a., la mezcla se agitó a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se filtró. El residuo del filtro se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (agente eluyente: 3:1 (v/v) de PE/EA) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,11 g, 91,02 %).

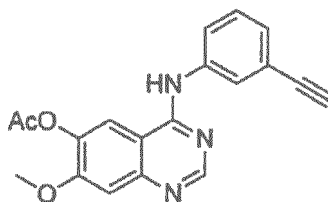
20 Etapa 4) N-(4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(tetrahydro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina

- 25 Se calentó una mezcla de hexahidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol (0,39 g, 3,0 mmol, 1,0 eq.), N-(4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (868 mg, 2,40 mmol, 0,80 eq.), K₂CO₃ anhidro (2,07 g, 15,0 mmol, 5,0 eq.) y yoduro de tetrabutilamonio (55 mg, 0,15 mmol, 0,05 eq.) en DMF (10 ml) a 70 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se separó de la mezcla. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y anhidro se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante
- 30 una cromatografía en columna de gel de sílice (20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/CH₃OH) para dar el producto en bruto, que se recristalizó en CH₂Cl₂/PE para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (196 mg, 22,00 %). HPLC: 96,21 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 455,2 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,00 (2H, m), 2,63 (2H, m), 2,72 (2H, m), 2,90 (2H, dd, J = 2,8, 6,1 Hz), 3,28 (1H, s a), 3,52 (2H, m), 3,76 (2H, m), 3,91 (3H, s), 4,05 (4H, d, J = 4,4 Hz), 7,03 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,18 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J = 48, 8,4 Hz), 8,42 (1H, s a), 8,60 (1H, s)
- 35 ppm.

Ejemplo 8

N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-(tetrahydro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina

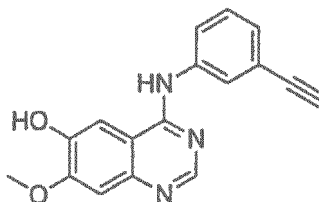
5

Etapa 1) acetato de 4-((3-etinilfenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ilo

10

Se agitó una suspensión de acetato de 4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-ilo (4,31 g), 3-etinilanilina (3,00 g) e isopropanol (65 ml) a 83 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró, el residuo se lavó con 100 ml de isopropanol y se secó para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido (4,89 g, 85,90 %)

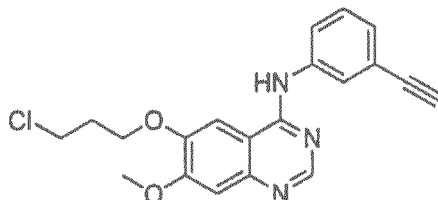
15

Etapa 2) 4-((3-etinilfenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol

20

A una suspensión de acetato de 4-((3-etinilfenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ilo (4,54 g) y metanol (30 ml) se añadieron 5 mol/l de NaOH (10,00 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 5 h, y se ajustó a pH 7 con HCl 0,1 N (ac.). La mezcla se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,30 g, 86,00 %).

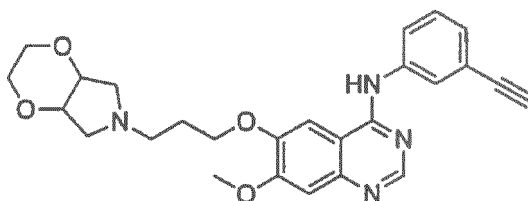
25

Etapa 3) N-(3-etinilfenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

30

A una suspensión de 4-((3-etinilfenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (5,59 g), K₂CO₃ (7,06 g) en DMF (60 ml) se añadió 1-bromo-3-cloropropano (6,06 ml) a la t. a., la mezcla se agitó a 40 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se filtró. El residuo del filtro se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (agente eluyente: 3:1 (v/v) de PE/EA) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,80 g, 77,00 %).

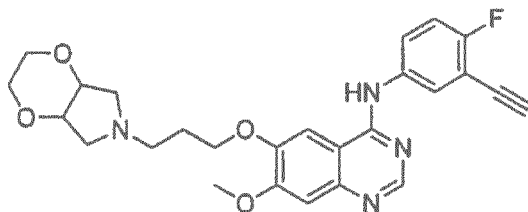
35

Etapa 4) N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-tetrahidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)propoxiquinazolin-4-amina

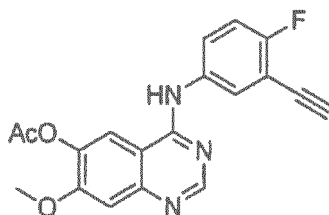
- 5 Se calentó una mezcla de hexahidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol (0,31 g, 2,40 mmol, 1,20 eq.), N-(3-etinilfenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (0,74 g, 2,00 mmol, 1,00 eq.), K₂CO₃ anhidro (1,00 g, 7,20 mmol, 3,60 eq.) y yoduro de tetrabutilamonio (37 mg, 0,10 mmol, 0,05 eq.) en DMF (8 ml) a 70 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se separó de la mezcla. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/CH₃OH) para dar el producto en bruto, que se recristalizó en CH₂Cl₂/PE para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,46 g, 50,00 %). HPLC: 96,10 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 461,2 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,98 (3H, s), 2,09 (2H, m), 2,73 (2H, m), 2,78 (2H, m), 2,97 (2H, dd, J = 4,4, 10,4 Hz), 3,09 (1H, s), 3,55 (2H, m), 3,79 (2H, m), 3,99 (3H, s), 4,11 (2H, m), 4,22 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,24 (2H, m), 7,25 - 7,28 (1H, m), 7,35 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,67 (1H, s a), 7,80 (1H, m), 786 (1H, m) ppm.

Ejemplo 9

20

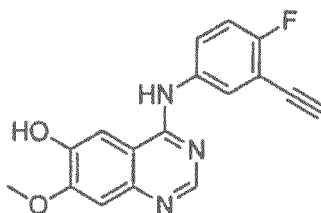
N-(3-etinil-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(tetrahidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina

- 25 Etapa 1) acetato de 4-((3-etinil-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ilo



- 30 Se agitó una suspensión de acetato de 4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-ilo (4,31 g), 3-etinil-4-fluoroanilina (2,77 g) e isopropanol (65 ml) a 83 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró, el residuo se lavó con 100 ml de isopropanol y se secó para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido (5,29 g, 88,30 %).

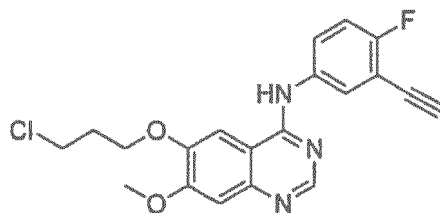
- 35 Etapa 2) 4-((3-etinil-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol



- 40 A una suspensión de acetato de 4-((3-etinil-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ilo (5,29 g) y metanol (30 ml) se añadieron 5 mol/l de NaOH (10,00 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h, y se ajustó a pH 7 con HCl 0,1 N (ac.). La mezcla se filtró para dar el compuesto

del título en forma de un sólido de color blanco (3,90 g, 83,69 %).

Etapa 3) N-(3-etinil-4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina



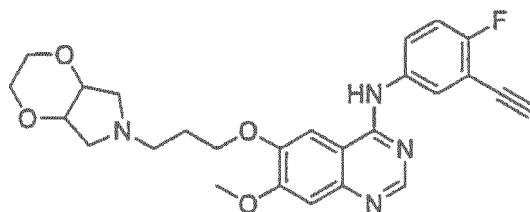
5

A una suspensión de 4-((3-etinil-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (3,90 g), K_2CO_3 (4,36 g) en DMF (30 ml) se añadió 1-bromo-3-cloropropano (3,80 ml) a la t. a., la mezcla se agitó a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se filtró. El residuo del filtro se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (agente eluyente: 3:1 (v/v) de PE/EA) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,30 g, 68,00 %).

10

Etapa 4° N-(3-etinil-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(tetrahydro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina

15



20

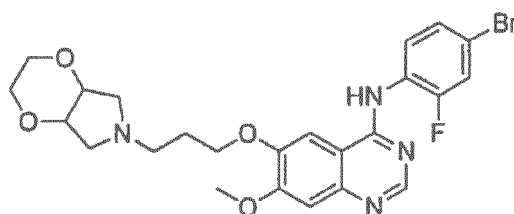
25

30

Se calentó una mezcla de hexahidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol (0,40 g, 3,01 mmol, 1,0 eq.), N-(3-etinil-4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (0,87 g, 2,25 mmol, 0,75 eq.), K_2CO_3 anhidro (1,24 g, 9,0 mmol, 3,0 eq.) y yoduro de tetrabutilamonio (55 mg, 0,15 mmol, 0,05 eq.) en DMF (10 ml) a 70 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se separó de la mezcla. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (20:1 (v/v) de CH_2Cl_2/CH_3OH) para dar el producto en bruto, que se recristalizó en CH_2Cl_2/PE para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,47 g, 44,00 %). HPLC: 96,10 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 480,1 (M + 1); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,05 (2H, m), 2,68 (2H, m), 2,72 (2H, m), 2,95 (2H, dd, $J = 3,6, 10,0$ Hz), 3,06 (1H, s), 3,56 (2H, m), 3,76 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,08 (2H, m), 4,15 (2H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,20 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,07 - 8,15 (2H, m), 8,43 (1H, s), 8,64 (1H, s) ppm.

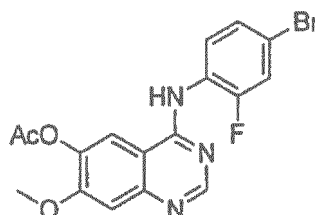
Ejemplo 10

N-(4-bromo-2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(tetrahydro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina



35

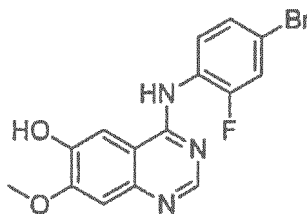
Etapa 1) acetato de 4-((4-bromo-2-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ilo



Se agitó una suspensión de acetato de 4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-ilo (2,05 g), 4-bromo-2-fluoroanilina (2,11 g, 1,30 eq.) e isopropanol (40 ml) a 83 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró, el residuo se lavó con 100 ml de isopropanol y se secó para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido (2,78 g, 84,50 %).

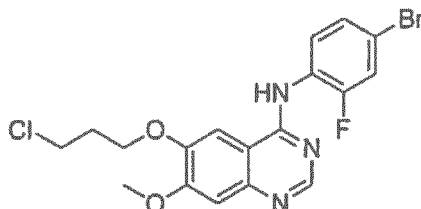
5

Etapa 2) 4-((4-bromo-2-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol



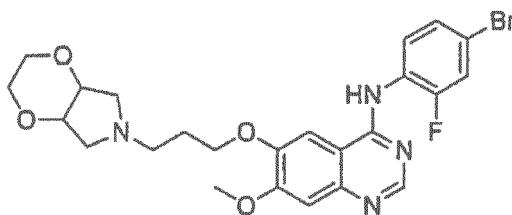
10 A una suspensión de acetato de 4-((4-bromo-2-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ilo (2,78 g) y metanol (30 ml) se añadieron 5 mol/l de NaOH (5,00 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h, y se ajustó a pH 7 con HCl 0,1 N (ac.). La mezcla se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,17 g, 87,15 %).

15 Etapa 3) N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina



20 A una suspensión de 4-((4-bromo-2-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (2,17 g), K₂CO₃ (0,99 g) en DMF (20 ml) se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0,71 ml) a la t. a., la mezcla se agitó a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se filtró. El residuo del filtro se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (agente eluyente: 3:1 (v/v) de PE/EA) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,18 g, 82,89 %).

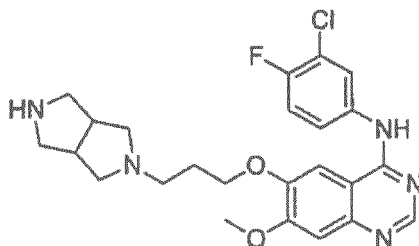
25 Etapa 4) N-(4-bromo-2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(tetrahydro-2H-[4,1]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina



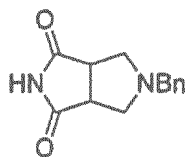
30 Se calentó una mezcla de 6-(3-cloropropil)hexahidro-2H-[4,1]dioxino[2,3-c]pirrol (0,58 g, 2,82 mmol, 1,2 eq.), 4-((2-fluoro-4-bromofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (0,49 g, 1,35 mmol, 1,0 eq.), K₂CO₃ anhidro (0,56 g, 4,05 mmol, 3,0 eq.) y yoduro de tetrabutilamonio (25 mg, 0,06 mmol, 0,05 eq.) en DMF (8 ml) a 80 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se separó de la mezcla. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/CH₃OH) para dar el producto en bruto, que se recristalizó en CH₂Cl₂/PE para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,39 g, 54,00 %). HPLC: 96,20 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 535,1 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,13 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,84 (2H, dd, J = 6,4, 10,4 Hz), 2,95 (2H, dd, J = 4,0, 10,4 Hz), 3,56 (2H, m), 3,80 (2H, m), 4,02 (3H, s), 4,10 (2H, m), 4,25 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,13 (1H, s), 7,26 - 7,37 (3 H, m), 8,38 (1H, t, J = 8,4 Hz), 8,67 (1H, s) ppm.

40

Ejemplo 11

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

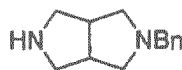
5

Etapa 1) 5-benciltetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

10

A una suspensión de TFA (1,02 g) y 1H-pirrol-2,5-diona (10,22 g) en CH₂Cl₂ (250 ml) a -5 °C se añadió una solución de N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil) bencilamina (29,99 g) en CH₂Cl₂ (20 ml) gota a gota durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante otras 5 h y se evaporó a vacío. El residuo se agitó en la mezcla disolvente (EA:PE = 3:7) a -10 °C durante 1 h, y la mezcla se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10,18 g, 42,00 %).

15

Etapa 2) 2-benciloctahidropirrol[3,4-c]pirrol

20

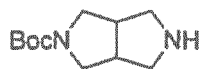
A una suspensión de 5-benciltetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona (3,88 g) en THF (80 ml) a -5 °C se añadió lentamente LiAlH₄ (1,92 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, y después de inactivar con agua, la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 200:30:1 (v/v) de DCM/MeOH/NH₃H₂O) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (2,07 g, 61,00 %).

25

Etapa 3) 5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

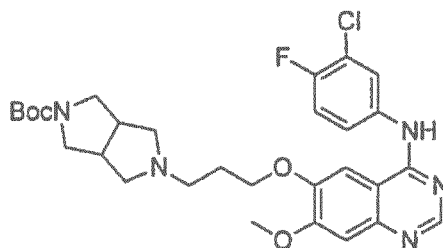
A una solución de 3-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano (3,41 g) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0 °C se añadió gota a gota (Boc)₂O (5,15 g). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a la t. a. y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro durante 1 h y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 50:1 (v/v) de EA/MeOH) para dar el compuesto en forma de un aceite (2,50 g, 49,00 %).

30

Etapa 4) hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

40

A una solución de 5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (2,50 g) en MeOH (100 ml) se añadió una cantidad catalítica de Pd(OH)₂. La suspensión se agitó bajo H₂ durante una noche y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 7:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto en forma de un aceite (1,60 g, 90,00 %).

Etapa 5) 5-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

5 A una mezcla de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (2,1 g), K₂CO₃ (1,46 g) y una cantidad catalítica de KI en DMF (20 ml) se añadió hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,58 g). La mezcla de reacción se continuó agitando a 80 °C durante 8 h, se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente revelador: 10:1 (v/v) de DCM/MeOH, agente eluyente: 30:1 (v/v) de DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,70 g, 56,00 %).

Etapa 6) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

15

20 A una solución de 5-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)ropil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,70 g) en DCM (30 ml) se añadió una solución de HCl en EtOAc. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 6 h y se filtró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se recrystalizó en MeOH/EA para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,30 g, 80,00 %). HPLC: 85,68 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 472,2 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,81 - 1,88 (m, 4H), 2,35 - 2,43 (m, 6H), 2,68 - 2,74 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 4,13 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 7,91 - 7,93 (m, 1H), 8,64 (s, 1H) ppm.

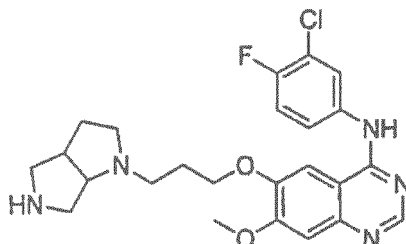
Ejemplo 12

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina

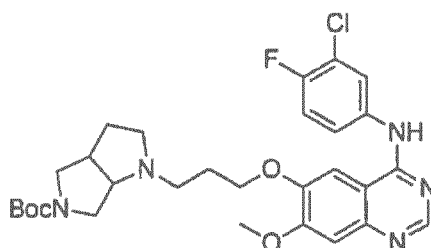
30

35 A una solución de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (0,20 g) en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH se añadieron HCHO al 37 % (0,10 ml), AcOH (0,15 ml) y NaB(O₂CCH₃)₃H (0,26 g) sucesivamente. La mezcla se agitó durante 1,1 h, después se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró y se redisolvió en EA, a esto se añadió una solución de HCl en EtOAc. (10 ml) con agitación. La mezcla se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido (0,13 g, 68,00 %). HPLC: 98,69 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 486,2 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,81 - 1,92 (m, 4H), 2,10 - 2,15 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,35 - 2,41 (m, 4H), 2,44 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,10 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 7,91 - 7,93 (m, 1H), 8,64 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 13

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

5

Etapa 1) 1-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

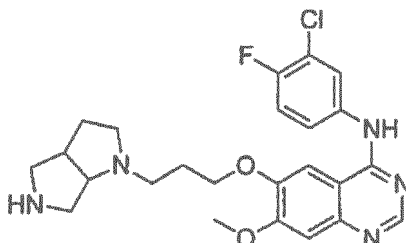
10

A una mezcla de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (1,00 g) y K_2CO_3 (0,49 g) en DMF (15 ml) se añadió 7-benciloxicarbonil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano (0,64 g). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h, se lavó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente revelador: 10:1 (v/v) de DCM/MeOH, agente eluyente: 30:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,58 g, 40,00 %).

15

Etapa 2) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-(2H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin- 4-amina

20



25

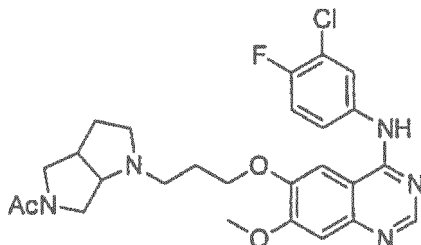
A una solución de 1-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g) se añadió una solución de HCl en EtOAc (10 ml). La mezcla de reacción se continuó agitando a la temperatura ambiente durante 2 h y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,28 g, 64,00 %). HPLC: 98,79 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z : 472,2 ($M + 1$); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,55 - 1,58 (m, 2H), 1,83 - 1,88 (m, 3H), 2,25 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,40 - 2,45 (m, 3H), 2,70 - 2,73 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,08 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,57 - 7,60 (m, 1H), 7,91 - 7,95 (m, 1H), 8,64 (s, 1H) ppm.

30

Ejemplo 14

1-(1-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)hexahidropirrololo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)etanolona

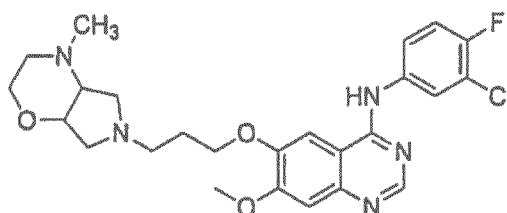
5



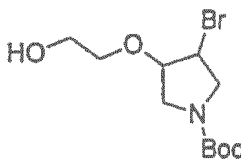
A una mezcla de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidropirrololo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (0,10 g) y Et₃N (0,072 g) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,019 g), y la reacción se continuó agitando durante 2 h a la misma temperatura. Después la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El disolvente del filtrado se eliminó mediante una presión a bajo vacío, y el residuo se recrystalizó en DCM/PE para dar el compuesto del título (0,04 g, 40,00 %). HPLC: 96,24 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 514,2 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,50 - 1,53 (m, 2H), 1,83 - 1,87 (m, 2H), 2,25 - 2,29 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,44 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 2,90 - 2,93 (m, 1H), 3,50 - 3,61 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 4,08 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,57 - 7,60 (m, 1H), 7,91 - 7,95 (m, 1H), 8,64 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 15

20 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(4-metilhexahidropirrololo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina

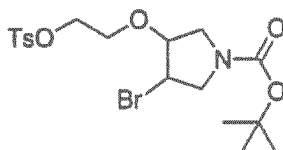


25 Etapa 1) 3-bromo-4-(2-hidroxietoxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



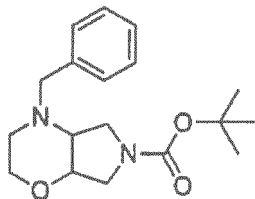
A una solución de N-benciloxycarbonil-3-pirrolina (10,00 g) en etilenglicol (40,00 g) se añadió NBS (10,90 g, 1,04 eq.) en cinco porciones. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 12 h bajo N₂, después se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHSO₃ y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío, el residuo se cromatógrafió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 2:1 (v/v) de PE/EtOAc) para dar el compuesto del título (15,33 g, 83,63 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 334,2 (M + 23); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (s, 9H), 2,11 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,44 - 3,47 (m, 2H), 3,72 (t, J = 9,32 Hz, 2H), 3,77 - 3,80 (m, 1H), 3,82 - 3,85 (m, 1H), 4,10 - 4,14 (m, 1H), 4,28 (s, 1H) ppm.

40 Etapa 2) 3-bromo-4-(2-(tosiloxi)etoxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



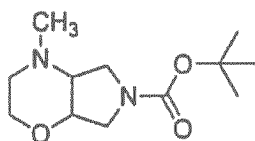
A una solución de 3-bromo-4-(2-hidroxietoxi)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (10,00 g, 1 eq.) en tolueno (150 ml) se añadió Et₃N (1,3 eq.), 4-dimetilamino pirimidina (0,035 eq.) y una solución de TsCl (1,3 eq.) en tolueno (50 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h, se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 4:1 (v/v) de PE/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (11,34 g, 75,70 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 487,4 (M + 23); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (s, 9H), 2,46 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,68 - 3,71 (m, 3H), 3,85 (m, 1H), 4,06 - 4,15 (m, 3H), 7,35 - 7,37 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,78 - 7,80 (d, J = 8,32 Hz, 2H) ppm.

Etapa 3) 4-bencilhexahidropirrolro[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



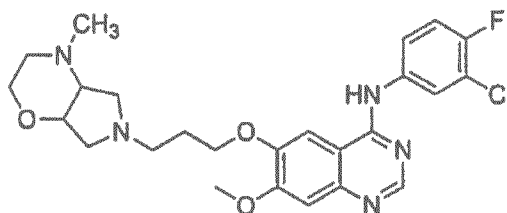
A una solución de 3-bromo-4-(2-(tosiloxi)etoxi)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,00 g) en dimetilbenceno (180 ml) se añadió bencilamina (3 eq.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h, después se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío, el residuo se cromatografió con gel de sílice (agente eluyente: 4:1 (v/v) de PE/EtOAc) para dar el compuesto del título (3,14 g, 76,21 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 319,4 (M + 1), 341,4 (M + 23).

Etapa 4) 4-metilhexahidropirrolro[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de 4-bencilhexahidropirrolro[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g) en EtOH (20 ml) se añadió Pd(OH)₂/C al 20 % (0,30 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h y se filtró. El filtrado se evaporó a vacío. A una solución de el residuo en CH₃CN (30 ml) se añadió una solución acuosa de formaldehído (15 eq.) y NaB(OCOCH₃)₃H (2,5 eq.). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 6 h bajo N₂. El disolvente de la mezcla se eliminó bajo una presión de bajo vacío, y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,33 g, 43,42 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 243,3 (M + 1).

Etapa 5) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(4-metilhexahidropirrolro[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina

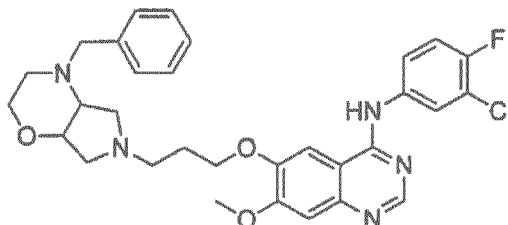


Se disolvió 4-metilhexahidropirrolro[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,70 g) en una solución de HCl en MeOH (10 ml), la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. A una solución del residuo en DMF (10 ml) se añadió K₂CO₃ (2,00 g), N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (0,95 g) y yoduro de tetrabutilamonio (30 mg). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 20 h. A la mezcla resultante se añadió CH₂Cl₂ (50 ml). La mezcla se lavó con agua (50 ml x 3) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/CH₃OH) para proporcionar el compuesto del título (367 mg, 30,19 %). HPLC: 93,68 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 503,0 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,11 - 2,14 (m, 2H), 2,17 - 2,20 (m, 3H), 2,20 (s, 1H), 2,35 - 2,39 (m, 1H), 2,75 - 2,77 (m, 1H), 2,80 - 2,86 (m, 3H), 3,00 -

3,07 (m, 1H), 3,19 - 3,21 (m, 2H), 3,61 - 3,85 (m, 2H), 3,80 - 3,89 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,26 - 4,28 (m, 2H) 7,16 (t, $J = 8,76$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 9,12$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,63 (t, $J = 4,08$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,95 (m, 3H), 8,64 (s, 1H) ppm.

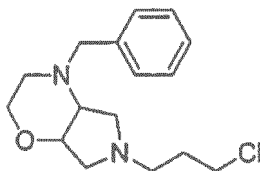
5 Ejemplo 16

6-(3-(4-bencilhexahidropirrolol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)propoxi)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina



10

Etapa 1) 4-bencil-6-(3-cloropropil)octahidropirrolol[3,4-b][1,4]oxazina

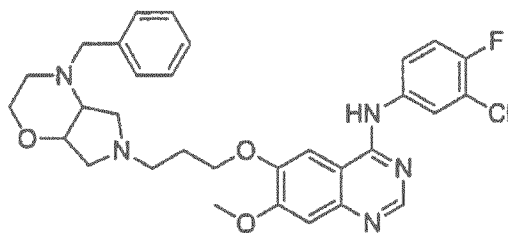


15 Se disolvió 4-bencilhexahidropirrolol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (6,05 g) en una solución saturada de HCl en MeOH (60 ml), la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1,1 h. La mezcla se evaporó a vacío, y a una solución del residuo en acetona (150 ml) se añadió K_2CO_3 (26,22 g) y 1-bromo-3-cloropropano (5,93 g). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 20 h y se filtró. El filtrado se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío, el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de EA/ CH_3OH) para dar el compuesto del título (1,82 g, 32,56 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 295,8 (M + 1); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,93 (m, 2H), 2,36 - 2,39 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,63 - 2,64 (m, 3H), 2,93 - 2,97 (m, 1H), 3,00 - 3,04 (m, 1H), 3,24 (s, 1H), 3,58 (m, 3H), 3,61 - 3,64 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,97 (t, $J = 8,20$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,29 (t, $J = 6,28$ Hz, 5H) ppm.

20

25

Etapa 2) 6-(3-(4-bencilhexahidropirrolol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)propoxi)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina



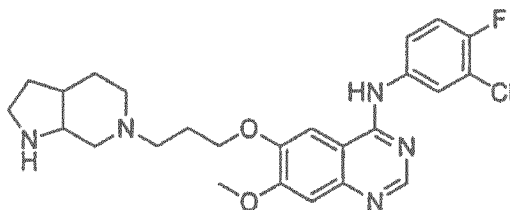
30

A una solución de 4-bencil-6-(3-cloropropil)octahidropirrolol[3,4-b][1,4]oxazina (0,30 g) en DMF (5 ml) se añadió K_2CO_3 (0,59 g), 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (0,27 g) y yoduro de tetrabutilamonio (20 mg). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml), se lavó con agua (100 ml x 3) y salmuera (100 ml), y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío, el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de CH_2Cl_2/CH_3OH) para proporcionar el compuesto del título (390 mg, 79,59 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 579,1 (M + 1); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,07 - 2,09 (t, $J = 13,36$ Hz, 2H), 2,09 - 2,10 (m, 1H), 2,40 - 2,43 (m, 1H), 2,66 - 2,68 (m, 2H), 2,70 - 2,78 (m, 2H), 3,00 - 3,02 (m, 1H), 3,08 - 3,13 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,02 - 4,04 (m, 1H), 4,20 - 4,22 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 2,04$ Hz, 1H), 7,30 - 7,31 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 1,20$ Hz, 5H), 7,81 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 2,60$ Hz, 1H), 8,64 (s, 1H) ppm.

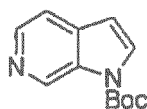
35

40

Ejemplo 17

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidro-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-6(2H-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

5

Etapa 1) 1H-pirrolol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo

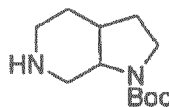
10

A una solución de 6-azaindol (6,02 g) y Et₃N (14 ml) a 0 °C se añadió gota a gota (Boc)₂O (16,50 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h, se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro durante 1 h y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 3:1 (v/v) de PE/EA) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido transparente (11,10 g, 100,00 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,70 (s, 9H), 6,59 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* 3,5 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H) ppm,

15

Etapa 2) otahidro-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo

20

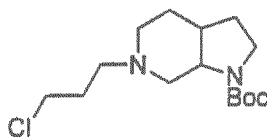


Una mezcla de 1H-pirrolol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,85 g) y una cantidad catalítica de PtO₂ en la mezcla disolvente de EtOH (10 ml) y AcOH (10 ml) se calentó durante una noche en una atmósfera de H₂ (2,0 MPa). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío, El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 10:1 (v/v) de CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar el producto en forma de un líquido viscoso (2,18 g, 100,00 %).

25

Etapa 3) 6-(3-cloropropil)octahidro-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo

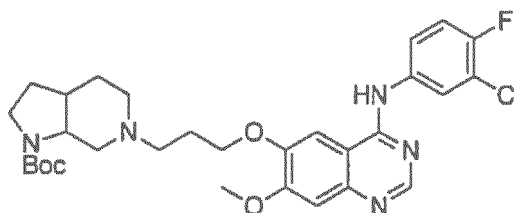
30



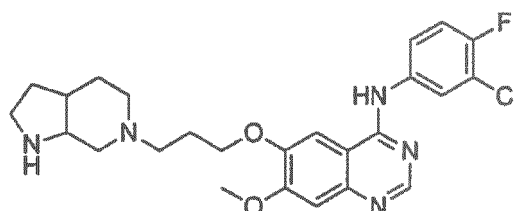
A una solución de octahidro-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,21 g) en acetona (15 ml) se añadió K₂CO₃ (3,00 g) y 1-bromo-3-cloropropano (1,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 30:1 (v/v) de CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo pálido (1,20 g, 75,00 %).

35

40

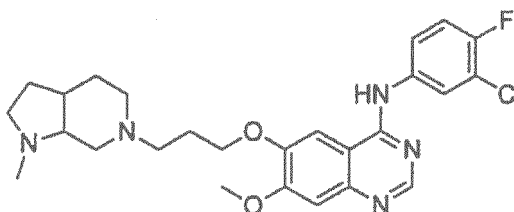
Etapa 4) 6-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 A una mezcla de 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (0,94 g) y K₂CO₃ (0,81 g) en DMF (10 ml) se añadió 6-(3-cloropropil)octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,16 g). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h, se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 10:1 (v/v) de CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,16 g, 67,00 %).

Etapa 5) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

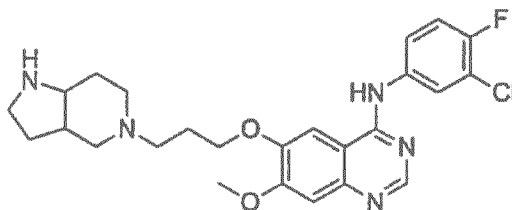
15 A una solución de 6-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,16 g) en la mezcla disolvente de CH₂Cl₂ y MeOH se añadió una solución de HCl en EtOAc (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido (1,20 g, 100 %). HPLC: 99,69 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 486,2 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,42 (m, 5H), 2,82 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,54 (s, 1H) ppm.

25 Ejemplo 18

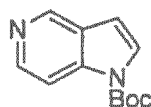
N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(1-metilhexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina

30 A una solución de 6-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,20 g) en la mezcla disolvente de CH₂Cl₂ y MeOH se añadió HCHO al 37 % (0,10 ml), AcOH (0,15 ml) y NaB(O₂CCH₃)₃H (0,26 g) sucesivamente a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,1 h, se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró y se redisolvió en EA, a esto se añadió una solución de HCl en EtOAc (10 ml) con agitación. La mezcla se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido (0,13 g, 68,00 %). HPLC: 98,22 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 500,2 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (m, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,22 (m, 5H), 2,25 (s, 3H), 2,42 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,54 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 19

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-5(6H-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

5

Etapa 1) 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo

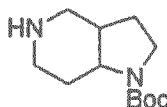
10

A una solución de 5-azaindol (5,00 g) y Et₃N (12 ml) se añadió (Boc)₂O (14 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó durante 6 h, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 3:1 (v/v) de PE/EA) para dar el compuesto del título en forma de un líquido transparente (9,00 g, 97,00 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,65 (s, 9H), 6,62 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H) ppm.

15

Etapa 2) octahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo

20

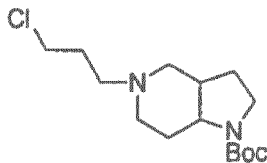


A una solución de 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,55 g) en la mezcla disolvente de glicol monometil éter (40 ml) y AcOH (1 ml) se añadió una cantidad catalítica de Pd(OH)₂/C. La suspensión se calentó a 70 °C durante 24 h bajo H₂ (2,0 MPa) y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 10:1 (v/v) de CH₂Cl₂/MeOH) para dar el producto en forma de un líquido viscoso (2,64 g, 100,00 %).

25

Etapa 3) 5-(3-cloropropil)octahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo

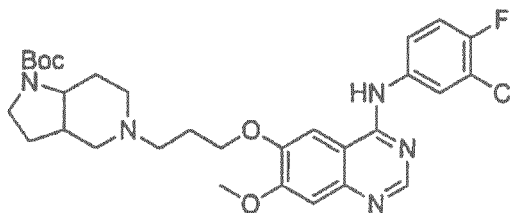
30



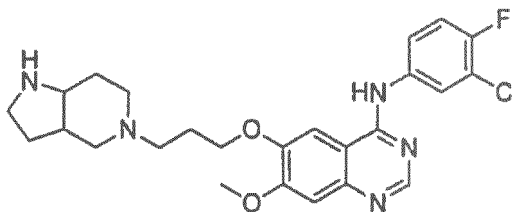
A una solución de octahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,63 g) en acetona (15 ml) se añadió K₂CO₃ (1,54 g) y 1-bromo-3-cloropropano (1,45 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 10:1 (v/v) de CH₂Cl₂/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo pálido (0,65 g, 77,00 %).

35

40

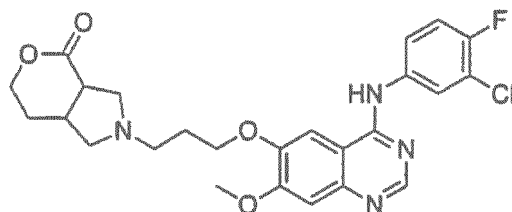
Etapa 4) 5-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)octahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 A una mezcla de 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (0,52 g), K₂CO₃ (0,52 g) y una cantidad catalítica de KI en DMF (15 ml) se añadió 5-(3-cloropropil)octahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,65 g) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h y después se lavó con agua, se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro durante 1 h y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 10:1 (v/v) de CH₂Cl₂/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,64 g, 67,00 %).

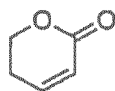
Etapa 5) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-5(6H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

15
20 A una mezcla de 5-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)octahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,64 g) en la mezcla disolvente de CH₂Cl₂ y MeOH se añadió una solución de HCl en EtOAc (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante otras 4 h y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido (0,33 g, 62,00 %). HPLC: 98,69 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 486,2 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,42 (m, 5H), 2,72 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,54 (s, 1H) ppm.

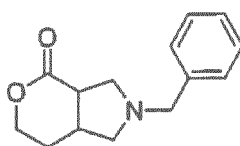
25 Ejemplo de referencia 20

2-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)hexahidropiran[3,4-c]pirrol-4(2H)-onaEtapa 1) 3,6-dihidro-2H-piran

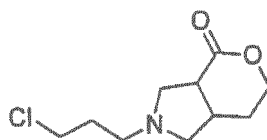
35 A una solución de tetrahidro-4-piranol (30,00 g) en CH₂Cl₂ (250 ml) se añadió Et₃N (35,68 g) a la t. a. y cloruro de metilsulfonilo (36,84 g) gota a gota a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y se evaporó a vacío para dar el producto en bruto. Una mezcla del residuo y DBU (50 ml) se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla resultante se destiló bajo la presión normal, la fracción de 150 - 160 °C se recogió para proporcionar el compuesto del título (17,40 g, 70,44 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 85,1 (M + 1).

Etapa 2) 5,6-dihidro-2H-piran-2-ona

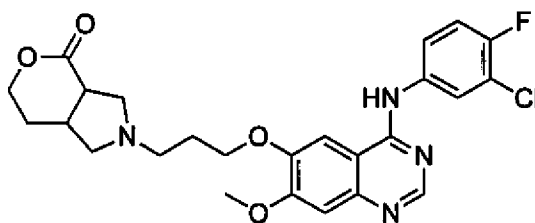
- 5 A una solución de 3,6-dihidro-2H-piran (4,00 g, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (150 ml) se añadió PCC (1,2 eq.). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h, a la mezcla se añadió PCC (0,6 eq.) adicional. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante otras 4 h y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 2:1 (v/v) de PE/EA) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,77 g, 16,52 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 99 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,44 - 2,49 (m, 2H), 4,42 - 4,45 (m, 2H), 6,02 - 6,05 (m, 1H), 6,93 - 6,97 (m, 1H) ppm.

Etapa 3) 2-bencilhexahidropiran[3,4-c]pirrol-4(2H)-ona

- 15 A una solución de 5,6-dihidro-2H-piran-2-ona (1,00 g, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (150 ml) se añadió N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil) bencilamina (1,2 eq.). Después de enfriar la mezcla hasta 0 °C, se añadió lentamente una solución de TFA en CH₂Cl₂ (0,1 eq., 1 M). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 2:1 (v/v) de PE/EA) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,95 g, 82,87 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z 232,3 (M + 1).

Etapa 4) 2-(3-cloropropil)hexahidropiran[3,4-c]pirrol-(2H)-ona

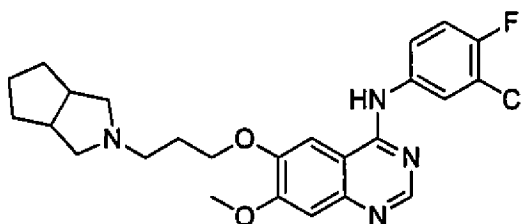
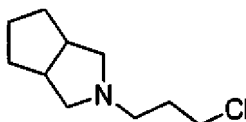
- 25 A una solución de 2-bencilhexahidropiran[3,4-c]pirrol-4(2H)-ona (0,50 g) en EtOH (20 ml) se añadió Pd(OH)₂/C al 20 % (0,30 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo H₂ durante 8 h y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el producto (0,32 g). A una solución del residuo (0,32 g) en acetona (30 ml) se añadió K₂CO₃ (0,94 g) y 1-bromo-3-cloropropano (0,71 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 1:1 (v/v) de PE/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,19 g, 40,00 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 218,7 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,24 - 1,28 (m, 1H), 1,93 - 1,96 (m, 1H), 2,03 - 2,06 (m, 2H), 2,17 - 2,18 (m, 1H), 2,33 - 2,37 (m, 1H), 2,55 - 2,58 (m, 2H), 2,81 - 2,84 (m, 1H), 2,91 - 2,95 (m, 2H), 3,07 - 3,09 (m, 1H), 3,59 (t, J = 13,00 Hz, 2H), 4,20 - 4,26 (m, 1H), 4,38 - 4,40 (t, J = 5,36 Hz, 1H) ppm.

Etapa 5) 2-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)hexahidropiran[3,4-c]pirrol-4(2H)-ona

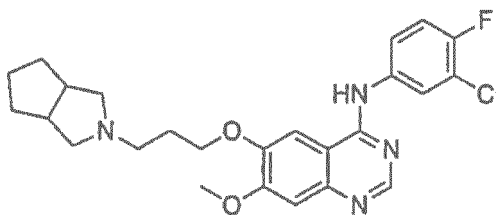
- 45 A una solución de 2-(3-cloropropil)hexahidropiran[3,4-c]pirrol-4(2H)-ona (0,19 g) en DMF (8 ml) se añadió K₂CO₃ (3,0 eq.), 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (0,25 g) y yoduro de tetrabutilamonio (0,1 eq.). La

mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 20 h y después se trató con CH₂Cl₂ (100 ml). La mezcla se lavó con agua (100 ml x 3) y salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/CH₃OH) para dar el compuesto del título (113 mg, 19,62 %). HPLC: 95,64 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 502,0 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,06 - 2,12 (m, 4H), 2,35 (d, J = 2,92 Hz, 1H), 2,51 - 2,58 (m, 3H), 2,76 - 2,79 (m, 2H), 2,97 - 3,02 (m, 1H), 3,49 - 3,50 (m, 1H), 3,52 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,18 (d, J = 1,80 Hz, 1H), 4,21 - 4,24 (m, 1H), 4,35 - 4,40 (m, 1H), 7,13 (t, J = 8,80 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9,48 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,95 - 7,98 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,63 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 21

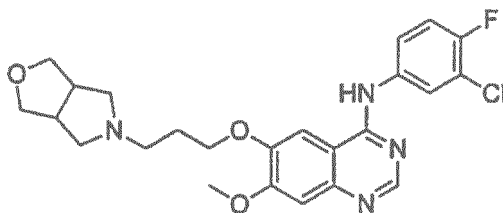
N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-aminaEtapa 1) 2-(3-cloropropil)octahidrociclopenta[c]pirrol

A una suspensión de clorhidrato de octahidrociclopenta[c]pirrol (5,00 g, 33,86 mmol) en acetona (150 ml) se añadió K₂CO₃ (35,68 g, 101,59 mmol) y 1-cloro-3-bromopropano (10,56 g, 67,72 mmol) sucesivamente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h bajo N₂. El disolvente se eliminó y el residuo se trató con 200 ml de EtOAc. La mezcla se lavó con agua, seguido por salmuera. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 1:1 (v/v) de PE/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (3,06 g, 56,63 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 188,7 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,24 - 1,28 (m, 1H), 1,38 - 1,40 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,46 - 2,50 (m, 2H), 2,56 - 2,57 (m, 3H), 2,63 - 2,68 (m, 2H), 2,70 (d, J = 2,24 Hz, 2H), 2,71 - 2,73 (m, 2H), 3,60 (m, 2H) ppm.

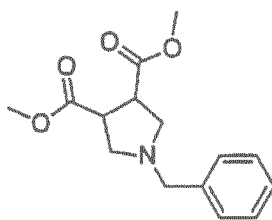
Etapa 2) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

A una solución de 2-(3-cloropropil)octahidrociclopenta[c]pirrol (2,00 g, 1,2 eq.) en DMF (15 ml) se añadió K₂CO₃ (2,46 g, 2,0 eq.), 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (2,84 g, 1,0 eq.) y yoduro de tetrabutilamonio (0,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 h bajo N₂ y se añadieron 100 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se lavó con agua, seguido por salmuera. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/CH₃OH) para proporcionar el compuesto del título (2,23 g, 75,59 %). HPLC: 94,23 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 472,0 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,40 - 1,43 (m, 2H), 1,58 - 1,65 (m, 4H), 2,01 (t, J = 8,92 Hz, 2H), 2,10 (t, J = 13,48 Hz, 2H), 2,57 - 2,60 (m, 4H), 2,90 (t, J = 16,32 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,21 (t, J = 12,00 Hz, 2H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 7,57 (d, J = 1,28 Hz, 2H), 7,59 - 7,60 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,65 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 22

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina

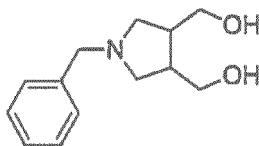
5

Etapa 1) 1-bencilpirrolidin-3,4-dicarboxilato de dimetilo

10

A una solución de maleato de dimetilo (4,00 g) en CH_2Cl_2 (100 ml) se añadió N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil) bencilamina (1,2 eq.), seguido de una solución de TFA en CH_2Cl_2 (0,1 eq., 1 M) gota a gota a 0°C bajo N_2 . La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 6 h, se lavó con agua, seguido por salmuera. La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 3:1 (v/v) de PE/EA) para producir el compuesto del título (6,62 g, 86,02 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 278 (M + 1); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,70 - 2,75 (m, 2H), 3,12 - 3,17 (m, 1H), 3,30 - 3,33 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 7,24 - 7,31 (m, 5H).

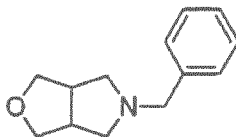
15

20 Etapa 2) (1-bencilpirrolidin-3,4-diil) dimetanol

25

A una solución de 1-bencilpirrolidin-3,4-dicarboxilato de dimetilo (0,50 g) en THF (20 ml) se añadió LiAlH_4 (3,0 eq.) a 0°C bajo N_2 . La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a durante 24 h. La reacción se inactivó con agua, NaOH al 10 % y agua, sucesivamente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 10:1 (v/v) de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) para dar el compuesto del título (0,31 g, 63,79 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 222,3 (M + 1).

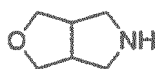
30

Etapa 3) 5-bencilhexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol

35

A una solución de (1-bencilpirrolidin-3,4-diil) dimetanol (1,44 g) en tolueno (60 ml) se añadió Et_3N (1,72 ml), TsCl (1,75 g) y DMAP (40 mg). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 12 h bajo N_2 , se lavó con agua una vez, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se usó en la siguiente etapa. A una solución del producto anterior en tolueno (20 ml) se añadió Et_3N (0,85 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua, seguido por salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) para proporcionar el compuesto del título (0,51 g, 62,30 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 204,3 (M + 1); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,31 - 2,35 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,79 - 2,81 (m, 2H), 3,57 - 3,60 (m, 4H), 3,76 - 3,80 (m, 2H), 7,24 - 7,34 (m, 5H) ppm.

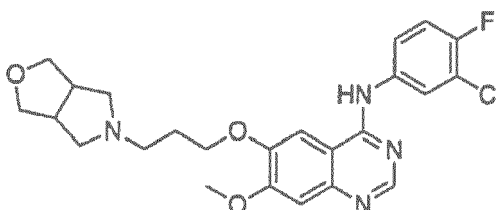
40

Etapa 4) hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol

5 A una solución de 5-bencilhexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol (0,45 g) en EtOH (30 ml) se añadió Pd(OH)₂ al 20 % (0,30 g). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 12 h bajo H₂ y después se filtró. El filtrado se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (0,15 g). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 114,2 (M + 1).

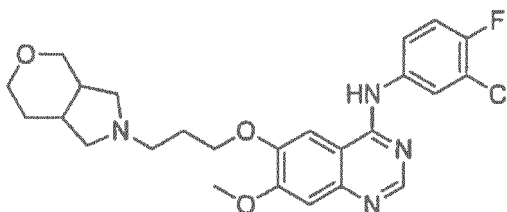
10 Etapa 5) 5-(3-cloropropil)hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol

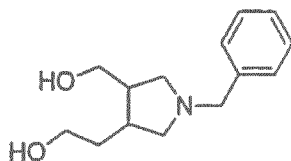
15 A una solución de hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol (0,15 g) en acetona (50 ml) se añadió K₂CO₃ (0,46 g) y 1-cloro-3-bromopropano (0,42 g, 2,0 eq.) sucesivamente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La solución se lavó con agua dos veces, seguido por salmuera una vez. La solución se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de EA/CH₃OH) para dar el compuesto del título (0,13 g, 50,04 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 190,7 (M + 1).

Etapa 6) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(tetrahydro-1H-furo [3,4-c]pirrol-5(3H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina

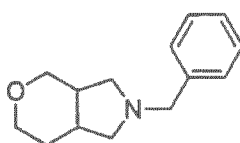
25 A una solución de 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (0,19 g) en DMF (6 ml) se añadió K₂CO₃ (0,42 g) y yoduro de tetrabutilamonio (20 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 10 min, a esto se añadió una solución de 5-(3-cloropropil)hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol (0,13 g) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 14 h bajo N₂ y se trató con CH₂Cl₂ (100 ml), después se lavó con agua y salmuera. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/CH₃OH) para dar el compuesto del título (180 mg, 60,04 %). HPLC: 95,78 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 474,0 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,12 (t, J = 13,28 Hz, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,72 (t, J = 13,32 Hz, 2H), 2,83 (d, J = 9,00 Hz, 2H), 2,90 (s, 2H), 3,73 (t, J = 5,36 Hz, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,28 (t, J = 13,24 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 17,60 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,60 - 7,64 (m, 1H), 7,93 - 7,96 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,64 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 23

40 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidropiran[3,4-c]pirrol-2(3H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

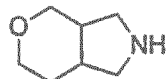
Etapa 1) 2-(1-bencil-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-il) etanol

- 5 A una solución de 2-bencilhexahidropiran[3,4-c]pirrol-4(2H)-ona (2,82 g) en THF (70 ml) se añadió LiBH_4 (0,40 g) a 0°C bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 7 h a la temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en MeOH (50 ml) y se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se concentró a vacío y se redisolvió en EtOAc (100 ml), después se lavó con agua, seguido por salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (2,31 g, 80,62 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 236,3 (M + 1).

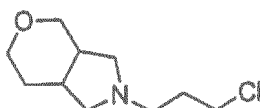
Etapa 2) 2-benciloctahidropiran[3,4-c]pirrol

- 15 A una solución de 2-(1-bencil-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-il) etanol (0,50 g) en tolueno (30 ml) se añadió Et_3N (0,8 ml), TsCl (0,75 g) y DMAP (10 mg). La mezcla se agitó durante 12 h a la temperatura ambiente bajo N_2 , se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se usó en la siguiente etapa. A una solución del producto anterior en tolueno (20 ml) se añadió Et_3N (0,85 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua, seguido por salmuera. La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 10:1 (v/v) de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) para dar el compuesto del título (0,18 g, 13,61 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 218,3 (M + 1).

25

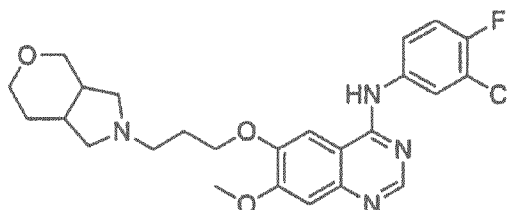
Etapa 3) octahidropiran[3,4-c]pirrol

- 30 A una solución de 2-benciloctahidropiran[3,4-c]pirrol (0,45 g) en EtOH(30 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 % (0,30 g). La suspensión se agitó bajo H_2 durante 12 h y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,14 g). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 128,3 (M + 1).

Etapa 4) 2-(3-cloropropil)octahidropiran[3,4-c]pirrol

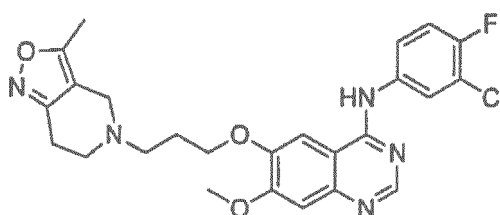
- 40 A una solución de octahidropiran[3,4-c]pirrol (0,14 g) en acetona (30 ml) se añadió K_2CO_3 (0,76 g), seguido de 1-cloro-3-bromopropano (0,57 g, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La solución se lavó con agua (100 ml x 2), seguido de salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de EA/ CH_3OH) para dar el compuesto del título (38 mg, 16,96 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 204,7 (M + 1).

45

Etapa 5) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidropiran[3,4-c]pirrol-2(3H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

- 5 A una solución de 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (60 mg) en DMF (6 ml) se añadió K₂CO₃ (66 mg) y yoduro de tetrabutilamonio (5 mg). La mezcla se agitó durante 10 min a la temperatura ambiente, a esto se añadió, una solución de 2-(3-cloropropil)octahidropiran[3,4-c]-pirrol (38 mg) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 h bajo N₂ y se añadió CH₂Cl₂ (100 ml). Después la mezcla se lavó con agua, seguido por salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/CH₃OH) para dar el compuesto del título (40 mg, 43,95 %). HPLC: 98,50 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 488,0 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,26 - 1,29 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 2,33 - 2,37 (m, 3H), 2,59 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 3,44 - 3,47 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,72 (d, J = 3,28 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,87 - 3,89 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,50 - 4,55 (m, 2H), 7,11 (t, J = 17,68 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 15,28 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,82 - 7,86 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,22 - 8,25 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,92 (s, 1H) ppm.

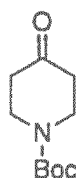
Ejemplo 24

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(3-metil-6,7-dihidroisoxazol[4,3-c]piridin-5(4H)il)propoxi)quinazolin-4-aminaEtapa 1) 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 25 A una solución de 4-hidroxipiperidina (30,00 g) en THF (300 ml) se añadió una solución de Na₂CO₃ (60,60 g) en agua (300 ml), y después (Boc)₂O (85 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche y se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 2:1 (v/v) de PE/EA) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (53,10 g, 90,00 %). HPLC: 95,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 202,2 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,38 (s, 9H), 1,52 - 1,77 (m, J = 7,8 Hz, 4H), 3,23 (m, J = 7,8 Hz, 1H), 3,29 (t, J = 7,8 Hz, 4H), 3,53 (s, 1H) ppm.

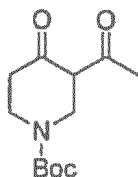
Etapa 2) 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

35



- 40 A una solución de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (58,50 g) en CH₂Cl₂ se añadió agente de Dess-Martin (174,10 g) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a la temperatura ambiente y se inactivó con agua. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 3:1 (v/v) de PE/EA) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (52,00 g, 90,00 %). HPLC: 97,50 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 200,5 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,42 (s, 9H), 2,78 (m, J = 6,4 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H) ppm.

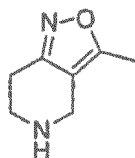
45

Etapa 3) 3-acetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

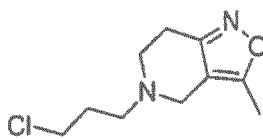
5 A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,00 g) en THF se añadió LDA (16 ml, 1 M) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. A esto se añadió una solución de N-acetilimidazol (3,50 g) en THF y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante otras 7 h, después se inactivó con 10 ml de agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 3:1 (v/v) de PE/EA) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,98 g, 41,00 %). HPLC: 89,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 242,4 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 2,44 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H) ppm.

Etapa 4) 3-metil-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol[4,3-c]piridina

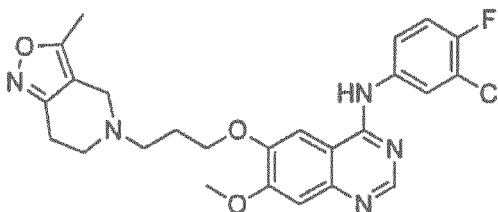
15
20 Se calentó a reflujo una mezcla de 3-acetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,50 g) y NH₂OH · HCl (0,50 g) en EtOH anhidro durante 0,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t. a. y después se vertió en 20 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío, el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 10:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,45 g, 52,00 %). HPLC: 90,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 139,3 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,31 (s, 3H), 2,86 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H) ppm.

Etapa 5) 5-(3-cloropropil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol[4,3-c]piridina

30
35 Se calentó a reflujo una mezcla de 3-metil-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol[4,3-c]piridina (1,60 g), 1-bromo3-cloropropano (3,50 ml) y carbonato de cesio en acetona durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,97 g, 39,00 %). HPLC: 85,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 215,2 (M + 1),6

Etapa 6) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(3-metil-6,7-dihidroisoxazol[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina

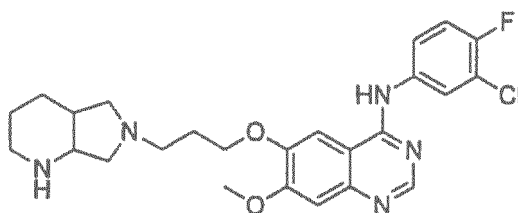
40



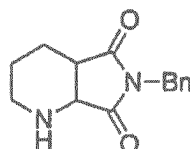
Se agitó una mezcla de 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (1,20 g), K_2CO_3 (2,60 g) y 5-(3-cloropropil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol[4,3-c]piridina (0,97 g) en 10 ml de DMF a 80 °C durante 7 h, y se trató con 250 ml de agua helada. Después la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatógrafió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,80 g, 45,00 %). HPLC: 95,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 498,1 (M + 1); RMN 1H (400 MHz, d^6 -DMSO) δ : 2,08 (m, J = 4,0 Hz 2H), 2,51 (s, 3H), 2,70 (m, J = 4,0 Hz, 6H), 2,37 (m, J = 4,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,20 (m, J 8,0 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 8,11 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 25

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-3-(hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6(2H)-il)propoxi-7-metoxiquinazolin-4-amina

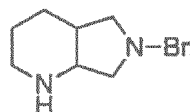


Etapa 1) 6-benciltetrahydro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-5,7(6H,7aH)-diona



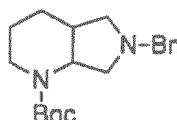
A una solución de 6-bencil-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5,7(6H)-diona (5,00 g) en glicol monometil éter se añadió una cantidad catalítica de Pd/C al 10 %. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 6 h bajo H_2 , después se enfrió hasta la t. a. La mezcla resultante se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatógrafió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 1:2 (v/v) de PE/EA) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,00 g, 60,00 %). HPLC: 95,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 245,1 (M + 1); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,47 - 1,53 (m, 4H), 2,12 (s, 1H), 2,63 - 2,69 (m, 1H), 2,76 - 2,88 (m, 2H), 3,83 (d, J = 8,2, 2H), 4,64 (s, 1H), 7,25 - 7,36 (m, 5H) ppm.

Etapa 2) 6-benciloctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina



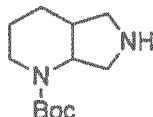
A una solución de $LiAlH_4$ (1,20 g) en THF se añadió lentamente 6-benciltetrahydro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-5,7(6H,7aH)-diona (3,00 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 6 h bajo N_2 y después se enfrió hasta la t. a. La mezcla de reacción se inactivó con agua a 0 °C y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatógrafió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 10:1 (v/v) de EA/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,50 g, 47,00 %). HPLC: 90,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 217,1 (M + 1); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,49 - 1,50 (m, 2H), 1,63 - 1,66 (m, 2H), 2,76 - 2,88 (m, 2H), 1,90 (s, 1H), 2,17 - 2,19 (m, 1H), 2,52 - 2,63 (m, 4H), 2,74 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,81 - 2,84 (m, 1H), 2,95 - 2,98 (m, 1H), 3,21 - 3,22 (m, J = 4,0 Hz), 3,66 (q, J = 12,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,34 (m, 5H) ppm.

Etapa 3) 6-benciloctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo



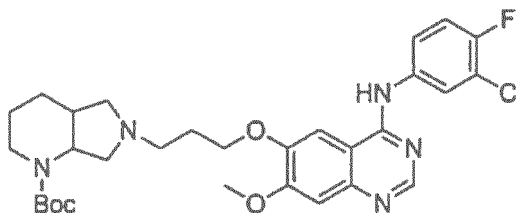
A una solución de 6-benciloctahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridina (1,66 g) en THF (25 ml) se añadió una solución de Na_2CO_3 (2,30 g) en agua (25 ml), seguido de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3,00 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche y se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 10:1 (v/v) de PE/EA) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,70 g, 74,00 %). HPLC: 95,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 317,3 (M + 1); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,49 (s, 9H), 1,66 (m, 4H), 2,76 - 2,88 (m, 2H), 1,90 (s, 1H), 2,19 (m, 5H), 2,76 (t, J 8,0 Hz, 1H), 2,84 (m, J = 4,0 Hz, 1H), 2,95 - 2,98 (m, J = 4,0 Hz, 1H), 3,21 - 3,22 (m, 2H), 3,56 (q, J = 12,0 Hz, 1H), 7,22 - 7,34 (m, 5H) ppm.

Etapa 4) octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo



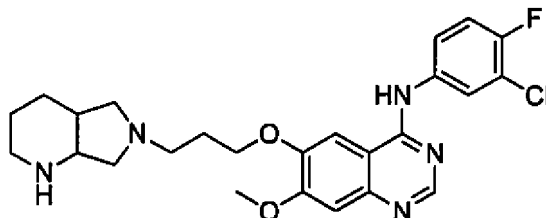
A una solución de 6-benciloctahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,00 g) en MeOH se añadió una cantidad catalítica de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ al 20 %. La suspensión se agitó durante 2 h a la temperatura ambiente bajo H_2 y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 227,6 (M + 1).

Etapa 5) 6-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo



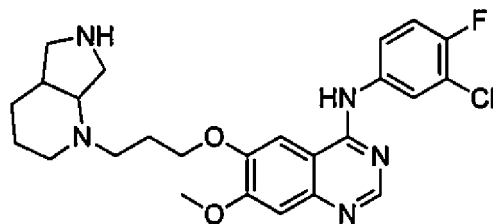
Se agitó una mezcla de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (2,00 g), K_2CO_3 (5,00 g) y octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,20 g) en 20 ml de DMF a 80 °C durante 7 h, después se vertió en 50 ml de agua helada y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,10 g, 45,00 %). HPLC: 92,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 586,2 (M + 1); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,38 (s, 9H), 1,34 - 1,82 (m, 6H), 2,09 - 2,43 (m, 7H), 3,29 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,06 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,44 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H) ppm.

Etapa 6) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

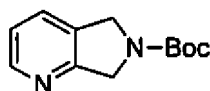


A una solución de 6-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,60 g) en CH_2Cl_2 se añadió una solución saturada de HCl en MeOH. El sólido precipitó después de 2 h de reacción. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,70 g, 80,00 %). HPLC: 96,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 486,3 (M + 1); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,13 - 1,96 (m, 6H), 2,09 - 2,43 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,68 - 3,70 (m, 6H), 3,83 (s, 3H), 4,06 (m, 2H), 6,93 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 26

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)propoxi)quinazolin-4-amina

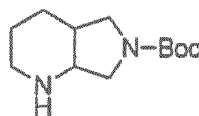
5

Etapa 1) 5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo

10

A una solución de 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina (2,00 g) y Et₃N (8,00 ml) en CH₂Cl₂ se añadió (Boc)₂O (7,00 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, después se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 2:1 (v/v) de PE/EA) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,65 g, 45,00 %). HPLC: 92,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 221,2 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,52 (s, 9H), 4,67 - 4,71 (m, 4H), 7,18 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 4,2 Hz, 1H) ppm.

15

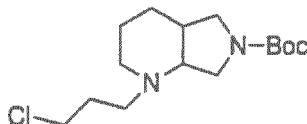
Etapa 2) hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

20

A una solución de 5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,50 g) en glicol monometil éter se añadió una cantidad catalítica de Pd/C al 10 %. La suspensión se calentó a 70 °C y se agitó durante 6 h bajo H₂. La mezcla resultante se enfrió hasta la t. a., se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,95 g, 65,00 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 227,2 (M + 1).

25

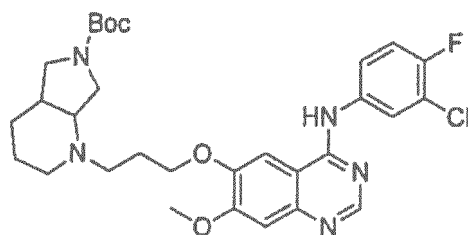
30

Etapa 3) 1-(3-cloropropil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

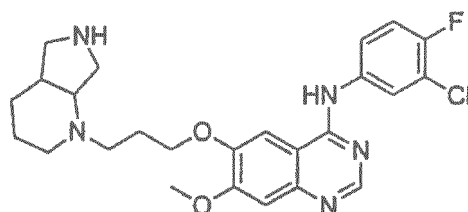
35

Se calentó a reflujo una mezcla de hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,60 g), 1-bromo-3-cloropropano (1,50 ml) y K₂CO₃ (3,00 g) en acetona durante 9 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t. a. y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 1: 1 (v/v) de PE/EA) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,53 g, 65,00 %). HPLC: 89,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 303,2 (M + 1).

40

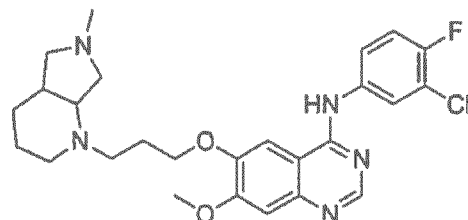
Etapa 4) 1-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

5 Se agitó una mezcla de 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (0,90 g), K₂CO₃ (2,90 g) y 1-(3-cloropropil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g) en 20 ml de DMF a 80 °C durante 7 h, después se vertió en 100 ml de agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se
 10 cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,60 g, 45,00 %). HPLC: 95,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 586,2 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ: 1,72 (s, 9H), 1,29 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,94 - 1,98 (m, 2H), 2,19 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,49 - 2,54 (m, 2H), 2,85 - 2,87 (m, 2H), 2,91 - 2,95 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 4,05 - 4,10 (m, 3H), 4,13 - 4,14 (m, 1H), 4,15 -
 15 4,16 (m, 2H), 7,18 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,43 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 2H), 8,12 - 8,13 (m, 1H), 8,49 (s, 1H) ppm.

Etapa 5) N-(3-cloro-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)propoxi)quinazolin-4-amina

20 A una solución de 1-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,60 g) en CH₂Cl₂ se añadió una solución de HCl 3 M en EtOAc. El sólido precipitó después de 2 h de reacción. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,50 g, 80,00 %). HPLC: 96,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 486,3 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ: 1,99 (m, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,94 - 1,98 (m, 2H), 2,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,50 - 2,53 (m, 2H), 2,85 - 2,87 (m, 2H), 2,91 - 2,95 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 4,05 - 4,07 (m, 3H), 4,13 - 4,14 (m, 1H), 4,15 - 4,17 (m, 2H), 7,44 (s, 1H),
 25 7,50 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,88 (m, 1H), 8,07 - 8,09 (m, 1H), 8,99 - 9,02 (m, 1H), 9,15 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 27

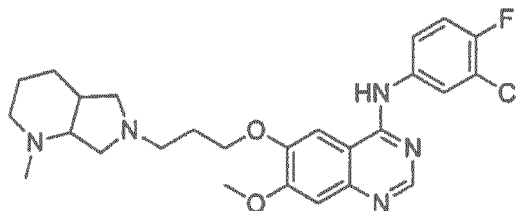
N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(6-metiloctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)propoxi)quinazolin-4-amina

35 A una solución de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)propoxi)quinazolin-4-amina (0,45 g) en la mezcla disolvente de MeOH y CH₂Cl₂ (1:1) se añadió HCHO al 37 % (1,00 ml) y ácido acético (0,50 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a la temperatura ambiente, se añadió en porciones NaB(OCOCH₃)₃H (1,50 g). La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 h a la temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,60 g, 70,00 %). HPLC: 98,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos
 40 espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 500,1 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ: 1,82 (m, 1H), 2,33 (m, 4H),
 45

1,94 (m, 1H), 2,19 - 2,20 (m, 2H), 2,50 - 2,52 (m, 1H), 2,67 - 2,70 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 4,01 - 4,02 (m, 2H), 4,03 - 4,04 (m, 5H), 4,05 - 4,07 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,50 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,83 - 7,88 (m, 1H), 8,07 - 8,08 (m, 1H), 8,89 - 8,91 (m, 1H), 9,05 (s, 1H) ppm.

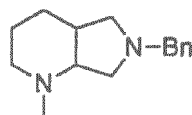
5 Ejemplo 28

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(1-metilhexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6(2H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina



10

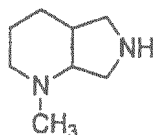
Etapa 1) 6-bencil-1-metiloctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina



15 Se calentó una solución de 6-bencil-1-metiloctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina (2,00 g) y HCHO al 37 % (6,0 ml) en HCO₂H a 90 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t. a. y se vertió en agua helada. La mezcla se ajustó a pH 10 con una solución acuosa de NaOH 2 M y se extrajo con CH₂Cl₂ (70 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,95 g, 45,00 %). HPLC: 85,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 231,2 (M + 1).

20

Etapa 2) 1-metiloctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina



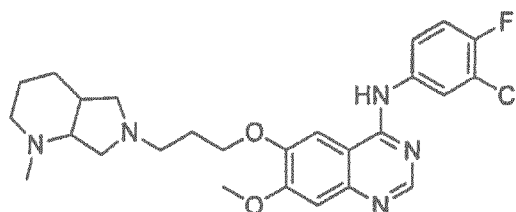
25

A una solución de 6-bencil-1-metiloctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina (2,00 g) en la mezcla disolvente de MeOH y EtOAc se añadió una cantidad catalítica de Pd(OH)₂/C al 20 %. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a la temperatura ambiente bajo H₂. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 141,2 (M + 1).

30

Etapa 3) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(1-metilhexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6(2H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina

35



Se agitó una mezcla de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (1,50 g), K₂CO₃ (5,00 g) y 1-metiloctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina (0,90 g) en 25 ml de DMF a 80 °C durante 7 h, se vertió en 50 ml de agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,60 g, 35,00 %). HPLC: 95,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 501,1 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ: 1,52 - 1,62 (m,4H), 1,97 - 2,00 (m, 3H), 2,07

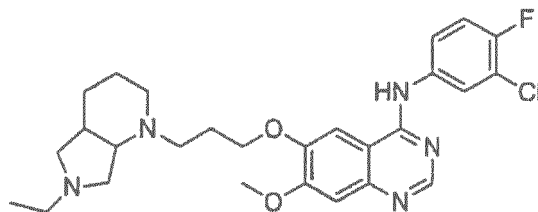
40

- 2,09 (m, 2H), 2,08 - 2,11 (m, 4H), 2,51 - 2,56 (m, 1H), 2,57 - 2,61 (m, 2H), 2,88 - 2,92 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,18 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,44 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 8,13 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H) ppm.

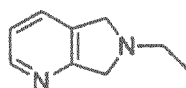
Ejemplo 29

5

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(6-etiloctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina



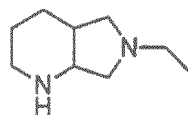
10 Etapa 1) 6-etil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina



15 A una solución de 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina (5,00 g) en THF se añadió NaH al 80 % (3,00 g) a la t. a. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a la temperatura ambiente y se añadieron gota a gota 5,3 ml de yodoetano. La mezcla de reacción se agitó durante otras 5 h, después se inactivó con agua helada y se extrajo con CH_2Cl_2 (70 ml x 5). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 30:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,80 g, 45,00 %).

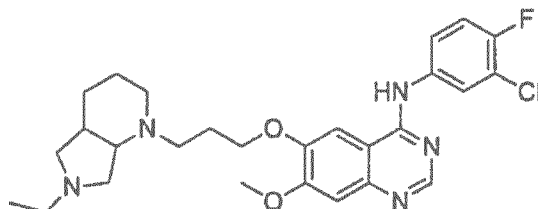
20 HPLC: 90,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z : 149,3 ($M + 1$); RMN ^1H (400 MHz, d^6 -DMSO) δ : 1,02 (t, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,64 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 7,11 - 7,83 (m, 3H) ppm.

25 Etapa 2) 6-etiloctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina



30 A una solución de 5-etil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina (2,00 g) en glicol monometil éter se añadió una cantidad catalítica de Pd/C al 10 %. La suspensión se calentó a 70 °C y se agitó durante 6 h bajo H_2 (2 MPa), después se enfrió hasta la t. a. y se vertió en 100 ml de agua. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,50 g, 70,00 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z : 155,0 ($M + 1$).

35 Etapa 3) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(6-etiloctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina



40 Se agitó una mezcla de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (0,80 g), K_2CO_3 (3,00 g) y 6-etiloctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina (0,40 g) en 25 ml de DMF a 80 °C durante 7 h, después se enfrió hasta la t. a., se vertió en 50 ml de agua helada y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,36 g, 35,00 %).

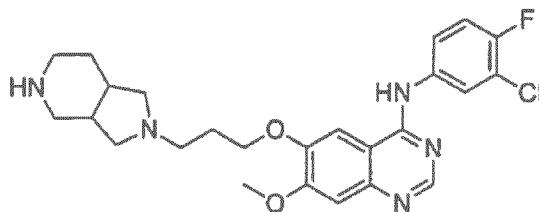
45 HPLC: 95,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z : 515,4 ($M + 1$); RMN ^1H (400 MHz, d^6 -DMSO) δ : 1,93 (t, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,21 - 2,33 (m, 4H), 2,43 - 2,50 (m, 5H), 2,54 - 2,60 (m, 2H), 2,98 - 3,02 (m, 2H), 3,17 - 3,20 (m, 3H),

3,35 - 3,41 (m, 1H), 3,48 - 3,52 (m, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,34 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,41 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,91 (t, $J = 4,2$ Hz, 1 H), 8,47 (s, 1H) ppm.

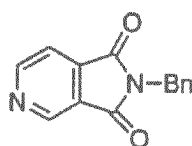
Ejemplo 30

5

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina



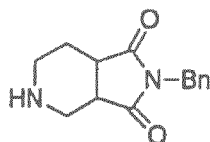
10 Etapa 1) 2-bencil-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1,3(2H)-diona



15 A una solución de 1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1,3(2H)-diona (5,00 g) y N,N-diisopropiletilamina (20,00 ml) en acetona se añadió bromuro de bencilo (5,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h, después se enfrió hasta la t. a. y se filtró. El filtrado se vertió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatógrafió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 2:1 (v/v) de PE/EA) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (4,00 g, 50,00 %). HPLC: 92,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 239,2 (M + 1); RMN ^1H (400 MHz, d^6 -DMSO) δ : 4,92 (s, 2H), 7,26 - 7,34 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,96 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H) ppm.

20

Etapa 2) 2-bencilhexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1,3(2H)-diona

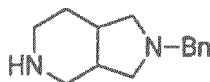


25

30 A una solución de 2-bencil-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1,3(2H)-diona (3,50 g) en glicol monometil éter se añadió una cantidad catalítica de Pd/C al 10 %. La suspensión se calentó a 35 °C y se agitó durante 6 h bajo H_2 , después se enfrió hasta la t. a., se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (70 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,20 g, 60 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 245,2 (M + 1).

30

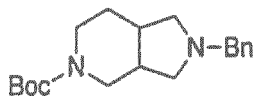
35 Etapa 3) 2-benciloctahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina



40 A una solución de LiAlH_4 (1,00 g) en THF se añadió lentamente 2-bencilhexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1,3(2H)-diona (2,00 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 6 h bajo N_2 y se enfrió hasta la t. a., se inactivó con agua helada y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,45 g, 25 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 217,2 (M + 1).

40

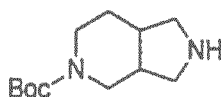
45

Etapa 4) 2-bencilhexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo

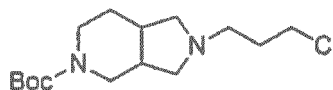
5 A una solución de 2-benciloctahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina (0,85 g) en THF se añadió una solución de Na₂CO₃ (0,85 g) en agua y (Boc)₂O (1,30 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente y se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 2:1 (v/v) de PE/EA) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,00 g, 80,00 %). HPLC: 95,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 317,7 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (s, 9H), 2,27 - 2,34 (m, 2H), 2,71 - 2,79 (m, 4H), 3,14 - 3,18 (m, 2H), 3,15 - 3,22 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 7,21 - 7,23 (m, 5H) ppm.

Etapa 5) hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo

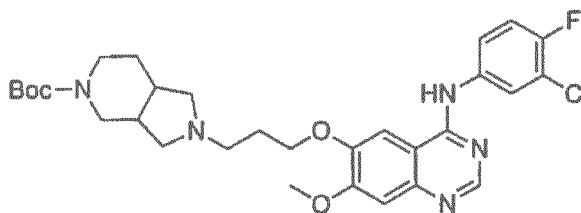
15 A una solución de 2-bencilhexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,60 g) en EtOAc se añadió una cantidad catalítica de Pd(OH)₂/C al 20 %. La suspensión se agitó durante 3 h a la temperatura ambiente bajo H₂ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,68 g, 60 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 227,4 (M + 1).

Etapa 6) 2-(3-cloropropil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(6H)-carboxilato de *tert*-butilo

25 Se calentó a reflujo una mezcla de hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,70 g), 1-bromo-3-cloropropano (1,70 ml) y K₂CO₃ (3,30 g) en acetona durante 10 h, después se enfrió hasta la t. a. y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,79 g, 35,00 %). HPLC: 80,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 303,2 (M + 1).

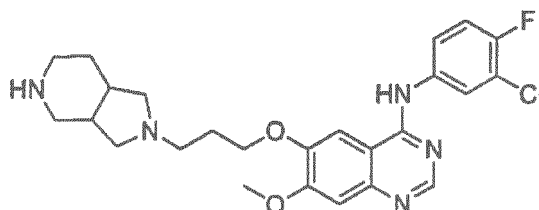


35 Etapa 7) 2-(3-((4-(3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo



40 Se agitó una mezcla de 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (0,70 g), K₂CO₃ (0,61 g) y 2-(3-cloropropil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,80 g) en 30 ml de DMF a 80 °C durante 7 h, después se vertió en 50 ml de agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 30:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,48 g, 35,00 %). HPLC: 95,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 587,2 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ: 1,45 (s, 9H), 1,99 - 2,06 (m, 4H), 2,32 - 2,38 (m, 2H), 2,46 - 2,50 (m, 4H), 2,67 - 2,71 (m, 2H), 3,40 - 3,45 (m, 2H), 4,17 - 4,19 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,20 - 2,26 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,78 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H) ppm.

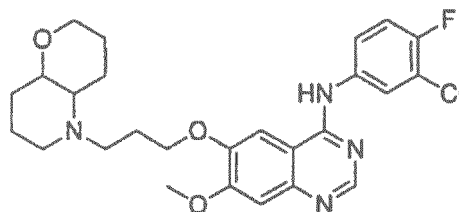
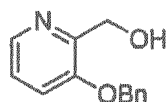
50

Etapa 8) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidro-1H-pirrolol[3,4-c]piridin-2(3H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

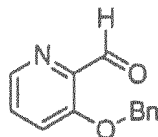
- 5 A una solución de 2-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)hexahidro-1H-pirrolol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,40 g) en CH₂Cl₂ se añadió una solución de HCl en EtOAc (3 M, 10 ml). Precipitó un sólido blanco después de 2 h de reacción. La mezcla resultante se filtró y el residuo se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,30 g, 80,00 %). HPLC: 99,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 486,2 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ: 1,97 - 2,03 (m, 4H), 2,68 - 2,71 (m, 2H), 2,80 - 2,86 (m, 4H), 2,87 - 2,91 (m, 2H), 3,40 - 3,45 (m, 2H), 4,07 - 4,11 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,39 - 4,43 (m, 2H), 7,441 (s, 1H), 7,50 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 2H), 8,68 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 31

15

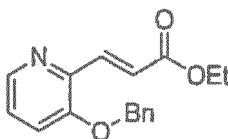
N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidro-2H-piran[3,2-b]piridin-5(3H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina20 Etapa 1) 3-(benciloxi)piridin-2-il metanol

- 25 A una solución de 3-hidroxi-2-(hidroximetil) piridina (10,00 g) y KOH (7,00 g) en EtOH anhidro se añadió bromuro de bencilo (7,30 ml) a la temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h, después se enfrió hasta la t. a. y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (7,50 g, 65,00 %). HPLC: 95,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 216,4 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,39 (s a, 1H), 4,82 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,16 - 7,17 (m, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 5H), 8,15 - 8,17 (m, 1H) ppm.

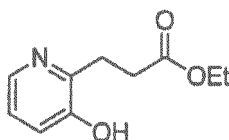
30 Etapa 2) 3-(benciloxi) picolinaldehído

- 35 Se calentó a reflujo una mezcla de 3-(benciloxi)piridin-2-il metanol (7,50 g) y MnO₂ (30,00 g) en CHCl₃ durante 90 min y después se enfrió hasta la t. a. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 2:1 (v/v) de PE/EA) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (5,40 g, 73,00 %). HPLC: 93,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 214,6 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,26 (s, 2H), 7,34 - 7,47 (m, 7H), 8,41 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H) ppm.

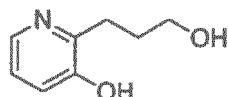
40

Etapa 3) 3-(3-(benciloxi)piridin-2-il)acrilato de (E)-etilo

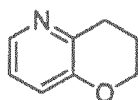
5 A una solución de LiBr (2,08 g) en CH₃CN seco se añadió Et₃N (3,00 ml), éster de fosfato (2,48 g) y 3-(benciloxi) picolinaldehído (4,26 g). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h a la temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 4:1 (v/v) de PE/EA) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (3,69 g, 65,00 %). HPLC: 92,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 197,1 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,32 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 4,26 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,04 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,15 - 7,45 (m, 7H), 8,16 (dd, J = 15,8, 4,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 4,4 Hz, 1H) ppm.

15 Etapa 4) 3-(3-hidroxi)piridin-2-il)propanoato de etilo

20 A una solución de 3-(3-(benciloxi)piridin-2-il)acrilato de (E)-etilo (3,00 g) en MeOH se añadió una cantidad catalítica de Pd/C al 10 %. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a la temperatura ambiente bajo H₂ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,34 g, 65,00 %) y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 196,1 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,41 (bs, 1H), 8,15 - 8,21 (m, 1H), 7,3 - 7,0 (m, 2H), 4,15 - 4,05 (m, 2H), 3,15 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,2 (t, J = 4,2 Hz, 2H) ppm.

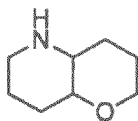
25 Etapa 5) 2-(3-hidroxi)propil)piridin-3-ol

30 A una solución de LiAlH₄ (0,94 g) en THF se añadió 3-(3-hidroxi)piridin-2-il)propanoato de etilo (2,40 g) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a la temperatura ambiente bajo N₂, después se enfrió hasta la t. a. y se inactivó con agua a 0 °C. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto en forma de un aceite de color amarillo (0,95 g, 50 %) y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 154,7 (M + 1).

35 Etapa 6) 3,4-dihidro-2H-piran[3,1-b]piridina

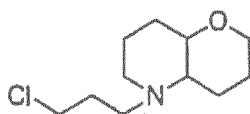
40 Se calentó una solución de 2-(3-hidroxi)propil)piridin-3-ol (0,90 g) en ácido bromhídrico al 48 % (20 ml) en un tubo precintado a 150 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la t. a., se concentró a vacío y se vertió en una solución de NaOH en MeOH (1 M). La mezcla se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 2:1 (v/v) de PE/EA) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,24 g, 30,00 %). HPLC: 92,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 136,3 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,99 - 7,98 (m, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 4,19 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,12 - 2,07 (m, 2H) ppm.

50

Etapa 7) octahidro-2H-piran[3,2-b]piridina

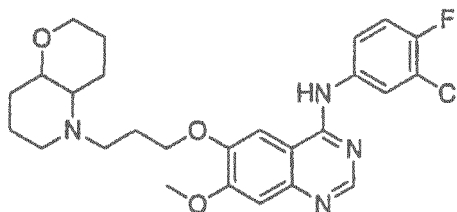
5 A una solución de 3,4-dihidro-2H-piran[3,2-b]piridina (0,60 g) en glicol monometil éter se añadió una cantidad catalítica de Pd/C al 10 %. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas bajo H₂ (2 MPa) y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,56 g, 90,00 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 142,2 (M + 1).

10

Etapa 8) 5-(3-cloropropil)octahidro-2H-piran[3,2-b]piridina

15 Se calentó a reflujo una mezcla de octahidro-2H-piran[3,2-b]piridina (0,50 g), 1-bromo-3-cloropropano (0,90 ml) y K₂CO₃ (0,70 g) en acetona durante 10 h, después se enfrió hasta la t. a. y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 25:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,23 g, 30,00 %). HPLC: 80,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 218,5 (M + 1).

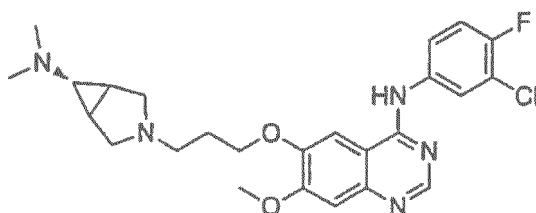
20

Etapa 9) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidro-2H-piran[3,2-b]piridin-5(3H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

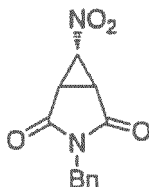
25 Se agitó una mezcla de 5-(3-cloropropil)octahidro-2H-piran[3,2-b]piridina (0,23 g), K₂CO₃ (0,26 g) y 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (0,30 g) en 20 ml de DMF a 80 °C durante 7 h y se enfrió hasta la t. a. A esto se añadieron 50 ml de agua helada y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice agente eluyente: 20:1 (v/v) de DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,11 g, 25,00 %). HPLC: 96,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 501,3 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ: 9,54 (s, 1H), 7,78 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,24 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,33 - 3,30 (m, 2H), 2,51 - 2,49 (m, 4H), 2,14 - 1,93 (m, 6H), 1,74 - 1,71 (m, 3H), 1,36 - 1,23 (m, 3H) ppm.

35

Ejemplo 32

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(6-(dimetilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

40

Etapa 1) 3-bencil-6-nitro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2,4-diona

- 5 A una mezcla de N-bencilmaleimida (7,40 g) y K_2CO_3 (5,50 g) en 500 ml de CH_3CN se añadió gota a gota bromonitrometano (5,60 g). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 4:1 (v/v) de PE/EA) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,90 g, 40,00 %). HPLC: 93,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 247,1 (M + 1); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,34 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 4,51 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 7,22 - 7,42 (m, 5H) ppm.

Etapa 2) 3-bencil-6-nitro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

- 15 A una solución de 3-bencil-6-nitro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2,4-diona (6,00 g) en THF se añadió gota a gota una solución de borano en THF (1 M, 100 ml). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 1 h, después se enfrió hasta la t. a. y se inactivó con MeOH. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se cromatografió mediante una columna de gel de sílice (agente eluyente: 2:1 (v/v) de PE/EA) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (4,30 g, 80,00 %). HPLC: 94,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 219,2 (M + 1); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,51 (m, 2H), 3,14 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,63 (s, 1H), 7,3 (m, 5H) ppm.

Etapa 3) 3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina

- 30 A una mezcla de 3-bencil-6-nitro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (4,00 g) y una cantidad catalítica de níquel Raney en MeOH se añadió lentamente una solución de $H_2NNH_2 \cdot H_2O$ al 98 % (70 ml) a la t. a. La mezcla se agitó durante 5 h a la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón (3,60 g) y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 204,3 (M + 1).

Etapa 4) 3-bencil-N,N-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina

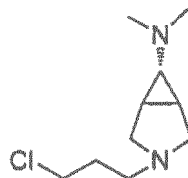
5 A una solución de 3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina (3,60 g) en MeOH se añadió HCHO al 37 % (7 ml) y ácido acético (17 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a la temperatura ambiente y se añadió en porciones triacetoxiborhidruro de sodio (20,00 g). La mezcla de reacción se agitó durante otras 7 h a la temperatura ambiente, después se inactivó con agua a 0 °C y se filtró. El filtrado se concentró a vacío, se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatógrafió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 40:1 (v/v) de DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,8 g, 45,00 %). HPLC: 91,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 218,5 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,26 (s, 6H), 2,41 - 2,38 (m, 2H), 3,04 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 4,53 (s, 1H), 7,3 - 7,25 (m, 5H) ppm.

10 Etapa 5) N,N-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina



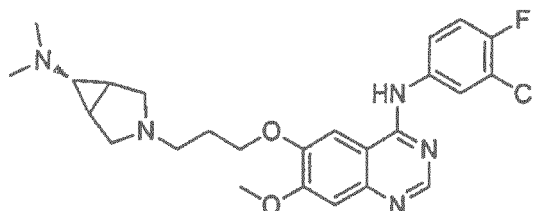
15 A una solución de 3-bencil-N,N-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina (1,80 g) en MeOH se añadió una cantidad catalítica de Pd(OH)₂/C al 20 %. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a la temperatura ambiente bajo H₂ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatógrafió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón (0,74 g, 70,00 %). HPLC: 99,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 127,5 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,25 - 1,28 (m, 3H), 1,72 - 1,76 (m, 2H), 2,31 (s, 6H), 3,19 - 3,29 (m, 2H) ppm.

20 Etapa 6) 3-(3-cloropropil)-N,N-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina



25 Se calentó a reflujo una mezcla de N,N-dimetil-3-azabicyclo[3.1.4]hexan-6-amina (1,45 g), 1-bromo-3-cloropropano (4,05 ml) y carbonato de cesio (11,20 g) en acetona durante 7 h, se enfrió hasta la t. a. y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatógrafió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 35:1 (v/v) de DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,93 g, 40,00 %). HPLC: 80,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 203,7 (M + 1).

30 Etapa 7) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(6-(dimetilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina



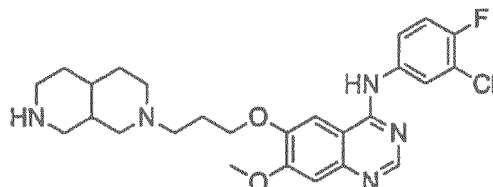
35 Se agitó una mezcla de 3-(3-cloropropil)-N,N-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina (0,70 g), K₂CO₃ (0,78 g) y 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (0,70 g) en 30 ml de DMF a 80 °C durante 7 h, y se enfrió hasta la t. a. A esto se añadieron 50 ml de agua helada y la mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatógrafió con una columna de gel de sílice (agente diluyente: 20:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,47 g, 35,00 %). HPLC: 96,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 486,1 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ: 9,45 (s, 1H), 7,80 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,12 (d, J =

4,2 Hz, 1H), 7,01 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,19 - 4,12 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,45 - 3,30 (m, 6H), 2,51 (s, 6H), 2,14 - 1,93 (m, 6H), 1,33 (m, 1H) ppm.

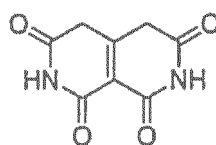
Ejemplo 33

5

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(octahidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina

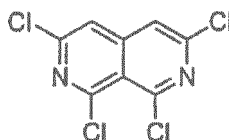


10 Etapa 1) 2,7-naftiridin-1,3,6,8(2H,4H,5H,7H)-tetraona



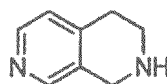
15 A una solución de 1,3-acetonadicarboxilato de dietilo (272 mg, 1,35 mmol, 1 eq), propanodinitrilo (100 mg, 1,52 mmol, 1,1 eq.) en EtOH anhidro (5 ml) se añadió una gota de etilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a la temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se trató con ácido sulfúrico al 70 % (0,2 ml) y se calentó a 100 °C durante 10 min, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (236 mg, 90 %).

20 Etapa 2) 1,3,6,8-tetracloro-2,7-naftiridina



25 Se calentó una mezcla de 2,7-naftiridin-1,3,6,8(2H,4H,5H,7H)-tetraona (3,00 g, 1,50 mmol) y oxiclورو de fósforo (25 ml) en un tubo precintado de 125 ml a 180 °C y se agitó durante 24 h. La mezcla resultante se vertió en 500 ml de agua helada, se ajustó a pH 10 con una solución acuosa saturada de K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3), La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (1,80 g, 44 %).

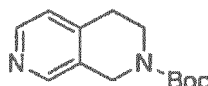
30 Etapa 3) 1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina



35 Se agitó una mezcla de 1,3,6,8-tetracloro-2,7-naftiridina (1,00 g, 2,67 mmol, 1 eq.), Pd/C (200 mg, 0,2 eq.) y acetato de potasio (6,00 g, 61 mmol, 16 eq.) en 300 ml de MeOH durante 24 h a la temperatura ambiente bajo H_2 y después se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a vacío y se trató con 100 ml de una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (450 mg, 90 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z : 135,2 ($M + 1$); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,95 (2H, m), 3,38 (2H, m), 3,83 (2H, s), 7,08 (1H, m), 8,14 (1H, m), 8,28 (1H, m) ppm.

40

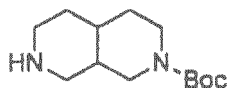
Etapa 4) 3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo



45

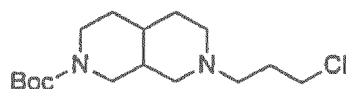
5 A una solución de 1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina (1,10 g, 8,20 mmol, 1 eq.) y DMAP (200 mg, 1,60 mmol, 10 %) en CH₃CN (30 ml) se añadió (Boc)₂O (2,68 g, 12,30 mmol, 1,5 eq.) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la t. a. durante una noche y se concentró a vacío. A esto se añadieron 50 ml de agua. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (550 mg, 46 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 235,2 (M + 1).

10 Etapa 5) octahidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo



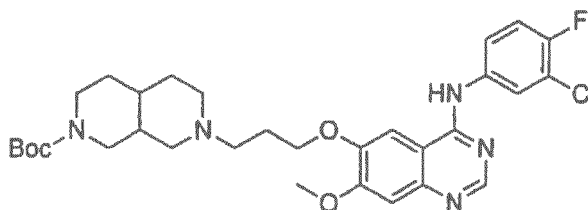
15 Se calentó una suspensión de 3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 4,27 mmol, 1 eq.) y Pd(OH)₂ (400 mg, 0,1 eq.) en 150 ml de ácido acético a 80 °C durante una noche en una atmósfera de H₂, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró a vacío. A esto se añadieron 100 ml de agua. La mezcla se ajustó a pH 7 - 8 con NH₃ - H₂O, se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (10:1 (v/v) de EtOAc/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (700 mg, 69 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 241,1 (M + 1).

20 Etapa 6) 7-(3-cloropropil)octahidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo



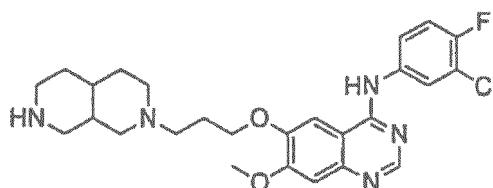
25 Se calentó a reflujo una mezcla de octahidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (320 mg, 1,33 mmol, 1 eq.), clorobromopropano (530 mg, 3,33 mmol, 2,5 eq.) y K₂CO₃ (736 mg, 5,33 mmol, 4 eq.) en acetona (25 ml) durante una noche, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (190 mg, 47 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 317,2 (M + 1).

30 Etapa 7) 7-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)octahidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo



35 Se calentó una mezcla de 7-(3-cloropropil)octahidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,63 mmol, 1 eq.), 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (200 mg, 0,63 mmol, 1 eq.) y K₂CO₃ (175 mg, 1,27 mmol, 2 eq.) en DMF (10 ml) a 80 °C durante una noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente. A esto se añadieron 50 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se lavó con salmuera (20 ml x 3) y agua (20 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (120 mg, 32 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 600,2 (M + 1).

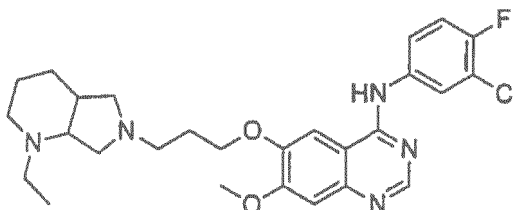
45 Etapa 8) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(octahidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina



Se agitó una mezcla de 7-(3-((4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)octahidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,50 mmol) en una solución de HCl en EtOAc (3 M, 10 ml) durante 1 h a la temperatura ambiente y se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (153 mg, 58 %). HPLC: 92,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 500,0 (M + 1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,69 - 2,00 (4H, m), 2,03 - 2,08 (3H, m), 2,53 (1H, m), 2,90 - 3,08 (2H, m), 3,22 - 3,26 (4H, m), 3,30 - 3,22 (1H, m), 3,40 - 3,22 (2H, m), 3,52 - 3,53 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,24 (2H, m), 7,05 - 7,09 (2H, m), 7,35 - 7,37 (1H, m), 7,53 - 7,58 (2H, m), 8,50 (1H, s) ppm.

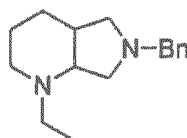
10 Ejemplo 34

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(1-etilhexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6(2H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina



15

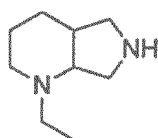
Etapa 1) 6-bencil-1-etiloctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina



20 A una solución de 6-bencil-1-etiloctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina (5,00 g) en THF se añadió NaH al 80 % (3,00 g) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se añadieron gota a gota 5,3 ml de yodoetano. La mezcla de reacción se agitó durante otras 5 h y después se inactivó con agua helada. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (70 ml x 5). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se cromatógrafió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 30:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,58 g, 45,60 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 245,2 (M + 1).

25

Etapa 2) 1-etiloctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina



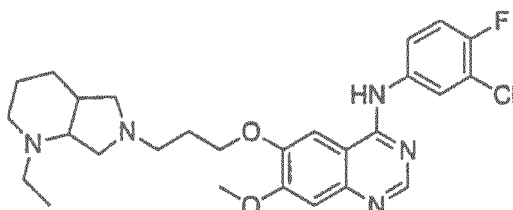
30

35 A una solución de 6-bencil-1-etiloctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina (2,58 g) en la mezcla disolvente de MeOH y EtOAc se añadió una cantidad catalítica de Pd(OH)₂/C al 20 %. La mezcla se agitó durante 2 h a la temperatura ambiente bajo H₂ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 155,2 (M + 1).

35

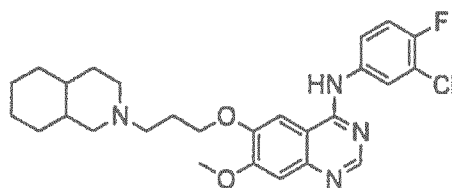
Etapa 3) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(1-etilhexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6(2H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

40



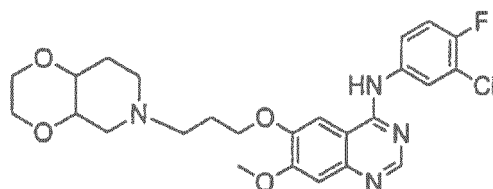
Se agitó una mezcla de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (1,50 g), K₂CO₃ (5,00 g) y 1-etiloctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina (0,90 g) en 25 ml de DMF durante 7 h a 80 °C y después se enfrió. La mezcla resultante se vertió en 50 ml de agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,75 g, 38,60 %). HPLC: 98,30 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 514,1 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ: 1,03 (t, J = 4,6 Hz, 3H), 1,52 - 1,62 (m, 2H), 1,97 - 2,00 (m, 3H), 2,07 - 2,09 (m, 2H), 2,08 - 2,11 (m, 4H), 2,40 (q, J = 4,6 Hz, 2H), 2,51 - 2,56 (m, 1H), 2,57 - 2,61 (m, 2H), 2,88 - 2,92 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,18 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,44 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 8,13 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 35

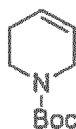
N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(octahidroisoquinolin-2(1H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina

Se calentó una mezcla de decahidroisoquinolina (200 mg, 1,44 mmol, 1 eq.), N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (570 mg, 1,44 mmol, 1 eq.) y K₂CO₃ (238 mg, 1,70 mmol, 1,2 eq.) en DMF (15 ml) a 80 °C durante una noche y se enfrió hasta la temperatura ambiente. A esto se añadieron 100 ml de CH₂Cl₂, la mezcla se lavó con salmuera (20 ml x 3) y agua (20 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío, y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (350 mg, 49,00 %). HPLC: 90,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 499,2 (M + 1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,27 - 1,59 (2H, m), 1,80 - 1,82 (2H, m), 2,07 - 2,33 (2H, m), 2,40 - 2,51 (2H, m), 3,22 - 3,26 (2H, m), 4,22 - 4,24 (2H, m), 7,14 - 7,16 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,65 - 7,69 (1H, m), 8,00 - 8,02 (1H, m), 8,64 (1H, s) ppm.

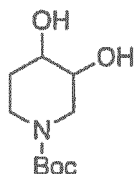
Ejemplo 36

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-6(7H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-aminaEtapa 1) 4-(tosiloxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

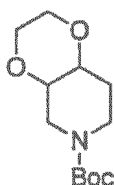
Se agitó una mezcla de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,00 g, 24,80 mmol, 1 eq.), TsCl (5,70 g, 29,80 mmol, 1,2 eq.) y Et₃N (10,7 ml, 74,40 mmol, 3 eq.) en 100 ml de CH₂Cl₂ anhidro durante 8 h a la temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con salmuera (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (5:1 (v/v) de PE/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,50 g, 68,00 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 356,2 (M + 1).

Etapa 2) 5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

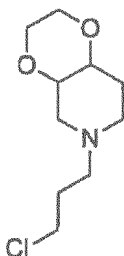
- 5 Se calentó una mezcla de 4-(tosiloxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,50 g, 15,40 mmol, 1 eq.) y DBU (5,70 g, 31,00 mmol, 2 eq.) en DMF (100 ml) a 150 °C durante una noche y se enfrió hasta la temperatura ambiente. A esto se añadieron 100 ml de CH₂Cl₂ y la mezcla se lavó con salmuera (20 ml x 3) y agua (30 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (10:1 (v/v) de PE/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (2,40 g, 85,00 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 184,1 (M + 1).

Etapa 3) 3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 15 A una mezcla de 5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (2,40 g, 13,10 mmol, 1 eq) y NMO (2,65 g, 19,60 mmol, 1,5 eq.) en acetona (60 ml) se añadió una solución de OsO₄ (20 mg) en isopropanol (5 ml). La mezcla se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. A esto se añadieron gota a gota 10 ml de una solución acuosa saturada de NaHSO₃, la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a la temperatura ambiente y se concentró a vacío. El pH se ajustó a 5 - 6 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido. La fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,60 g, 92,00 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 218,2 (M + 1).

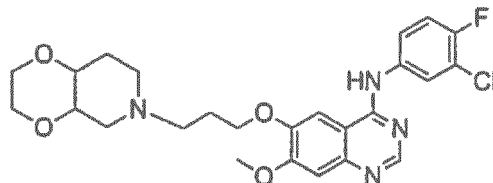
Etapa 4) hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-6(7H)- carboxilato de *tert*-butilo

- 30 Se calentó una mezcla de 3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 1,38 mmol, 1 eq.), 1,2-dicloroetano (6 ml) y TBAB (90 mg, 0,28 mmol, 0,2 eq.) en una solución acuosa de NaOH al 35 % (10 ml) a 55 °C durante 72 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (250 mg, 75,00 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 244,2 (M + 1).

Etapa 5) 6-(3-cloropropil)octahidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridina

Se agitó una mezcla de hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 4,47 mmol, 1 eq.) en una solución de HCl en MeOH (15 ml) durante 1 h a la temperatura ambiente y se concentró a vacío para dar octahidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridina. Una mezcla del residuo anterior, 1-bromo-3-cloropropano (2,84 g, 8,17 mmol, 4 eq.) y K₂CO₃ (2,46 mg, 17,80 mmol, 4 eq.) en acetona (60 ml) se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (500 mg, 45,00 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 220,1 (M + 1).

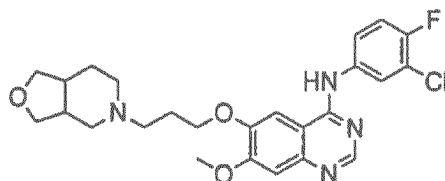
10 Etapa 6) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-6(7H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina



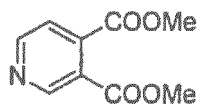
15 Se calentó una mezcla de 6-(3-cloropropil)octahidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridina (100 mg, 0,46 mmol, 1 eq.), 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (145 mg, 0,46 mmol, 1 eq.) y K₂CO₃ (128 mg, 0,92 mmol, 2 eq.) en DMF (10 ml) a 80 °C durante una noche en una atmósfera de N₂, y se enfrió hasta la temperatura ambiente. A esto se añadieron 100 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se lavó con salmuera (20 ml x 3) y agua (20 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (60 mg, 28,00 %). HPLC: 95,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 503,1 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,04 - 2,10 (2H, m), 2,21 - 2,48 (3H, m), 2,60 - 2,63 (2H, m), 2,92 - 3,08 (2H, m), 3,56 - 3,62 (2H, m), 3,67 - 3,72 (1H, m), 3,76 - 3,82 (2H, m), 3,52 - 3,53(1H, m), 3,97 (2H, s), 4,08 - 4,15 (2H, m), 7,10 - 7,15 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,62 - 7,65 (1H, m), 7,93 - 7,94 (1H, m), 8,62 (1H, s) ppm.

Ejemplo 37

30 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidrofuro[3,4-c]piridin-5(3H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

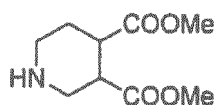


Etapa 1) piridin-3,4-dicarboxilato de dimetilo



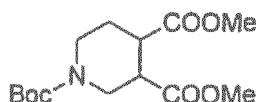
35 A una mezcla de ácido piridin-3,4-dicarboxílico (10,00 g, 60,00 mmol, 1 eq.) y una cantidad catalítica de DMAP (50 mg) en 300 ml de MeOH anhidro, se añadió gota a gota SOCl₂ (21,4 ml, 300,00 mmol, 5 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. El producto en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (200 ml), y la solución se lavó con una solución acuosa saturada de K₂CO₃ y agua (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (8,00 g, 68,00 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 196,05 (M + 1).

45 Etapa 2) piperidin-3,4-dicarboxilato de dimetilo



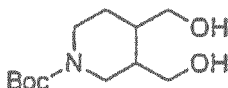
Se calentó una mezcla de piridin-3,4-dicarboxilato de dimetilo (1,00 g, 5,10 mmol, 1 eq.) y Pd(OH)₂ (20 mg, 0,2 eq.) en 20 ml de ácido acético a 80 °C durante una noche en una atmósfera de H₂, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y se concentró a vacío. A la mezcla se añadieron 100 ml de agua. El pH se ajustó a 7 - 8 mediante la adición de NH₃H₂O. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (600 mg, 57,00 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 201,15 (M + 1).

Etapa 3) 3,4-dimetilpiperidin-1,3,4-tricarboxilato de 1-*terc*-butilo



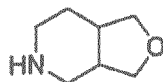
A una mezcla de piperidin-3,4-dicarboxilato de dimetilo (5,00 g, 24,80 mmol, 1 eq.) y una cantidad catalítica de DMAP (50 mg) en CH₃CN (100 ml) se añadió (Boc)₂O (6,50 g, 29,80 mmol, 1,2 eq.) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la t. a. durante una noche y se concentró a vacío. A esto se añadieron 50 ml de agua. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (6,20 g, 82,00 %).

Etapa 4) 3,4-bis(hidroxiometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



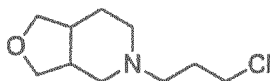
A una mezcla de 3,4-dimetilpiperidin-1,3,4-tricarboxilato de 1-*terc*-butilo (4,00 g, 13,30 mmol, 1 eq.) en 50 ml de EtOH anhidro se añadió NaBH₄ (1,26 g, 33,20 mmol, 2,5 eq.) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la t. a. durante una noche y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (5:1 (v/v) de CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,00 g, 92,00 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 246,2 (M + 1).

Etapa 5) octahidrofuro[3,4-c]piridina

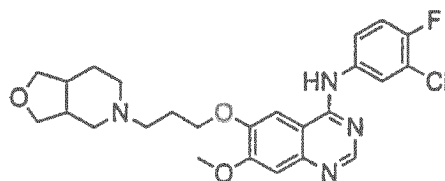


A un tubo precintado (50 ml) se añadieron 3,4-bis(hidroxiometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 4 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante una noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. El pH se ajustó a 8 mediante la adición de una solución acuosa de NaOH. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml x 2). La fase orgánica se lavó con agua (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo (300 mg, 52,00 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 128,2 (M + 1).

Etapa 6) 5-(3-cloropropil)octahidrofuro[3,4-c]piridina

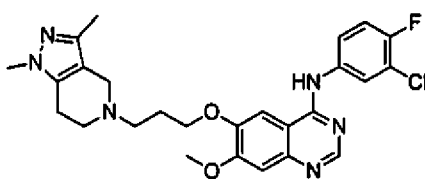


Se calentó a reflujo una mezcla de octahidrofuro[3,4-c]piridina (300 mg, 2,40 mmol, 1 eq.), 1-bromo-3-cloropropano (760 mg, 4,80 mmol, 2 eq.) y K₂CO₃ (736 mg, 9,60 mmol, 4 eq.) en acetona (30 ml) durante una noche, se enfrió hasta la t. a. y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (223 mg, 46,5 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 248,05 (M + 1).

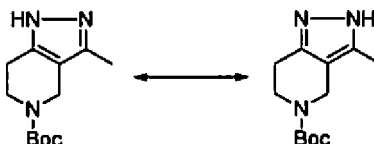
Etapa 7) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidrofuro[3,4-c]piridin-5(3H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

5 Se calentó una mezcla de 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (140 mg, 0,44 mmol, 1 eq.), 5-(3-bromopropil)octahidrofuro[3,4-c]piridina (90 mg, 0,44 mmol, 1 eq.) y K_2CO_3 (135 mg, 0,98 mmol, 2 eq.) en DMF (10 ml) a 80 °C durante una noche en una atmósfera de N_2 y se enfrió hasta la t. a. A esto se añadieron 50 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla se lavó con salmuera (20 ml x 3) y agua (20 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (20:1
10 (v/v) de $CH_2Cl_2/MeOH$) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (50 mg, 25,00 %). HPLC: 96,00 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 487,1 (M + 1); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,76 - 1,77 (1H, m), 2,24 - 2,48 (3H, m), 2,50 - 2,64 (2H, m), 2,68 - 2,71 (2H, m), 2,73 - 2,75 (2H, m), 2,96 - 3,03 (3H, m), 3,07 - 3,12 (1H, m), 3,61 - 3,90 (2H, m), 4,24 - 4,27 (2H, m), 7,06 - 7,10 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,76 - 7,82 (1H, m), 7,82 (1H, s), 8,09 - 8,11 (1H, m), 8,59 (1H, s)
15 ppm.

Ejemplo 38

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(1,3-dimetil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-aminaEtapa 1) 3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo

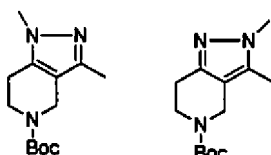
25



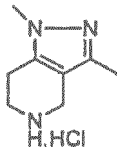
A una solución de 3-acetil-4-oxapiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (10,00 g, 41,44 mmol, 1,0 eq.) en EtOH se añadió $H_2NNH_2 \cdot H_2O$ al 98 % (3,11 ml, 62,16 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se puso a
30 reflujo durante 2,0 h. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar dos tautómeros en forma de un aceite de color amarillo (7,5 g, 76,5 %), y que se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 238,31 (M + 1);

Etapa 2) 1,3-dimetil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo y 2,3-dimetil-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo

35

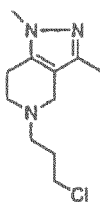


A una solución de 3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (7,50 g, 29,84 mmol, 1,0 eq.) en acetona se añadió K_2CO_3 (13,00 g, 3,0 eq.) y yodometano (2,20 ml, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,1 h y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 90:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar los compuestos del título 1,3-dimetil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (3,0 g, 37,97 %) y 2,3-dimetil-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (3,5 g, 44,30 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes
45 datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 252,32 (M + 1).

Etapa 3) clorhidrato de 1,3-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

- 5 A una solución de 1,3-dimetil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo (3,00 g) en MeOH se añadió una solución de HCl en EtOAc (3,0 M). Precipitó un sólido de color blanco después de 3,0 h de reacción. La mezcla resultante se filtró y el residuo se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,00 g, 90,90 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 152,21 (M + 1).

10

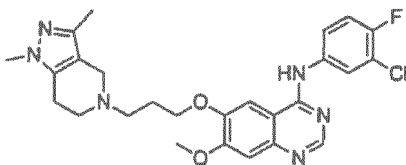
Etapa 4) 5-(3-cloropropil)-1,3-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

- 15 A una mezcla de clorhidrato de 1,3-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (2,00 g, 13,22 mmol, 1,0 eq.) y K₂CO₃ (5,47 g, 39,66 mmol, 3,0 eq.) en 40 ml de acetona se añadió 1-bromo-3-cloropropano (4,16 g, 26,44 mmol, 2,0 eq.) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5,5 h y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (agente eluyente: 100:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,50 g, 51,02 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 228,73 (M + 1).

20

Etapa 5) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(1,3-dimetil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

25



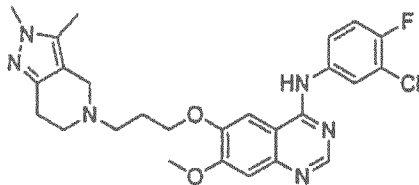
- 30 A una mezcla de 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (0,50 g, 0,16 mmol, 1,0 eq.) y K₂CO₃ (0,05 g, 0,32 mmol, 2,0 eq.) en 20 ml de DMF se añadió 5-(3-cloropropil)-1,3-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (0,05 g, 0,19 mmol, 1,2 eq.) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 8,0 h y se concentró a vacío. El residuo se vertió en una mezcla de agua (100 ml) y CH₂Cl₂ (150 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 30:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,20 g, 24,98 %). HPLC: 95,21 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 513,02 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ: 1,91 - 2,08 (m, J = 4,0 Hz 2H), 2,51 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,79 - 2,89 (m, 6H), 2,90 - 2,96 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,19 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,47 (t, J = 8,12 Hz, 1H), 7,54 (s, 2H), 8,11 (t, J 5,16 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H) ppm.

35

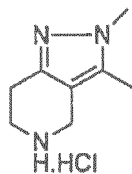
Ejemplo 39

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(2,3-dimetil-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

5

Etapa 1) clorhidrato de 2,3-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina

10

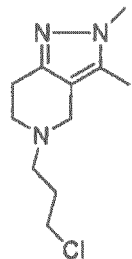


15

A una solución de 2,3-dimetil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (3,0 g) en MeOH se añadió una solución de HCl en EtOAc (3,0 M). Precipitó un sólido de color blanco después de 3,0 h de reacción. La mezcla resultante se filtró y el residuo se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,10 g, 91,90 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 152,21 (M + 1).

Etapa 2) 5-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina

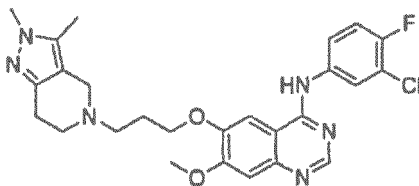
20



25

A una mezcla de clorhidrato de 2,3-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (2,0 g, 13,22 mmol, 1,0 eq.) y K₂CO₃ (5,47, 39,66 mmol, 3,0 eq.) en 40 ml de acetona se añadió 1-bromo-3-cloropropano (4,16 g, 26,44 mmol, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5,5 h y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (agente eluyente: 100:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,3 g, 44,21 %). El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 228,73 (M + 1).

30

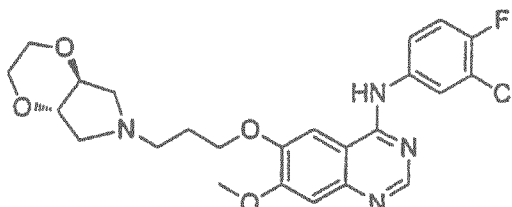
Etapa 3) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(2,3-dimetil-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

35

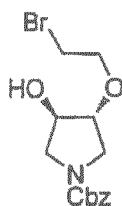
A una mezcla de 4-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (0,50 g, 0,16 mmol, 1,0 eq.) y K₂CO₃ (0,05 g, 0,32 mmol, 2,0 eq.) en 20 ml de DMF se añadió 5-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (0,05 g, 0,19 mmol, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 8,8 h y se concentró a vacío. El residuo se vertió en una mezcla de agua (100 ml) y CH₂Cl₂ (150 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (agente eluyente: 30:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color

amarillo (0,17 g, 21,23 %). HPLC: 96,27 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 513,02 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ: 1,93 - 2,18 (m, J = 4,0 Hz 2H), 2,41 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,90 - 2,95 (m, 6H), 2,97 - 3,01 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,19 - 4,25 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,42 Hz, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 8,17 (t, J = 5,66 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 40

N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-metoxi-6-(3-((4aS,7aS)-tetrahydro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)propoxi)quinazolin-4-aminaEtapa 1) 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato de (1R,5S)-bencilo

A una solución de 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (2,00 g, 9,80 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió lentamente ácido 3-cloroperbenzoico (3,00 g, 14,80 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 13 h a la temperatura ambiente, después se inactivó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 6:1 (v/v) de PE/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,75 g, 81,02 %).

Etapa 2) 3-(2-bromoetoxi)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3R,4R)-bencilo

A una mezcla de 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato de (1R,5S)-bencilo (0,20 mg, 0,91 mmol), etilenglicol (0,30 ml, 5,45 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió trifluoro eterato de boro (11,0 μl, 0,091 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a la t. a., después se inactivó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 6:1 (v/v) de PE/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,12 g, 38,71 %).

Etapa 3) tetrahydro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-carboxilato de (4aR,7aR)-bencilo

A una solución de 3-(2-bromoetoxi)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3R,4R)-bencilo (0,20 g, 0,58 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió una solución de KOH (32,0 mg, 0,58 mmol) en EtOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante

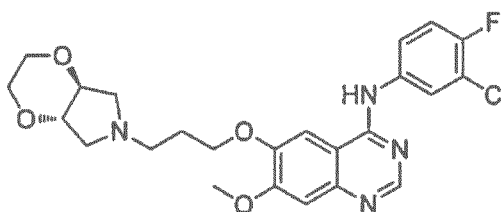
0,5 h a 85 °C, después se inactivó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 5:1 (v/v) de PE/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,11 g, 73,33 %).

5 Etapa 4) (4aR,7aR)-hexahidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol



10 Se agitó una mezcla de tetrahidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-carboxilato de (4aR,7aR)-bencilo (140,0 mg, 0,53 mmol) y Pd/C al 10 % (0,56 mg, 0,053 mmol) en THF (6 ml) durante 5,5 h a 50 °C. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

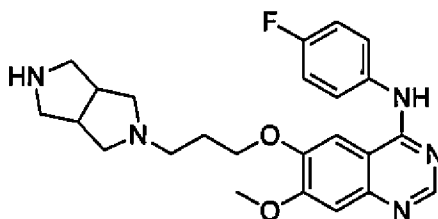
15 Etapa 5) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-((4aS,7aS)-tetrahidro-2H[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)propoxi)quinazolin-4-amina



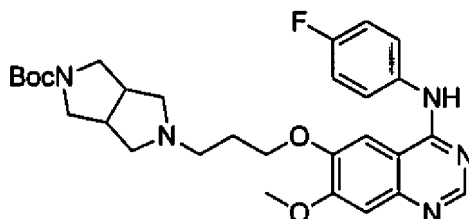
20 Se agitó una mezcla de (4aR,7aR)-hexahidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol (129,0 mg, 1,0 mmol), K₂CO₃ (217,0 mg, 1,56 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (44,0 mg, 0,12 mmol) y N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (475,0 mg, 1,20 mmol) en 15 ml de DMF durante 9 h a 60 °C, después se vertió en 10 ml de agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 30:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (120 mg, 24,50 %). HPLC: 94,43 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 489,9 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,04 (m, 2H), 2,6 (a, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 3,64 (t, J = 6,08 Hz, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,16 (t, J = 6,48 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,76 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,90 (dd, J₁ = 6,48 Hz, J₂ = 2,56 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H).

30 Ejemplo 41

N-4-fluorofenil)-6-3-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina



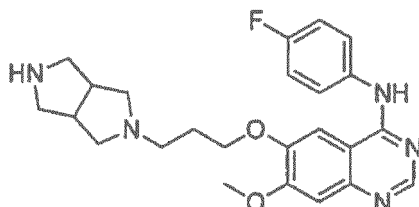
35 Etapa 1) 5-(3-((4-((4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo



40

5 A una mezcla de 6-(3-cloropropoxi)-N-(4-fluorofenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina (1,23 g), K₂CO₃ (1,79 g) y una cantidad catalítica de KI en DMF (20 ml) se añadió hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,94 g) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 8 h, después se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 30:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,14 g, 62,30 %).

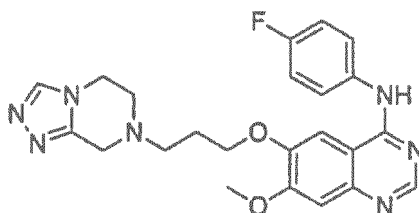
Etapa 2) N-(4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina



10
15
20 A una solución de 5-(3-((4-((4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,14 g) en DCM (30 ml) se añadió una solución de HCl en EtOAc. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a la temperatura ambiente y se filtró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se recristalizó en una mezcla de MeOH y EA para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,83 g, 89,50 %). HPLC: 95,23 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 438,2 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,83 - 1,88 (m, 4H), 2,32 - 2,45 (m, 6H), 2,66 - 2,76 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 4,15 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 2H), 7,90 - 7,93 (m, 1H), 8,66 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 42

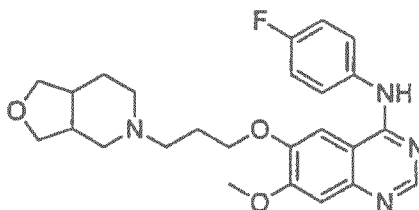
6-(3-(5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)propoxi)-N-(4-fluorofenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina



25
30
35 A una solución de 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,16 g) en DMF (8 ml) se añadió Ag₂CO₃ (0,98 g) y una solución de 6-(3-cloropropoxi)-N-(4-fluorofenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina (0,32 g) en DMF (2 ml) a la temperatura ambiente con agitación. La mezcla se calentó a 80 °C durante 36 h bajo N₂ y se enfrió hasta la temperatura ambiente. A esto se añadió CH₂Cl₂ (100 ml). La mezcla se lavó con salmuera (100 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/CH₃OH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (87,70 mg, 20,41 %). HPLC: 90,53 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 450,2 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,02 - 2,10 (m, 2H), 2,68 (t, J = 13,20 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 10,80 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,03 (t, J = 10,80 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 12,40 Hz, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,29 (t, J = 6,00 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,54 - 7,58 (m, 2H), 7,81 - 7,84 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,70 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 43

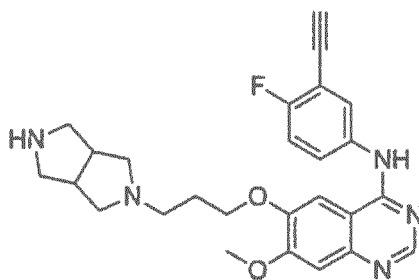
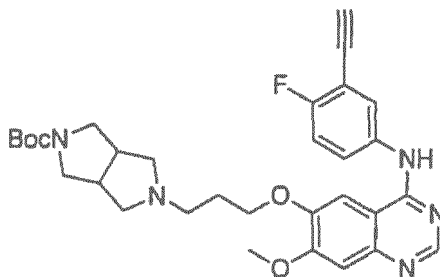
N-(4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidrofuro[3,4-c]piridin-5(3H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina



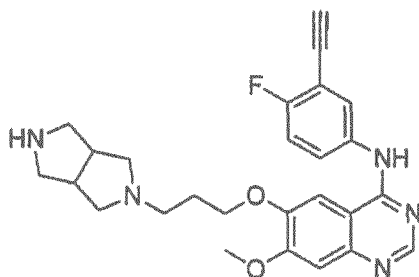
45 Se calentó una mezcla de 4-((4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (140 mg, 0,44 mmol), 1 eq.), 5-(3-cloropropil)octahidrofuro[3,4-c]piridina (90 mg, 0,44 mmol, 1 eq.) y K₂CO₃ (135 mg, 0,98 mmol, 2 eq.) en DMF (10 ml)

a 80 °C y se agitó durante una noche, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añadieron 50 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se lavó con salmuera (20 ml x 3) y agua (20 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/CH₃OH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (50 mg, 25,00 %). HPLC: 96,56 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 453,2 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,76 - 1,77 (2H, m), 2,24 - 2,48 (3H, m), 2,50 - 2,64 (3H, m), 2,68 - 2,71 (2H, m), 2,73 - 2,75 (2H, m), 2,96, 3,03 (3H, m), 3,07 - 3,12 (2H, m), 3,61 - 3,90 (2H, m), 4,24 - 4,27 (2H, m), 7,02 (1H, s), 7,06 - 7,10 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,76 - 7,82 (1H, m), 7,82 (1H, s), 8,09 - 8,11 (1H, m), 8,59 (1 H, s) ppm.

Ejemplo 44

N-(3-etinil-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-aminaEtapas 1) 5-(3-((4-((3-etinil-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)proxi)propil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

A una mezcla de 6-(3-cloropropoxi)-N-(3-etinil-4-fluorofenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina (1,09 g), K₂CO₃ (0,59 g) y una cantidad catalítica de KI en DMF (20 ml) se añadió hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,78 g) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 8 h, después se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 30:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,03 g, 65,50 %)

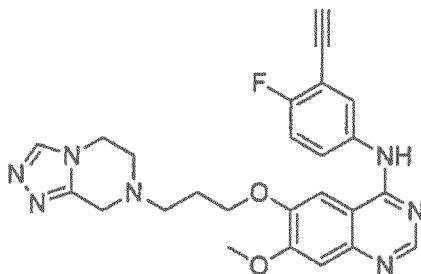
Etapas 2) N-(3-etil-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

A una solución de 5-(3-((4-((3-etinil-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinaxolin-6-il)oxi)propil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,03 g) en DCM (30 ml) se añadió una solución de HCl en EtOAc a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a la temperatura ambiente y se filtró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se recristalizó en una mezcla de MeOH y EA para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,78 g, 92,60 %). HPLC: 95,04 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 462,2 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,83 - 1,88 (m, 4H), 2,32 - 2,45 (m, 6H), 2,66 - 2,76 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 4,06 (s, 1H), 4,15 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H),

7,23 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 1H), 7,90 - 7,93 (m, 1H), 8,66 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 45

5 6-(3-(5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)propoxi)-N-(3-etinil-4-fluorofenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina

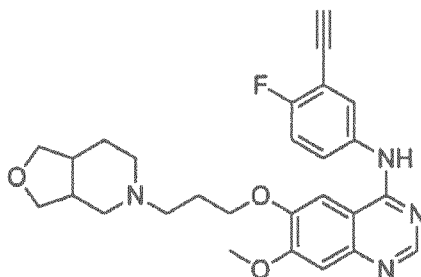


10 A una solución de 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,15 g) en DMF (8 ml) se añadió Ag_2CO_3 (1,02 g) y una solución de 6-(3-cloropropoxi)-N-(4-fluorofenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina (0,36 g) en DMF (2 ml) a la temperatura ambiente con agitación. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 36 h bajo N_2 , y se enfrió hasta la temperatura ambiente. A esto se añadió CH_2Cl_2 (100 ml). La mezcla se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatógrafió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (92,70 mg, 21,31 %). HPLC: 91,45 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 474,2 (M + 1); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,03 - 2,10 (m, 2H), 2,68 (t, J = 13,20 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 10,80 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,99 (s, 1H), 4,03 (t, J = 10,80 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 12,40 Hz, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,81 - 7,84 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,70 (s, 1H) ppm.

20

Ejemplo 46

N-(3-etinil-4-fluorofenil)-6-(3-(hexahidrofuro[3,4-c]piridin-5(3H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

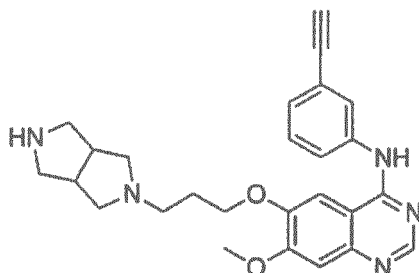


25

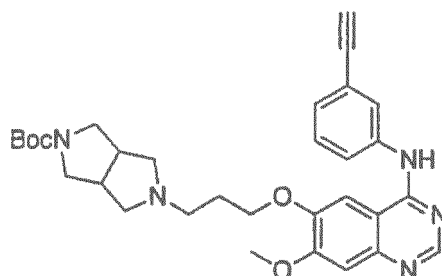
30 Se agitó una mezcla de 4-((3-etinil-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (220 mg, 0,71 mmol, 1 eq.), 5-(3-cloropropil)octahidrofuro[3,4-c]piridina (174 mg, 0,44 mmol, 1,2 eq.) y K_2CO_3 (197 mg, 1,42 mmol, 2 eq.) en DMF (10 ml) a 80 °C durante una noche, y se enfrió hasta la temperatura ambiente. A esto se añadió CH_2Cl_2 (50 ml). La mezcla se lavó con salmuera (20 ml x 3) y agua (20 ml x 2), después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (110 mg, 32,50 %). HPLC: 97,45 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 477,2 (M + 1); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,76 - 1,77 (2H, m), 2,24 - 2,48 (3H, m), 2,50 - 2,64 (2H, m), 2,68 - 2,71 (3H, m), 2,73 - 2,75 (2H, m), 2,96 - 3,03 (3H, m), 3,07 - 3,12 (2H, m), 3,61 - 3,90 (2H, m), 4,07 (1H, s), 4,24 - 4,27 (2H, m), 7,06 - 7,10 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,76 - 7,82 (1H, m), 7,82 (1H, s), 8,09 - 8,11 (1H, m), 8,59 (1H, s) ppm.

35

Ejemplo 47

N-(3-etinilfenil)-6-(3-(hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2-(1H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

5

Etapa 1) 5-(3-((4-((3-etinilfenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

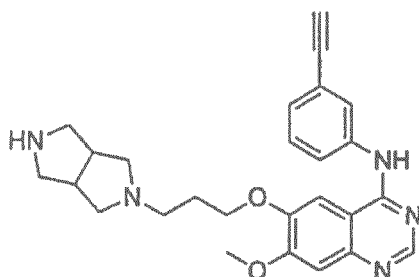
10

A una mezcla de 6-(3-cloropropoxi)-N-(3-etinilfenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina (1,20 g), K_2CO_3 (0,45 g) y una cantidad catalítica de KI en DMF (20 ml) se añadió hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,85 g) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 8 h, después se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 30:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,22 g, 68,70 %).

15

Etapa 2) N-(3-etinilfenil)-6-(3-(hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

20

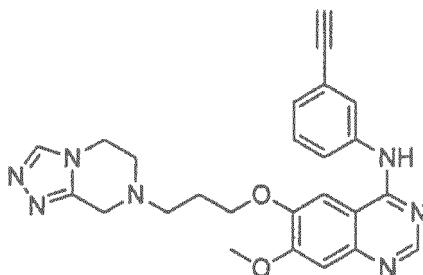


A una solución de 5-(3-((4-((3-etinilfenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,22 g) en DCM (30 ml) se añadió una solución de HCl en EtOAc a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a la temperatura ambiente y se filtró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se recristalizó en una mezcla de MeOH y EA para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,91 g, 90,50 %). HPLC: 94,65 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z : 444,2 ($M + 1$); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,84 - 1,89 (m, 4H), 2,38 - 2,44 (m, 6H), 2,69 - 2,76 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,03 (s, 1H), 4,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,55 - 7,60 (m, 1H), 7,90 - 7,93 (m, 1H), 8,68 (s, 1H) ppm.

25

30

Ejemplo 48

6-(3-(5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)propoxi)-N-(3-etinilfenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina

5

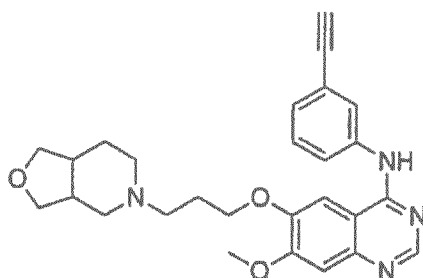
A una solución de 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,17 g) en DMF (8 ml) se añadió Ag_2CO_3 (1,29 g) y una solución de 6-(3-cloropropoxi)-N-(3-etinilfenil)-7-metoxiquinazolin-4-anilina (0,45 g) en DMF (2 ml) a la temperatura ambiente con agitación. La mezcla se agitó a 80 °C durante 36 h bajo N_2 y se enfrió hasta la temperatura ambiente. A esto se añadió CH_2Cl_2 (100 ml). La mezcla se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) para dar el producto (114 mg, 20,50 %). HPLC: 90,63 %.

El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 456,2 (M + 1); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,03 - 2,10 (m, 2H), 2,68 (t, $J = 13,20$ Hz, 2H), 3,03 (t, $J = 10,80$ Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,99 (s, 1H), 4,03 (t, $J = 10,80$ Hz, 2H), 4,08 (t, $J = 12,40$ Hz, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,81 - 7,84 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,70 (s, 1H) ppm.

10

15

Ejemplo 49

20 N-(3-etinilfenil)-6-(3-(hexahidrofuro[3,4-c]piridin-5-(3H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

25

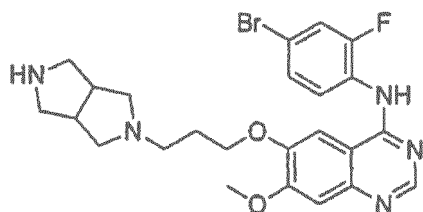
30

35

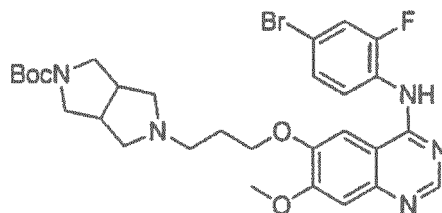
Se agitó una mezcla de 4-((3-etinilfenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (250 mg, 0,68 mmol, 1 eq.), 5-(3-cloropropil)octahidrofuro[3,4-c]piridina (280 mg, 0,82 mmol, 1,2 eq.) y K_2CO_3 (188 mg, 1,36 mmol, 2 eq.) en DMF (10 ml) a 80 °C durante una noche y se enfrió hasta la temperatura ambiente. A esto se añadió CH_2Cl_2 (50 ml). La mezcla se lavó con salmuera (20 ml x 3) y agua (20 ml x 2), después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de $\text{CH}_3\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (140 mg, 45,50 %). HPLC: 98,47 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 459,2 (M + 1); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,73 - 1,75 (2H, m), 2,35 - 2,46 (3H, m), 2,54 - 2,68 (2H, m), 2,65 - 2,70 (3H, m), 2,72 - 2,76 (2H, m), 2,96 - 3,03 (3H, m), 3,05 - 3,10 (2H, m), 3,71 - 3,90 (2H, m), 4,03 (1H, s), 4,22 - 4,27 (2H, m), 7,06 - 7,12 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,76 - 7,82 (2H, m), 7,85 (1H, s), 8,06 - 8,11 (1H, m), 8,55 (1H, s) ppm.

35

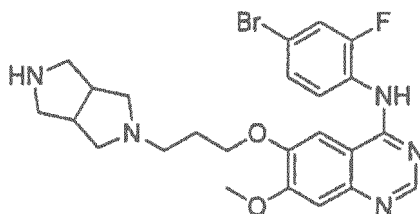
Ejemplo 50

N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-(3-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propoxi)-metoxiquinazolin-4-amina

40

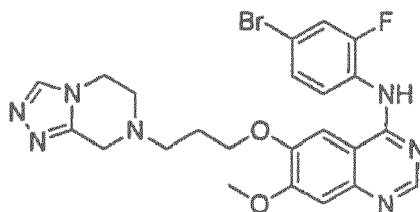
Etapa 1) 5-(3-((4-((4-bromo-2-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

5 A una mezcla de N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (1,25 g), K₂CO₃ (0,78 g) y una cantidad catalítica de KI en DMF (20 ml) se añadió hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,78 g) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 8 h, después se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro durante 1 h y se filtró. El
10 filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 30:1 (v/v) de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,16 g, 66,50 %).

Etapa 2) N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-(3-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

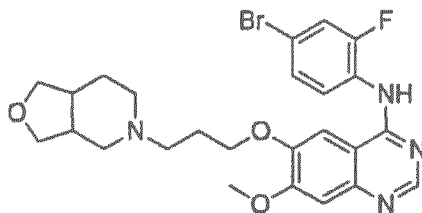
15 A una solución de 5-(3-((4-((4-bromo-2-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato (1,16 g) en DCM (30 ml) se añadió una solución de HCl en EtOAc a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a la temperatura ambiente y se filtró para dar un producto en
20 bruto. El producto en bruto se recristalizó en una mezcla de MeOH y EA para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,90 g, 92,60 %). HPLC: 95,57 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 516,1 (M + 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,80 - 1,85 (m, 4H), 2,40 - 2,44 (m, 5H), 2,70 - 2,76 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,03 (s, 1H), 4,14 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,55 - 7,60 (m, 1H), 7,90 - 7,93 (m, 1H), 8,68 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 51

N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-(3-(5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

30 A una solución de 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,15 g) en DMF (8 ml) se añadió Ag₂CO₃ (1,00 g) y una solución de N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (0,40 g) en DMF (2 ml) a la
35 temperatura ambiente con agitación. La mezcla se agitó a 80 °C durante 36 h bajo N₂ y se enfrió hasta la temperatura ambiente. A esto se añadió CH₂Cl₂ (100 ml). La mezcla se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de CH₂Cl₂/CH₃OH) para dar el producto (89 mg, 18,50 %). HPLC: 91,13 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 528,1 (M +
40 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,03 - 2,10 (m, 2H), 2,68 (t, J = 13,20 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 10,80 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,03 (t, J = 10,80 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 1,2,40 Hz, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,81 - 7,84 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,70 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 52

N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-(3-(hexahidrofuro[3,4-c]piridin-5(3H)-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

5

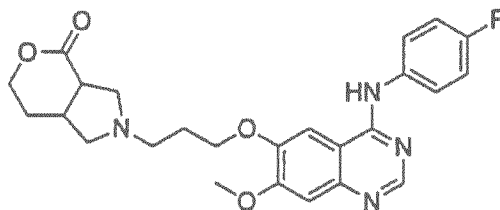
Se agitó una mezcla de 4-((4-bromo-2-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (225 mg, 0,62 mmol, 1 eq.), 5-(3-cloropropil)octahidrofuro[3,4-c]piridina (151 mg, 0,74 mmol, 1,2 eq.) y K_2CO_3 (171 mg, 1,24 mmol, 2 eq.) en DMF (10 ml) a 80 °C durante una noche y se enfrió hasta la temperatura ambiente. A esto se añadió CH_2Cl_2 (50 ml). La mezcla se lavó con salmuera (20 ml x 3) y agua (20 ml x 2), después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de CH_2Cl_2/CH_3OH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (199 mg, 60,50 %). HPLC: 98,32 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 531,1 (M + 1); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,69 - 1,73 (2H, m), 2,41 - 2,46 (3H, m), 2,64 - 2,66 (2H, m), 2,68 - 2,70 (3H, m), 2,75 - 2,82 (2H, m), 3,00 - 3,03 (3H, m), 3,06 - 3,10 (2H, m), 3,81 - 3,85 (2H, m), 4,23 - 4,27 (2H, m), 7,06 - 7,12 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,68 - 7,79 (2H, m), 7,87 (1H, s), 8,06 - 8,11 (1H, m), 8,65 (1H, s) ppm.

10

15

Ejemplo de referencia 53

20

2-(3-((4-((4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)propil)hexahidropiran[3,4-c]pirrol-4(2H)-ona

A una solución de 2-(3-cloropropil)hexahidropiran[3,4-c]pirrol-4(2H)-ona (0,25 g) en DMF (8 ml) se añadió K_2CO_3 (3,0 eq.), 4-((4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (0,38 g) y yoduro de tetrabutilamonio (0,1 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 10 h. A la mezcla se añadió CH_2Cl_2 (100 ml). La mezcla se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió con una columna de gel de sílice (agente eluyente: 20:1 (v/v) de CH_2Cl_2/CH_3OH) para dar el producto (0,20 g, 32,50 %). HPLC: 97,35 %. El compuesto fue caracterizado mediante los siguientes datos espectroscópicos: EM (ESI, pos. ion) m/z: 467,2 (M + 1); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,06 - 2,12 (m, 4H), 2,35 (d, J = 2,92 Hz, 1H), 2,51 - 2,58 (m, 3H), 2,76 - 2,79 (m, 2H), 2,97 - 3,02 (m, 1H), 3,49 - 3,50 (m, 1H), 3,52 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,18 (d, J = 1,80 Hz, 1H), 4,21 - 4,24 (m, 1H), 4,35 - 4,40 (m, 1H), 7,13 (t, J = 8,80 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9,48 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,95 - 7,98 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,63 (s, 1H) ppm.

30

35

Ejemplo A

Ensayo de estabilidad microsomal de hígado humano

Método de análisis general mediante CL/EM/EM

En el análisis se usaron un espectrómetro de CL/EM/EM Agilent serie 6430 equipado con bombas binarias G4220A, un automuestreador G1367A y un detector G1315C UV. Se realizó una fuente de ESI en modo de ión positivo según fuera apropiado, y la transición MRM para cada analito se optimizó mediante el uso de una solución patrón. Durante el análisis se usó una columna XBridge™-C18 de 50 x 2,1 mm de D. I., 3,5 μm (Waters, EE.UU.). La fase móvil era formiato de amonio 2 mM, un 0,1 % de ácido fórmico en agua (A); formiato de amonio 2 mM, un 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo (B) (70:30, v/v). El caudal era de 0,4 ml/min, la columna se mantuvo a 40 °C. Se inyectaron 5 μl de la muestra.

45

La condición de gradiente se mostraba en la Tabla 1:

50

Tabla 1

| t (min) | A (%) | B (%) |
|---------|-------|-------|
| 0,5 | 90 | 10 |
| 1,2 | 10 | 90 |
| 2,5 | 10 | 90 |
| 2,6 | 90 | 10 |
| 4 | 90 | 10 |

Métodos para la determinación de la estabilidad en microsomas hepáticos humanos

5 Las incubaciones de microsomas hepáticos humanos se llevaron a cabo por duplicado en tubos de polipropileno. Las mezclas de incubación típicas consistían en microsomas hepáticos humanos (0,75 mg de proteína/ml), los compuestos de interés (1,5 μ M) y NADPH (6,0 mM) en un volumen total de 200 μ l de tampón de fosfato de potasio (PBS, 100 mM, pH 7,4). Los compuestos se disolvieron en DMSO y se diluyeron con PBS de tal forma que la concentración final de DMSO era del 0,05 %. Las reacciones enzimáticas comenzaron con la adición de la proteína después de una incubación previa de 10 min y se incubaron en un baño de agua abierto al aire a 37 °C. Las reacciones finalizaron en diversos puntos temporales (0, 15 y 30 min) mediante la adición de un volumen igual de acetonitrilo enfriado en hielo. Las muestras se almacenaron a -80 °C hasta los ensayos de CL/EM/EM.

10 Las concentraciones de los compuestos en las muestras de incubación de microsomas hepáticos humanos fueron determinadas mediante un método de CL/EM/EM.

15 Se llevó a cabo una incubación paralela mediante el uso de microsomas desnaturalizados como control negativo, y las reacciones se terminaron en diversos puntos temporales (0, 15 y 30 min) después de una incubación a 37 °C.

20 Se seleccionó ketanserina (1,5 μ M) como control positivo, y las reacciones finalizaron en diversos puntos temporales (0, 15 y 30 min) después de una incubación a 37 °C. Se incluyeron muestras tanto de control positivo como negativo en cada ensayo para asegurar la integridad del sistema de incubación microsomal.

Análisis de los datos

25 Las concentraciones de los compuestos en las incubaciones de microsomas hepáticos humanos se representaron en forma del porcentaje del punto de control relevante en el momento cero para cada reacción. Los CLint *in vivo* se extrapolaron (ref.: Naritomi Y, Terashita S, Kimura S, Suzuki A, Kagayama A, Sugiyama Y. Prediction of human hepatic clearance from in vivo animal experiments and in vitro metabolic studies with liver microsomes from animals and humans. Drug Metabolism and Disposition 2001, 29: 1316 - 1324.). Los compuestos divulgados en el presente documento generalmente muestran unos elevados valores de aclaramiento (Clint > 58,95 ml/min/kg).

Ejemplo B

35 Evaluación farmacocinética preclínica

Los compuestos fueron evaluados en estudios farmacocinéticos en ratones, ratas, perros o monos. Los compuestos fueron administrados en forma de una solución al 5 % de DMSO + 5 % de solutol-15 en agua. Para la administración intravenosa, a las ratas, los perros y los monos se les administró una dosis de 10 mg/kg. Para la administración por vía oral (p.o.), a los ratones se les administró una dosis de 10 mg/kg, y a las ratas, los perros y los monos se les administró una dosis de 5 mg/kg. Se extrajeron muestras sanguíneas (0,3 ml) en los puntos temporales de 0,083, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 y 24 h y se centrifugaron a 3.000 rpm durante 10 min, las soluciones de plasma se recogieron, se almacenaron a -20 °C hasta su análisis mediante CL/EM/EM según se ha descrito anteriormente.

45 Los compuestos mostraron una elevada biodisponibilidad en ratones y en ratas, y una biodisponibilidad media en perro y en monos, cuando se administraban por vía oral.

Actividad biológica

50 Se llevaron a cabo los siguientes ensayos representativos para la evaluación de las actividades biológicas de los compuestos divulgados en el presente documento. Se proporcionan para ilustrar la invención de una forma no limitante.

Ejemplo CEnsayo de la actividad inhibidora del EGFR

- 5 En un estudio piloto se cribaron los compuestos divulgados en este documento para evaluar su actividad inhibidora del EGFR. El kit de cribado Cisbio Research Product HTRF kinase assay/inhibitor puede detectar la generación del sustrato fosforilado. En primer lugar se añadieron la cinasa, el sustrato biotinilado y ATP a una solución tamponante, y los sustratos biotinilados fosforilados se formaron mediante una reacción enzimática. Después, a la solución anterior se añadieron anticuerpos anti-fosfo-específicos del sitio marcados con europio y avidina marcada con XL665. Las combinaciones específicas del anticuerpo con el antígeno y de la biotina con la avidina acercan entre sí el europio y el XL665 y se transfiere energía de resonancia. Se detectaron las señales a 620 nm y a 665 nm, y la actividad de la cinasa fue evaluada mediante la proporción entre el valor de las dos señales. Los procedimientos específicos se mostraron en la Figura 1.
- 10
- 15 Se realizó una detección de los pocillos replicados para todas las muestras y patrones, y la mayoría de los compuestos mostró una elevada actividad inhibidora del EGFR (los datos específicos se mostraron en la Tabla 2).

Tabla 2 Actividad inhibidora de los compuestos sobre la cinasa EGFR

| Ejemplos | Cl ₅₀ (nM) | Ejemplo | Cl ₅₀ (nM) | Ejemplo | Cl ₅₀ (nM) | Ejemplo | Cl ₅₀ (nM) |
|----------|-----------------------|---------|-----------------------|---------|-----------------------|---------|-----------------------|
| 1 | C | 12 | B | 23 | C | 35 | A |
| 2 | D | 13 | A | 24 | A | 36 | C |
| 3 | B | 14 | C | 25 | A | 37 | C |
| 4 | A | 15 | B | 26 | A | 38 | B |
| 5 | B | 16 | C | 27 | A | 39 | C |
| 6 | A | 17 | A | 28 | A | 40 | A |
| 7 | C | 18 | A | 29 | A | 41 | A |
| 8 | A | 19 | A | 31 | A | 42 | C |
| 9 | C | 20 | A | 32 | C | 43 | B |
| 10 | D | 21 | A | 33 | A | 44 | B |
| 11 | A | 22 | A | 34 | A | 45 | B |

Cl₅₀: A = 0,001 nM - 0,100 nM; B = 0,101 nM - 1,000 nM; C = 1,001 nM - 10,000 nM; D > 10 nM.

Ejemplo DEnsayos con modelos tumorales de xenoinjerto humano

Modelo tumoral de xenoinjerto humano de cáncer pulmonar no microcítico A549

- 25 En un estudio piloto se evaluó la eficacia de los compuestos divulgados en el presente documento en un modelo de ratón lampiño de xenoinjertos subcutáneos. Se cultivaron células A549 (ATCC) en forma de tumores subcutáneos en ratones lampiños hembra de 6 - 7 semanas de edad (BALB/cA nu/nu, Shanghai SLAC Laboratory Animal. Co.). Cuando los tumores alcanzaron un volumen de 100 - 250 mm³, los animales se dividieron aleatoriamente en control con vehículo (ácido cítrico (0,362 g) + propilenglicol (30 ml) + agua (70 ml) + una solución en aceite de ricino de polioxietileno 35 (6,6 ml)) y grupos con compuesto. La posterior administración del compuesto mediante una sonda oral (40 mg/kg, disuelto en una solución de ácido cítrico (0,362 g) + propilenglicol (30 ml) + agua (70 ml) + una solución en aceite de ricino de polioxietileno 35 (6,6 ml)) durante tres semanas. Los volúmenes de los tumores y los pesos corporales se registraron 2 - 3 veces por semana.
- 30
- 35

Modelo tumoral de xenoinjerto humano de cáncer pulmonar no microcítico Calu-3

- Se cultivaron células Calu-3 (ATCC) en forma de tumores subcutáneos en ratones lampiños hembra de 6 - 7 semanas de edad (BALB/cA nu/nu, Shanghai SLAC Laboratory Animal. Co.). Cuando los tumores alcanzaron un volumen de 100 - 250 mm³, los animales se dividieron aleatoriamente en control con vehículo (ácido cítrico (0,362 g) + propilenglicol (30 ml) + agua (70 ml) + una solución en aceite de ricino de polioxietileno 35 (6,6 ml)) y grupos con compuesto. La posterior administración del compuesto mediante una sonda oral (40 mg/kg, disuelto en una solución de ácido cítrico (0,362 g) + propilenglicol (30 ml) + agua (70 ml) + una solución en aceite de ricino de polioxietileno 35 (6,6 ml)) durante tres semanas. Los volúmenes de los tumores y los pesos corporales se registraron 2 - 3 veces por semana.
- 40
- 45

Modelo tumoral de xenoinjerto humano de cáncer de mama BT474

Se cultivaron células BT474 (ATCC) en forma de tumores subcutáneos en ratones lampiños hembra de 6 - 7 semanas de edad (BALB/cA nu/nu, Shanghai SLAC Laboratory Animal. Co.). Cuando los tumores alcanzaron un volumen de 100 - 250 mm³, los animales se dividieron aleatoriamente en control con vehículo (ácido cítrico (0,362 g) + propilenglicol (30 ml) + agua (70 ml) + una solución en aceite de ricino de polioxietileno 35 (6,6 ml)) y grupos con compuesto. La posterior administración del compuesto mediante una sonda oral (40 mg/kg, disuelto en una solución de ácido cítrico (0,362 g) + propilenglicol (30 ml) + agua (70 ml) + una solución en aceite de ricino de polioxietileno 35 (6,6 ml)) durante tres semanas. Los volúmenes de los tumores y los pesos corporales se registraron 2 - 3 veces por semana.

Modelo tumoral de xenoinjerto humano de cáncer de mama MDA-MB-231

Se cultivaron células MDA-MB-231 (ATCC) en forma de tumores subcutáneos en ratones lampiños hembra de 6 - 7 semanas de edad (BALB/cA nu/nu, Shanghai SLAC Laboratory Animal. Co.). Cuando los tumores alcanzaron un volumen de 100 - 250 mm³, los animales se dividieron aleatoriamente en control con vehículo (ácido cítrico (0,362 g) + propilenglicol (30 ml) + agua (70 ml) + una solución en aceite de ricino de polioxietileno 35 (6,6 ml)) y grupos con compuesto. La posterior administración del compuesto mediante una sonda oral (40 mg/kg, disuelto en una solución de ácido cítrico (0,362 g) + propilenglicol (30 ml) + agua (70 ml) + una solución en aceite de ricino de polioxietileno 35 (6,6 ml)) durante tres semanas. Los volúmenes de los tumores y los pesos corporales se registraron 2 - 3 veces por semana.

Modelo tumoral de xenoinjerto humano de cáncer de páncreas BxPC-3

Se cultivaron células BxPC-3 (ATCC) en forma de tumores subcutáneos en ratones lampiños hembra de 6 - 7 semanas de edad (BALB/cA nu/nu, Shanghai SLAC Laboratory Animal. Co.). Cuando los tumores alcanzaron un volumen de 100 - 250 mm³, los animales se dividieron aleatoriamente en control con vehículo (ácido cítrico (0,362 g) + propilenglicol (30 ml) + agua (70 ml) + una solución en aceite de ricino de polioxietileno 35 (6,6 ml)) y grupos con compuesto. La posterior administración del compuesto mediante una sonda oral (40 mg/kg, disuelto en una solución de ácido cítrico (0,362 g) + propilenglicol (30 ml) + agua (70 ml) + una solución en aceite de ricino de polioxietileno 35 (6,6 ml)) durante tres semanas. Los volúmenes de los tumores y los pesos corporales se registraron 2 - 3 veces por semana.

Modelo tumoral de xenoinjerto humano de carcinoma epidermoide A431

También se generaron xenoinjertos con células tumorales epidermoides humanas (células A431, ATCC) y se cultivaron en forma de tumores subcutáneos en ratones lampiños hembra de 6 - 7 semanas de edad (BALB/cA nu/nu, Shanghai SLAC Laboratory Animal. Co.) (n 10 para cada grupo con vehículo, n = 6 para cada grupo de tratamiento). Cuando los tumores alcanzaron un volumen de 100 - 200 mm³, los animales se dividieron aleatoriamente en control con vehículo (ácido cítrico (0,362 g) + propilenglicol (30 ml) + agua (70 ml) + una solución en aceite de ricino de polioxietileno 35 (6,6 ml)) y grupos con compuesto, La posterior administración del compuesto mediante una sonda oral (2,5, 5 y 10 mg/kg, disuelto en una solución de ácido cítrico (0,362 g) + propilenglicol (30 ml) + agua (70 ml) + una solución en aceite de ricino de polioxietileno 35 (6,6 ml)) durante tres semanas. Los volúmenes de los tumores y los pesos corporales se registraron 2 - 3 veces por semana.

Análisis de la inhibición del crecimiento del tumor (ICT)

La progresión del crecimiento tumoral es evaluada mediante los volúmenes del tumor y registrada en función del tiempo. Se midieron los ejes mayor (L) y menor (S) de los tumores subcutáneos con calibres dos veces por semana, y el volumen del tumor (TV) se calculó como $(L \times W^2) / 2$. El CT1 se calcula a partir de la diferencia entre los volúmenes medios de los tumores de los ratones tratados con vehículo y los tratados con fármaco, expresados en forma de un porcentaje del volumen tumoral medio del grupo de control tratado con vehículo, mediante la siguiente relación:

$$\% \text{ de ICT} = \left(\frac{\text{Volumen tumoral medio}_{\text{tratados con fármaco}}}{\text{Volumen tumoral medio}_{\text{control}}} \right) \times 100$$

Los resultados de los ensayos con tumores xenoinjertados indicaron que los compuestos divulgados en el presente documento pueden inhibir el crecimiento de diversas células cancerosas humanas en un modelo de ratón lampiño de xenoinjertos subcutáneos, incluyendo cáncer pulmonar no microcítico humano (A549 y Calu-3), cáncer de mama

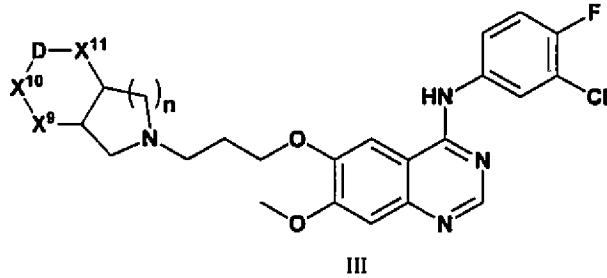
humano (BT474 y MDA-MB-231), cáncer de páncreas humano (BxPC-3), carcinoma epidermoide humano (A431). La dosis eficaz variaba desde 5 mg/kg hasta 40 mg/kg, y los animales toleraban bien la administración. En un cierto intervalo de dosis, la tasa de inhibición del tumor de A431 y de BxPC-3 ($\geq 60\%$) era superior a la de Iressa. Adicionalmente, las condiciones generales y la calidad de vida de los ratones lampiños mejoraron.

5 Finalmente, debería apreciarse que existen formas alternativas de implementar la presente invención. Por consiguiente, las presentes realizaciones deben considerarse ilustrativas y no restrictivas, y la invención no está limitada a los detalles proporcionados en el presente documento, sino que puede ser modificada en el ámbito y en los equivalentes de las reivindicaciones anexas.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (III)



5

en la que cada uno de X^9 , X^{10} y X^{11} es independientemente CR^eR^f , NR^e , O o S, con la condición de que al menos uno de X^9 , X^{10} y X^{11} sea CR^eR^f ;

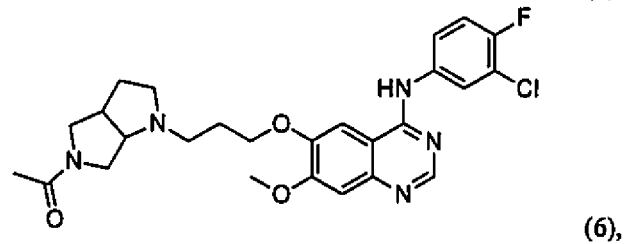
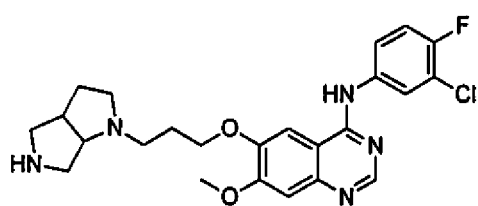
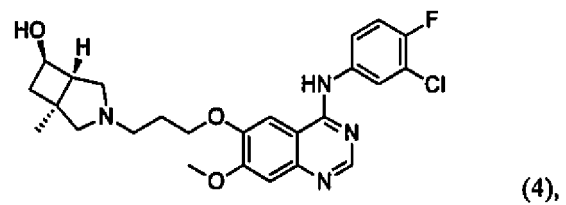
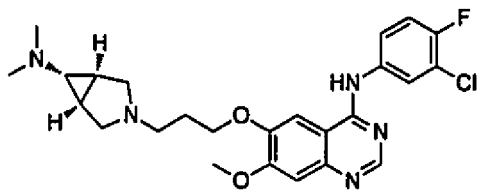
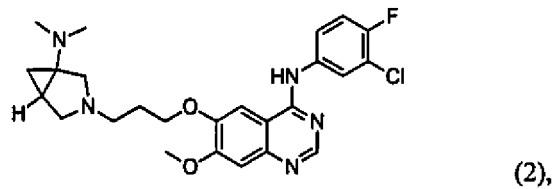
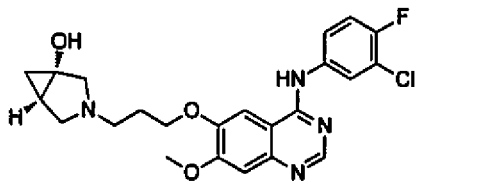
D es un enlace, metileno o etileno;

10 cada uno de R^e y R^f es independientemente H, alquilo C_{1-6} , alquilacilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ; y

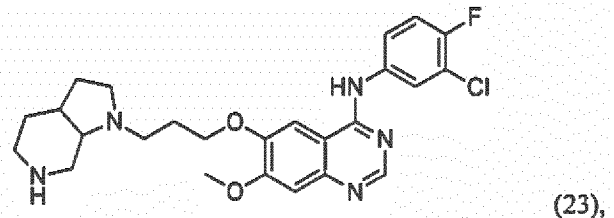
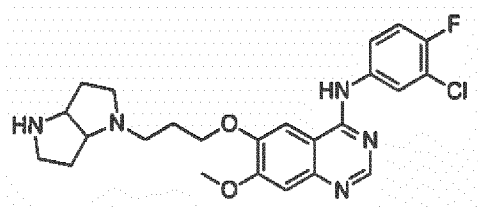
n es 1 o 2; o

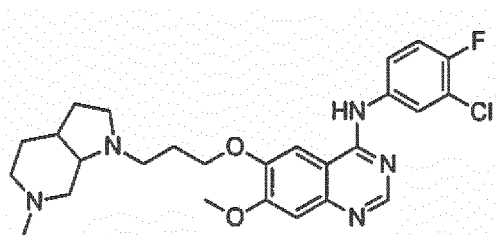
que tiene una de las siguientes estructuras:

15

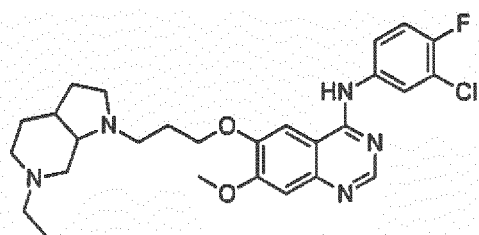


20

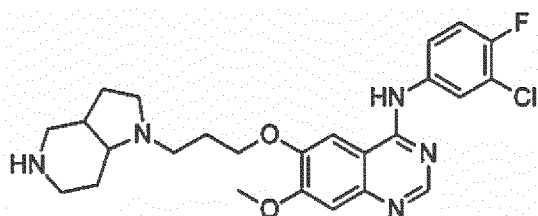




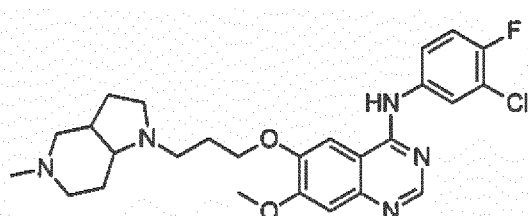
(24),



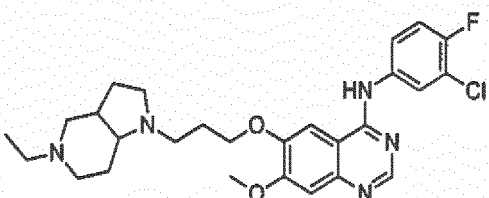
(25),



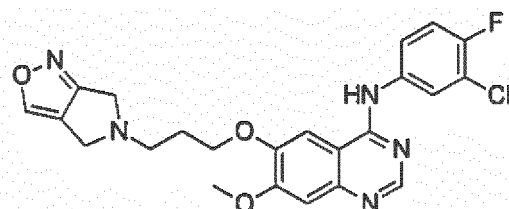
(26),



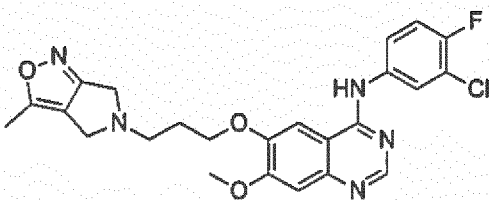
(27),



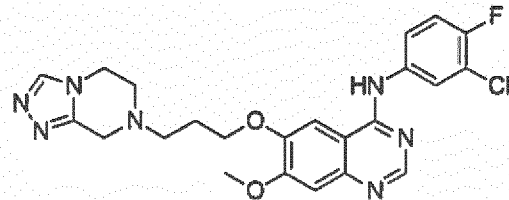
(28),



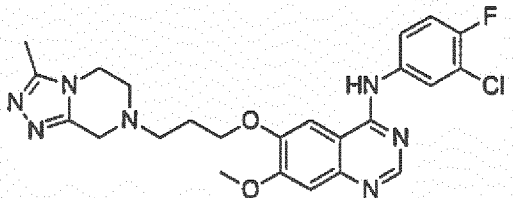
5



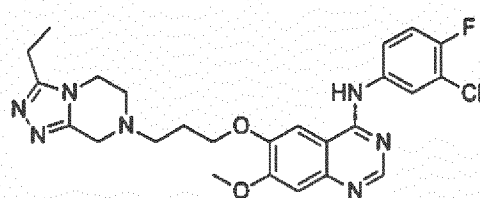
(33),



(34),

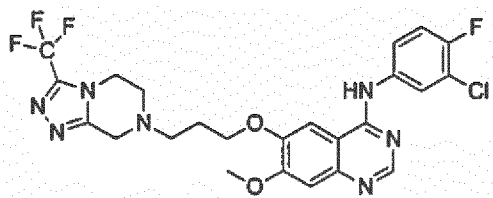


(35),

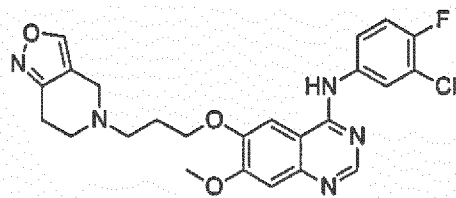


(36),

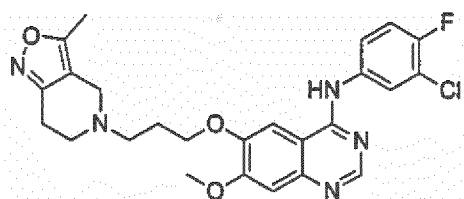
(37),



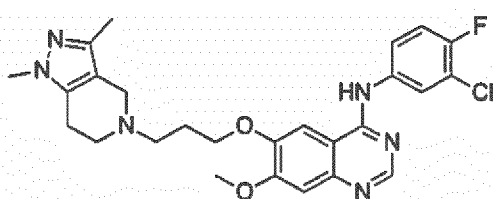
(38),



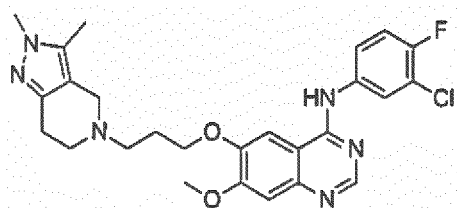
(39),



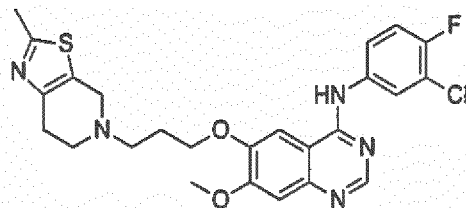
(40),



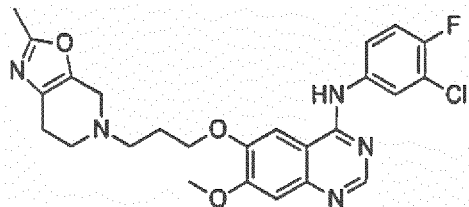
(41),



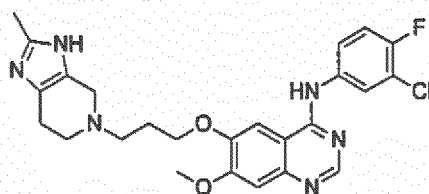
(42),



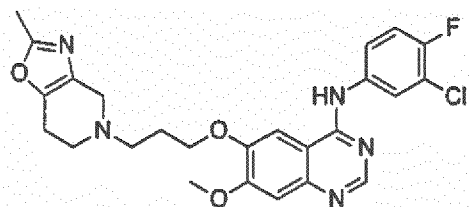
(43),



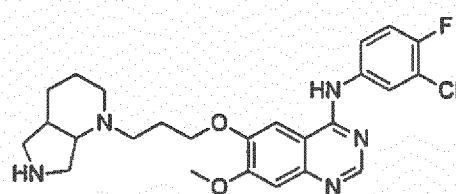
(44),



(45),

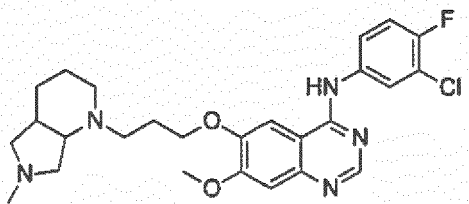


(46),

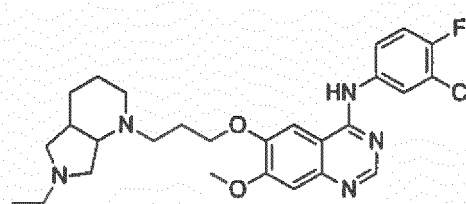


(47),

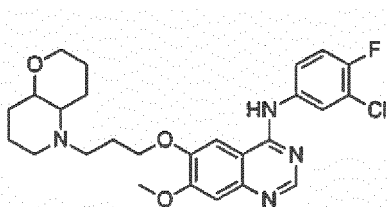
5



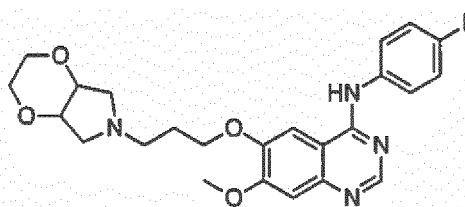
(48),



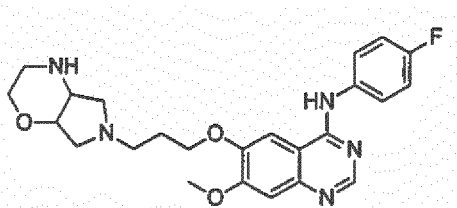
(49),



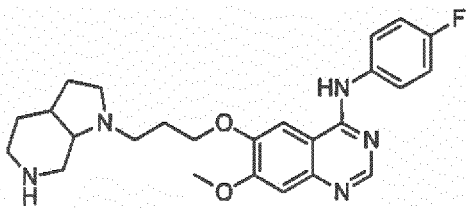
(63),



(64),

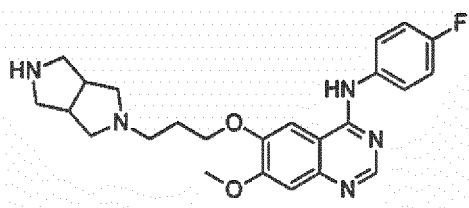


(65),

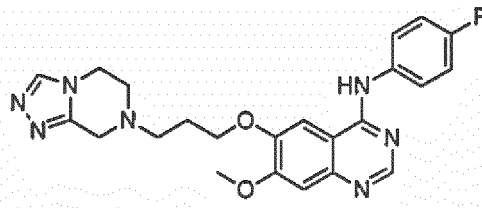


(66),

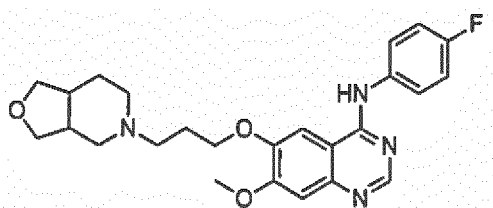
10



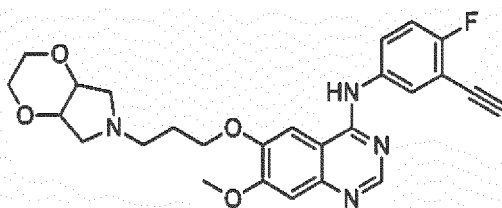
(67),



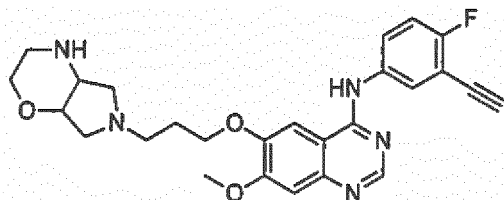
(68),



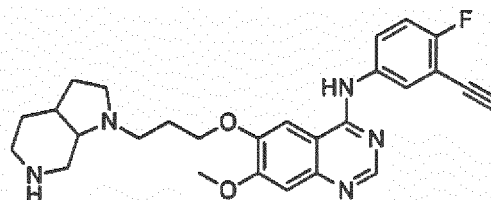
(69),



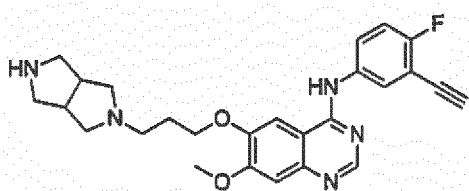
(70),



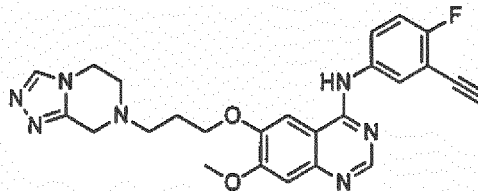
(71),



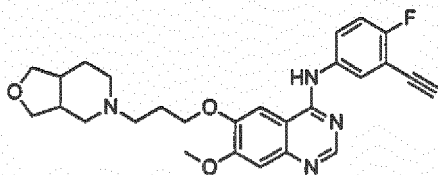
(72),



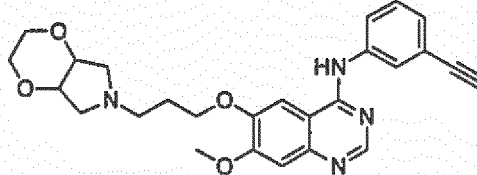
(73),



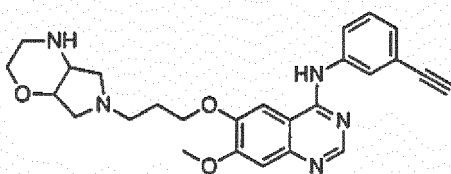
(74),



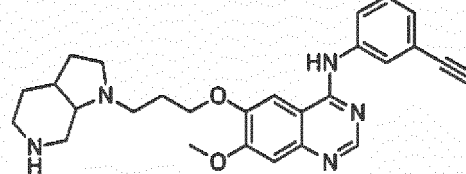
(75),



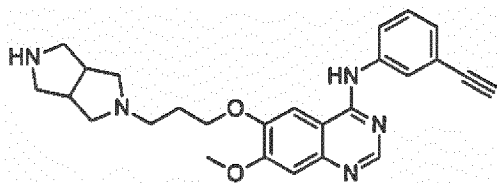
(76),



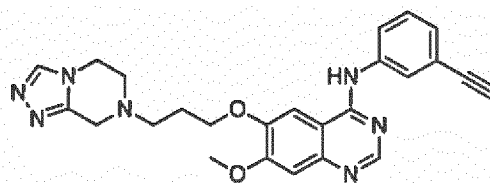
(77),



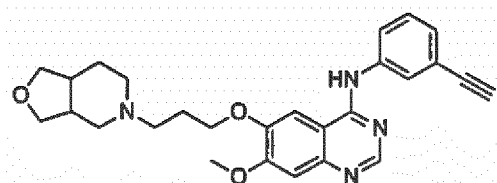
(78),



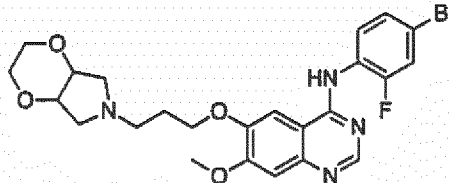
(79),



(80),



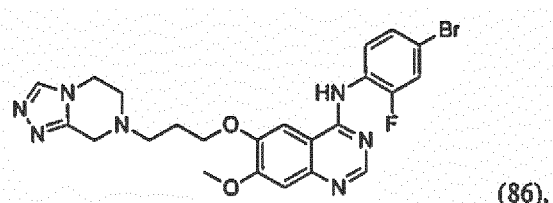
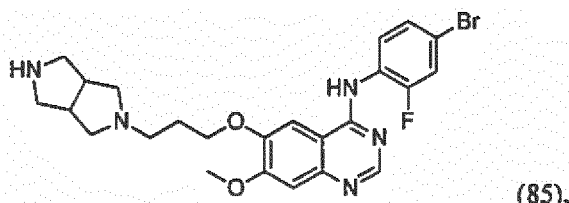
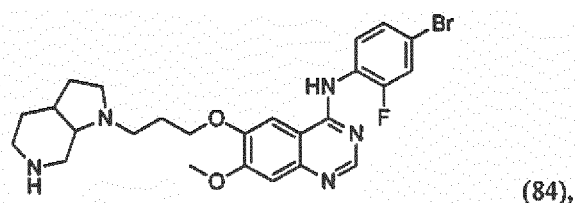
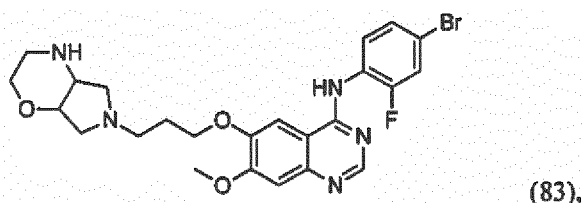
(81),



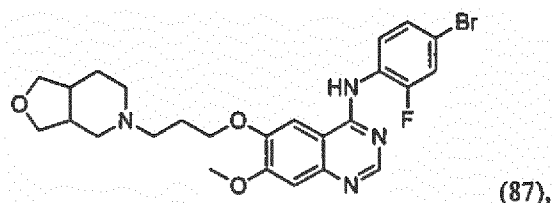
(82),

5

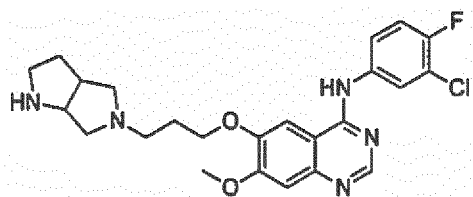
10



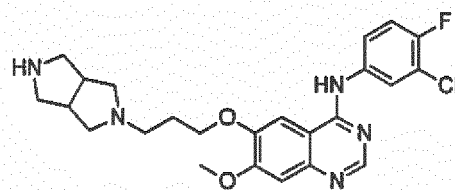
y



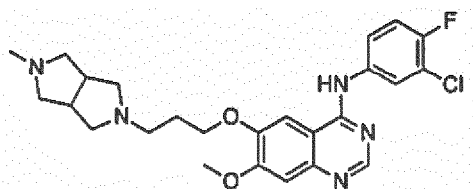
- 5 o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un soporte, un excipiente, un diluyente, un adyuvante, un vehículo farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 que comprende adicionalmente un agente terapéutico, en donde el agente terapéutico se selecciona entre un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo, un agente para el tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico o del carcinoma epidermoide, o una combinación de los mismos; o en donde el agente terapéutico es adriamicina, rapamicina, temsirolimus, everolimus, ixabepilona, gemcitabina, ciclofosfamida, dexametasona, etopósido, fluorouracilo, imatinibmesilato, dasatinib, nilotinib, erlotinib, lapatinib, gefitinib, sorafenib, sunitinib, un interferón, carboplatino, topotecán, taxol, vinblastina, vincristina, temozolomida, tositumomab, trabectedina, bevacizumab, trastuzumab, cetuximab, panitumumab o una combinación de los mismos.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3 para su uso en la prevención, el manejo o el tratamiento de un trastorno proliferativo, o la atenuación de la gravedad de un trastorno proliferativo en un paciente; en donde el trastorno proliferativo es cáncer metastásico, carcinoma epidermoide, cáncer de colon, adenocarcinoma gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cerebroma, cáncer de cuello, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer del SNC, glioblastoma, un trastorno mieloproliferativo, aterosclerosis o fibrosis pulmonar.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (III), en donde el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:



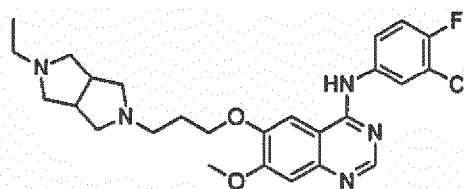
(8),



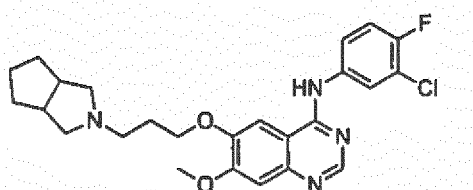
(9),



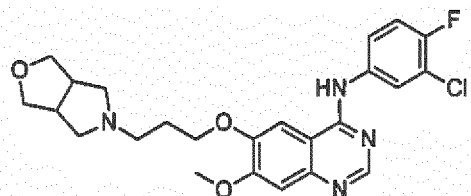
(10),



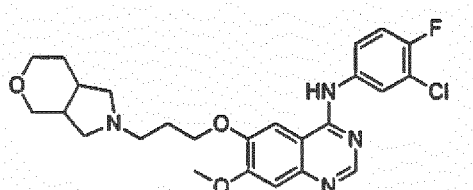
(11),



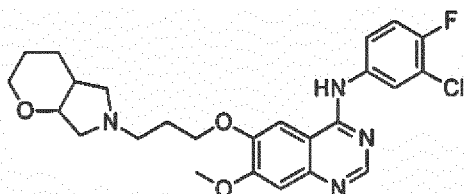
(12),



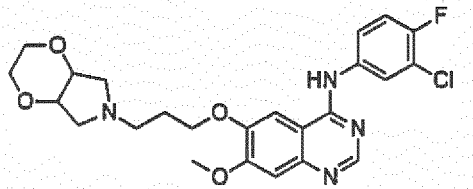
(13),



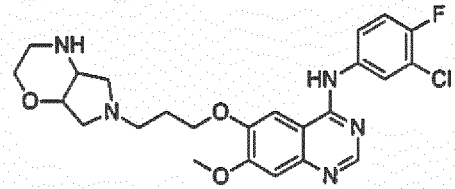
(14),



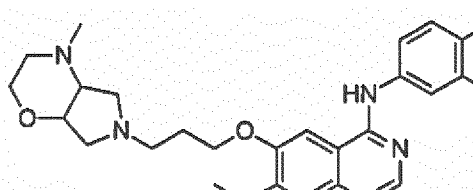
(15),



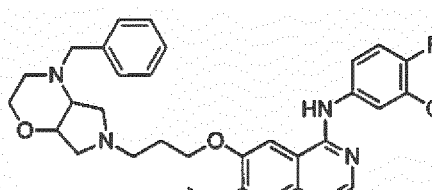
(16),



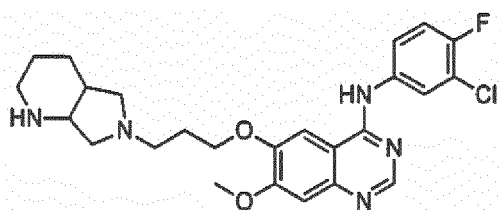
(17),



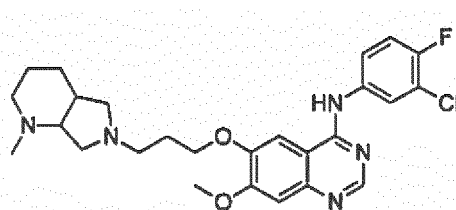
(18),



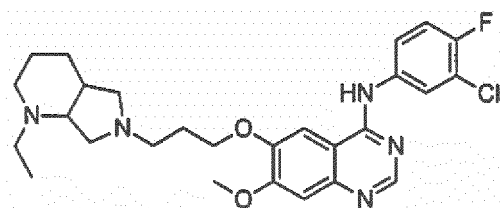
(19),



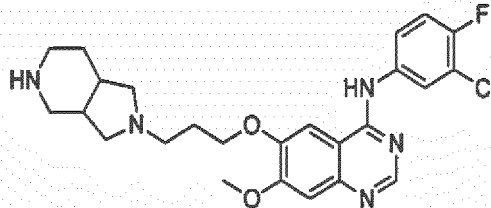
(20),



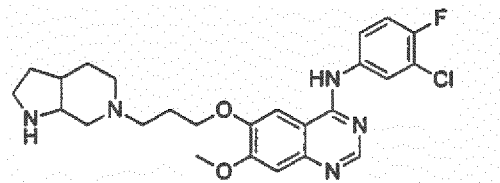
(21),



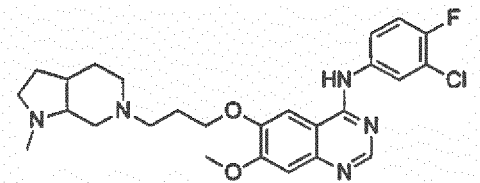
(22),



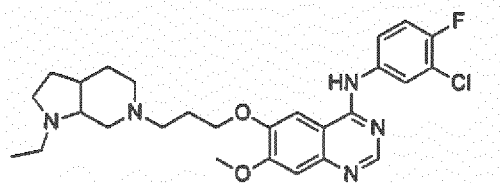
(29),



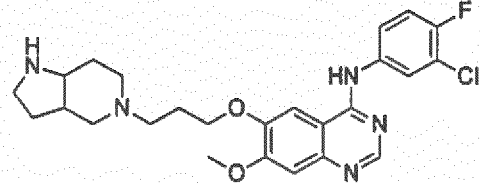
(50),



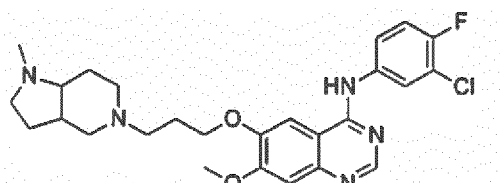
(51),



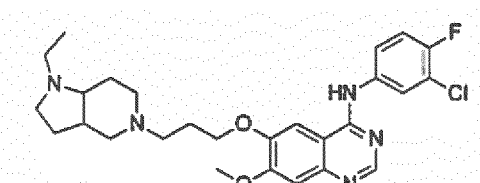
(52),



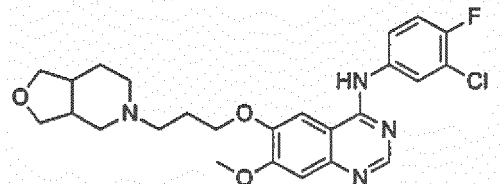
(53),



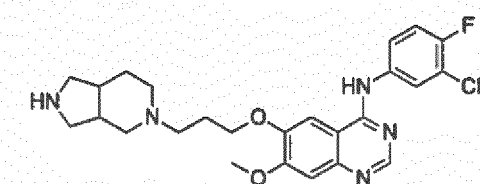
(54),



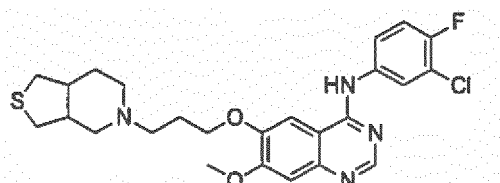
(55),



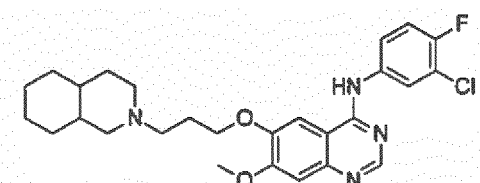
(56),



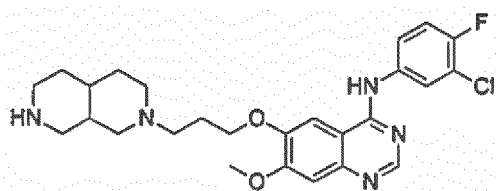
(57),



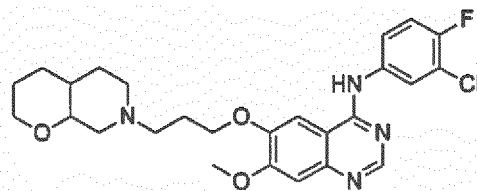
(58),



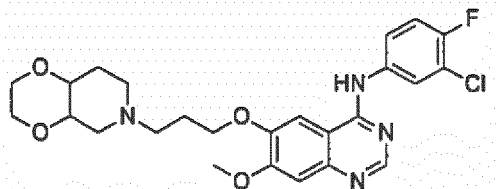
(59),



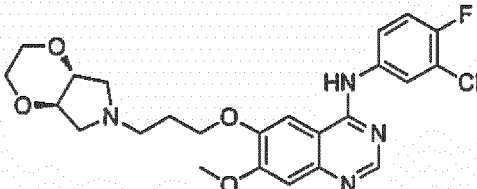
(60),



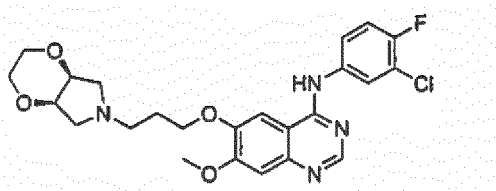
(61),



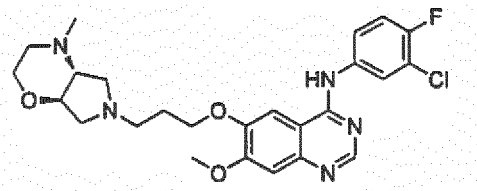
(62),



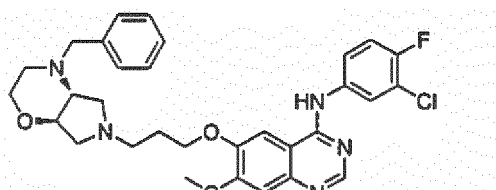
(89),



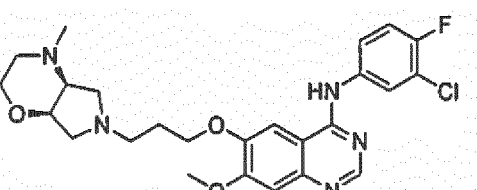
(90),



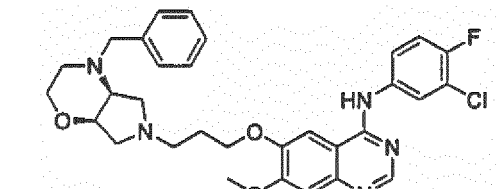
(91),



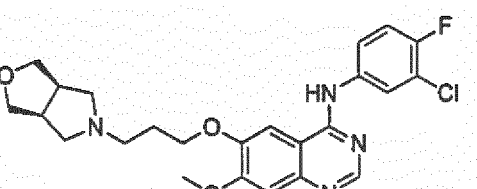
(92),



(93),



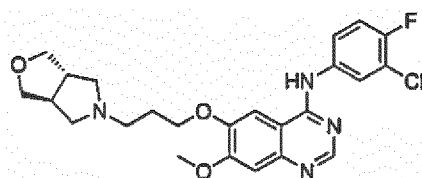
(94),



(95),

5

y



(96),

o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 y un soporte, un excipiente, un diluyente, un adyuvante, un vehículo farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos.

15

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 que comprende adicionalmente un agente terapéutico, en donde el agente terapéutico se selecciona entre un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo, un agente para el tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico o del carcinoma epidermoide, o una combinación de los mismos; o en donde el agente terapéutico es adriamicina, rapamicina, temsirolimus, everolimus, ixabepilona, gemcitabina, ciclofosfamida, dexametasona, etopósido, fluorouracilo, imatinibmesilato, dasatinib, nilotinib, erlotinib, lapatinib, gefitinib, sorafenib, sunitinib, un interferón, carboplatino, topotecán, taxol,

20

vinblastina, vincristina, temozolomida, tositumomab, trabectedina, bevacizumab, trastuzumab, cetuximab, panitumumab o una combinación de los mismos.

- 5 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o la composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7 para su uso en la prevención, la atención o el tratamiento de un trastorno proliferativo, o la atenuación de la gravedad de un trastorno proliferativo en un paciente; en donde el trastorno proliferativo es cáncer metastásico, carcinoma epidermoide, cáncer de colon, adenocarcinoma gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cerebroma, cáncer de cuello, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer del SNC, glioblastoma, un trastorno mieloproliferativo, aterosclerosis o fibrosis pulmonar.
- 10