



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 945**

51 Int. Cl.:

C07D 239/94 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) **A61P 9/06** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) **A61K 31/498** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05807734 .8**

96 Fecha de presentación : **31.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1784393**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2007**

54

Título: **Quinazolinas útiles como moduladores de los canales iónicos.**

30

Prioridad: **02.09.2004 US 607150 P**
02.09.2004 US 607037 P
02.09.2004 US 607033 P
02.09.2004 US 607245 P
02.09.2004 US 607036 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.11.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.11.2009

73

Titular/es:
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
130 Waverly Street
Cambridge, Massachusetts 02139, US

72

Inventor/es: **Wilson, Dean, M.;**
Termin, Andreas, P.;
Gonzalez, Jesus, E., III;
Fanning, Lev, T., D.;
Neubert, Timothy, D.;
Krenitsky, Paul;
Joshi, Pramod;
Hurley, Dennis, J.;
Sheth, Urvi y
Boger, Joshua, S.

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 327 945 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

Quinazolinas útiles como moduladores de los canales iónicos.

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de canales iónicos. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y el uso de las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

10 **Antecedentes de la invención**

Los canales de Na son fundamentales para la generación de potenciales de acción en todas las células excitables tales como las neuronas y los miocitos. Desempeñan funciones principales en los tejidos excitables, incluidos el cerebro, los músculos lisos del tracto gastrointestinal, el músculo esquelético, el sistema nervioso periférico, la médula espinal y las vías aéreas. Como tales, desempeñan funciones principales en una diversidad de estados de enfermedad tales como la epilepsia (*Véase*, Moulard, B. and D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" Expert Opin. Ther. Patents 12(1): 85-91), el dolor (*Véase*, Waxman, S. G., S. Dib-Hajj, y col. (1999) "Sodium channels and pain" Proc Natl Acad Sci U S A 96(14): 7635-7639 y Waxman, S. G., T. R. Cummins, y col. (2000) "Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review" J Rehabil Res Dev 37(5): 517-528), la miotonía (*Véase*, Meola, G. and V. Sansone (2000) "Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies" Neurol Sci 21(5): S953-961 y Mankodi, A. and C. A. Thornton (2002) "Myotonic syndromes" Curr Opin Neurol 15(5): 545-552), la ataxia (*Véase*, Meisler, M. H., J. A. Kearney, y col. (2002) "Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" Novartis Found Symp 241: 72-81), la esclerosis múltiple (*Véase*, Black, J. A., S. Dib-Hajj, y col. (2000) "sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis" Proc Natl Acad Sci U S A 97(21): 11598-11602, y Renganathan, M., M. Gelderblom, y col. (2003) "Expression of Na(v)1.8 sodium channels perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells" Brain Res 959(2): 235-242), el intestino irritable (*Véase*, Su, X., R. E. Wachtel, y col. (1999) "Capsaicin sensitivity and voltage-gated sodium currents in colon sensory neurons from rat dorsal root ganglia" Am J Physiol 277(6 Pt 1): G1180-8, y Laird, J. M., V. Souslova, y col. (2002) "Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav1.8 (SNS/PN3)-null mice" J Neurosci 22(19): 8352-8356), la incontinencia urinaria y el dolor visceral (*Véase*, Yoshimura, N., S. Seki, y col. (2001) "The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.8 (PN3/SNS) in a rat model of visceral pain" J Neurosci 21(21): 8690-8696), así como una selección de disfunciones psiquiátricas tales como la ansiedad y la depresión (*Véase*, Hurley, S. C. (2002) "Lamotrigine update and its use in mood disorders" Ann Pharmacother 36(5): 860-873).

Los canales de Na regulados por voltaje comprenden una familia de genes constituida por 9 subtipos diferentes (NaV1.1-NaV1.9). Estos subtipos muestran localización específica de tejido y diferencias funcionales (*Véase*, Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" Annu Rev Physiol 63: 871-894). Tres miembros de la familia de genes (NaV1.8, 1.9, 1.5) son resistentes al bloqueo por el muy conocido bloqueador de canales de Na TTX, demostrando especificidad de subtipo dentro de esta familia de genes. El análisis mutacional ha identificado al glutamato 387 como un residuo crítico para la unión de TTX (*Véase*, Noda, M., H. Suzuki, y col. (1989) "A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel II" FEBS Lett 259(1): 213-216).

En general, los canales de sodio regulados por voltaje (NaVs) son responsables de iniciar la rápida elevación de los potenciales de acción en los tejidos excitables en el sistema nervioso, que transmiten las señales eléctricas que componen y codifican las sensaciones normales y las aberrantes del dolor. Los antagonistas de los canales NaV pueden atenuar estas señales de dolor y son útiles para tratar una diversidad de afecciones de dolor, incluidos, pero no limitado a, dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático. Se ha demostrado que los antagonistas de NaV conocidos, tales como la TTX, la lidocaína (*Véase*, Mao, J. and L. L. Chen (2000) "Systemic lidocaine for neuropathic pain relief" Pain 87(1): 7-17), la bupivacaína, la fenitoína (*Véase*, Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" Eur J Pain 6 (Suppl A): 61-68), la lamotrigina (*Véase*, Rozen, T. D. (2001) "Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia" Headache 41 Suppl 1: S25-32 y Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" Eur J Pain 6 (Suppl A): 61-68.), y la carbamazepina (*Véase*, Backonja, M. M. (2002) "Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain" Neurology 59(5 Suppl 2): S14-17), son útiles para atenuar el dolor en seres humanos y en modelos animales.

La hiperalgesia (sensibilidad extrema a algo doloroso) que se desarrolla en presencia de la herida o inflamación tisular refleja, al menos en parte, un aumento en la excitabilidad de las neuronas primarias aferentes de umbral elevado que inervan el sitio de la herida. La activación de los canales de sodio sensibles al voltaje es crítica para la generación y la propagación de los potenciales de acción neuronales. Hay una cantidad creciente de evidencias que indican que la modulación de las corrientes de los NaV es un mecanismo endógeno usado para controlar la excitabilidad neuronal (*Véase*, Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" Annu Rev Physiol 63: 871-94.). En las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (DRG) se encuentran varios canales de sodio regulados por voltaje cinéticamente y farmacológicamente diferentes. La corriente resistente a la TTX es insensible a las concentraciones micromolares de tetrodotoxina, y exhibe una cinética de activación e inactivación lenta y un umbral de activación más despolarizado cuando se compara con otros canales de sodio regulados por voltaje. Las corrientes de sodio resistentes a la TTX están restringidas principalmente a una subpoblación de neuronas sensoriales que probablemente estén involucradas

en la nocicepción. Específicamente, las corrientes de sodio resistentes a la TTX se expresan casi exclusivamente en las neuronas que tienen un diámetro de cuerpo celular pequeño; y dan lugar a axones de conducción lenta, de diámetro pequeño, que responden a la capsaicina. Una gran cantidad de evidencias experimentales demuestran que los canales de sodio resistentes a la TTX se expresan en las fibras C y son importantes en la transmisión de información nociceptiva a la médula espinal.

La administración intratecal de oligodesoxinucleótidos antisentido dirigidos a una región única del canal de sodio resistente a la TTX (NaV1.8) dio como resultado una reducción significativa en la hiperalgesia inducida por PGE₂ (Véase, Khasar, S. G., M. S. Gold, y col. (1998) "A tetrodotoxin-resistant sodium current mediates inflammatory pain in the rat" *Neurosci Lett* 256(1): 17-20). Más recientemente, se generó una línea de ratón knockout por Wood y col., que carece de NaV1.8 funcional. La mutación tiene un efecto analgésico en las pruebas que evalúan la respuesta del animal al agente inflamatorio carragenano (Véase, Akopian, A. N., V. Souslova, y col. (1999) "The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways" *Nat Neurosci* 2(6): 541-548.). Además, en estos animales se observó una deficiencia en la recepción de estímulos mecánicos y térmicos. La analgesia mostrada en los mutantes knockout para NaV1.8 es coherente con las observaciones sobre la función de las corrientes resistentes a la TTX en la nocicepción.

Los experimentos de inmunohistoquímica, hibridación *in situ* y electrofisiología *in vitro* han demostrado todos que el canal de sodio NaV1.8 se localiza selectivamente en las neuronas sensoriales pequeñas del ganglio de la raíz dorsal y del ganglio del nervio trigémino (Véase, Akopian, A. N., L. Sivilotti, y col. (1996) "A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons" *Nature* 379(6562): 257-262.). La función principal de estas neuronas es la detección y la transmisión de los estímulos nociceptivos. Las evidencias inmunohistoquímicas y antisentido también respaldan una función para NaV1.8 en el dolor neuropático (Véase, Lai, J., M. S. Gold, y col. (2002) "Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8" *Pain* 95(1-2): 143-152, y Lai, J., J. C. Hunter, y col. (2000) "Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin-resistant sodium channels in sensory neurons" *Methods Enzymol* 314: 201-213.). La proteína NaV1.8 se regula por incremento a lo largo de las fibras C adyacentes a la herida del nervio. El tratamiento antisentido evita la redistribución de NaV1.8 a lo largo del nervio y revierte el dolor neuropático. Tomados juntos, los datos del knockout del gen y del tratamiento antisentido respaldan una función para NaV1.8 en la detección y transmisión del dolor inflamatorio y neuropático.

Actualmente se usan o se están probando en la clínica varios bloqueadores de canales de Na para tratar la epilepsia (Véase, Moulard, B. and D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" *Expert Opin. Ther. Patents* 1(1): 85-91.); el dolor agudo (Véase, Wiffen, P., S. Collins, y col. (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" *Cochrane Database Syst Rev* 3), crónico (Véase, Wiffen, P., S. Collins, y col. (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" *Cochrane Database Syst Rev* 3, y Guay, D. R. (2001) "Adjunctive agents in the management of chronic pain" *Pharmacotherapy* 21(9): 1070-1081), inflamatorio (Véase, Gold, M. S. (1999) "Tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents and inflammatory hyperalgesia". *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(14): 7645-7649), y neuropático (Véase, Strichartz, G. R., Z. Zhou, y col. (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain" *Novartis Found Symp* 241: 189-201, y Sandner-Kiesling, A., G. Rumpold Seitlinger, y col. (2002) "Lamotrigine monotherapy for control of neuralgia after nerve section" *Acta Anaesthesiol Scand* 46(10): 1261-4); las arritmias cardíacas (Véase, An, R. H., R. Bangalore, y col. (1996) "Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na⁺ channels" *Circ Res* 79(1): 103-108, y Wang, D. W., K. Yazawa, y col. (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels" *J Clin Invest* 99(7): 1714-1120); para neuroprotección (Véase, Taylor, C. P. and L. S. Narasimhan (1997) "Sodium channels and therapy of central nervous system diseases" *Adv Pharmacol* 39: 47-98) y como anestésicos (Véase, Strichartz, G. R., Z. Zhou, y col. (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain", *Novartis Found Symp* 241: 189-201).

Se han desarrollado diversos modelos animales con significación clínica para el estudio de los moduladores de canales de sodio para numerosas indicaciones de dolor diferentes. Por ejemplo, el dolor crónico por enfermedades neoplásicas, véase, Kohase, H., y col., *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48(3):382-383; el dolor del cáncer de fémur (véase, Kohase, H., y col., *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48(3):382-383); el dolor óseo crónico no neoplásico (véase, Ciocon, J. O. y col., *J Am Geriatr Soc*. 1994; 42(6): 593-596); la artritis reumatoide (véase, Calvino, B. y col., *Behav Brain Res*. 1987; 24(1): 11-29); la osteoartritis (véase, Guzman, R. E., y col., *Toxicol Pathol*. 2003; 31(6): 619-624); la estenosis espinal (véase, Takenobu, Y. y col., *J Neurosci Methods*. 2001; 104(2): 191-198); el dolor lumbar neuropático (véase, Hines, R., y col., *Pain Med*. 2002; 3(4): 361-365; Massie, J. B., y col., *J Neurosci Methods*. 2004; 137(2): 283-289; el dolor lumbar neuropático (véase, Hines, R., y col., *Pain Med*. 2002; 3(4): 361-365; Massie, J. B., y col., *J Neurosci Methods*. 2004; 137(2): 283-289); el síndrome del dolor miofascial (véase, Dalpiaz & Dodds, *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2002; 16(1): 99-104; Sluka KA y col., *Muscle Nerve*. 2001; 24(1): 37-46); la fibromialgia (véase, Bennet & Tai, *Int J Clin Pharmacol Res*. 1995; 15(3): 115-119); el dolor de la articulación temporomandibular (véase, Ime H, Ren K, *Brain Res Mol Brain Res*. 1999; 67(1): 87-97); el dolor visceral crónico, incluido el dolor abdominal (véase, Al-Chaer, E. D., y col., *Gastroenterology*. 2000; 119(5): 1276-1285); el dolor pélvico/perineal, (véase, Wesselmann y col., *Neurosci Lett*. 1998; 246(2): 73-76); pancreático (véase, Vera-Portocarrero, L. B., y col., *Anesthesiology*. 2003; 98(2): 474-484); el dolor del síndrome del intestino irritable "IBS" (véase, Verne, G. N., y col., *Pain*. 2003; 105(1-2): 223-230; La JH y col., *World Gastroenterol*. 2003; 9(12): 2791-2795); el dolor de cabeza crónico (véase, Willimas & Stark, *Cephalalgia*. 2003; 23(10): 963-971); la migraña (véase, Yamamura, H., y col., *J Neurophysiol*. 1999; 81(2): 479-493); la cefalea por tensión, incluidas las cefaleas en racimos (véase, Costa, A., y col., *Cephalalgia*. 2000; 20(2): 85-91); el dolor neuropático crónico, incluida la neuralgia postherpética (véase, Attal, N., y

col., *Neurology*. 2004; 62(2): 218-225; Kim & Chung 1992, *Pain* 50: 355); la neuropatía diabética (véase, Beidoun A y col., *Clin J Pain*. 2004; 20(3):174-178; Courteix, C., y col., *Pain*. 1993; 53(1): 81-8); la neuropatía asociada al VIH (véase, Portegies & Rosenberg, *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001; 145(15): 731-735; Joseph EK y col., *Pain*. 2004; 107 (1-2): 147-1458; Oh, S. B., y col., *J Neurosci*. 2001; 21(14): 5027-5035); la neuralgia del trigémino (véase, Sato, J., y col., *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004; 97(1): 18-22; Imamura Y y col., *Exp Brain Res*. 1997; 116(1): 97-103); la neuropatía de Charcot-Marie Tooth (véase, Sereda, M., y col., *Neuron*. 1996; 16(5): 1049-1060); las neuropatías sensoriales hereditarias (véase, Lee, M. J., y col., *Hum Mol Genet*. 2003; 12(15): 1917-1925); la herida de nervios periféricos (véase, Attal, N., y col., *Neurology*. 2004; 62(2): 218-225; Kim & Chung 1992, *Pain* 50:355; Bennett & Xie, 1988, *Pain* 33:87; Decostered, I. & Woolf, C. J., 2000, *Pain* 87:149; Shir, Y. & Seltzer, Z. 1990; *Neurosci Lett* 115:162); los neuromas dolorosos (véase, Nahabedian & Johnson, *Ann Plast Surg*. 2001; 46(1): 15-22; Devor & Raber, *Behav Neural Biol*. 1983; 37(2): 276-283); las descargas ectópicas proximales y distales (véase, Liu, X. y col., *Brain Res*. 2001; 900(1): 119-127); la radiculopatía (véase, Devers & Galer, (véase, *Clin J Pain*. 2000; 16 (3): 205-208; Hayashi N y col., *Spine*. 1998; 23(8): 877-885); el dolor neuropático inducido por la quimioterapia (véase, Aley, K. O., y col., *Neuroscience*. 1996; 73(1): 259-265); el dolor neuropático inducido por la radioterapia; el dolor postmastectomía (véase, Devers & Galer, *Clin J Pain*. 2000; 16(3): 205-208); el dolor central (Cahana, A., y col., *Anesth Analg*. 2004; 98(6): 1581-1584), el dolor de heridas de la médula espinal (véase, Hains, B. C., y col., *Exp Neurol*. 2000; 164(2): 426-437); el dolor postictus; el dolor talámico (véase, LaBuda, C. J., y col., *Neurosci Lett*. 2000; 290(1): 79-83); el síndrome del dolor regional complejo (véase, Wallace, M. S., y col., *Anesthesiology*. 2000; 92(1): 75-83; Xantos D y col., *J Pain*. 2004; 5(3 Suppl 2):S1); el dolor fantasma (véase, Weber, W. E., *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001; 145(17): 813-817; Levitt & Heyback, *Pain*. 1981; 10(1): 67-73); el dolor refractario al tratamiento (véase, Yokoyama, M., y col., *Can J Anaesth*. 2002; 49(8): 810-813); el dolor agudo, el dolor postoperatorio agudo (véase, Koppert, W., y col., *Anesth Analg*. 2004; 98(4): 1050-1055; Brennan, T. J., y col., *Pain*. 1996; 64(3): 493-501); el dolor musculoesquelético agudo; el dolor articular (véase, Gotoh, S., y col., *Ann Rheum Dis*. 1993; 52(11): 817-822); el dolor lumbar mecánico (véase, Kehl, L. J., y col., *Pain*. 2000; 85(3): 333-343); el dolor cervical; la tendinitis; el dolor por heridas/ejercicio (véase, Sesay, M., y col., *Can J Anaesth*. 2002; 49(2): 137-143); el dolor visceral agudo, incluido, el dolor abdominal; la pielonefritis; la apendicitis; la colecistitis; la obstrucción intestinal; las hernias; etc. (véase, Giambardino, M. A., y col., *Pain*. 1995; 61(3): 459-469); el dolor de pecho, incluido el dolor cardiaco (véase, Vergona, R. A., y col., *Life Sci*. 1984; 35(18): 1877-1884); el dolor pélvico, el dolor del cólico renal, el dolor obstétrico agudo, incluido el dolor del parto (véase, Segal, S., y col., *Anesth Analg*. 1998; 87(4): 864-869); el dolor de la cesárea; el dolor inflamatorio, de las quemaduras y de los traumatismos; el dolor agudo intermitente, incluida la endometriosis (véase, Cason, A. M., y col., *Horm Behav*. 2003; 44(2): 123-131); el dolor agudo por herpes zoster; la anemia drepanocítica; la pancreatitis aguda (véase, Toma, H; *Gastroenterology*. 2000; 119 (5): 1373-1381); el dolor irruptivo; el dolor orofacial, incluidos el dolor de la sinusitis, el dolor dental (véase, Nusstein, J., y col., *J Endod*. 1998; 24(7): 487-491; Chidiac, J. J., y col., *Eur J Pain*. 2002; 6(1): 55-67); el dolor de la esclerosis múltiple (MS) (véase, Sakurai & Kanazawa, *J Neurol Sci*. 1999; 162(2): 162-168); el dolor en la depresión (véase, Greene B, *Curr Med Res Opin*. 2003; 19(4): 272-277); el dolor de la lepra; el dolor de la enfermedad de Behcet; la adiposis dolorosa (véase, Devillers & Oranje, *Clin Exp Dermatol*. 1999; 24 (3): 240-241); el dolor de la flebitis; el dolor del Guillain-Barre; el síndrome de las piernas dolorosas y dedos inquietos; el síndrome de Haglund; el dolor de la eritromelalgia (véase, Legroux-Crespel, E., y col., *Ann Dermatol Venereol*. 2003; 130(4): 429-433); el dolor de la enfermedad de Fabry (véase, Germain, D. P., *J Soc Biol*. 2002; 196(2): 183-190); la enfermedad vesical y urogenital, incluida la incontinencia urinaria (véase, Berggren, T., y col., *J Urol*. 1993; 150(5 Pt 1): 1540-1543); la vejiga hiperactiva (véase, Chuang, Y. C., y col., *Urology*. 2003; 61(3): 664-670); el síndrome de vejiga dolorosa (véase, Yoshimura, N., y col., *J Neurosci*. 2001; 21(21): 8690-8696); la cistitis intersticial (IC) (véase, Giannakopoulos & Campilomatos, *Arch Ital Urol Nefrol Androl*. 1992; 64(4): 337-339; Boucher, M., y col., *J Urol*. 2000; 164(1): 203-208); y la prostatitis (véase, Mayersak, J. S., *Int Surg*. 1998; 83(4): 347-349; Keith, I. M., y col., *J Urol*. 2001; 166 (1): 323-328).

Desafortunadamente, como se describió anteriormente, la eficacia de los bloqueadores de canales de sodio y los bloqueadores de canales de calcio para los estados de enfermedad descritos anteriormente ha estado limitada en gran medida por una serie de efectos laterales. Estos efectos laterales incluyen diversos trastornos del SNC tales como la visión borrosa, los mareos, las náuseas y la sedación así como las arritmias cardíacas y la insuficiencia cardíaca con más riesgo potencial para la vida. Tales efectos laterales indeseables pueden evitarse usando un bloqueador de canales de Na que exhiba un grado de selectividad en su actividad frente a un subtipo de canal de Na. Sin embargo, los bloqueadores de canales de Na actualmente disponibles en el mercado carecen de tal selectividad. Tal vez por esta falta de selectividad molecular, los fármacos actualmente en el mercado exhiben un bloqueo dependiente del uso y por lo general muestran mayor afinidad en potenciales despolarizados dando como resultado que las dianas de preferencia sean las neuronas disparadas activamente, que se cree que es un factor principal en la ventana terapéutica de los fármacos bloqueadores de canales de Na existentes. Mientras que cada fármaco tiene su único perfil terapéutico, los actuales bloqueadores de canales de Na se asocian por lo general con efectos laterales del sistema nervioso central (SNC) y cardiovasculares (CV), incluidos los cambios de la tensión arterial, que con frecuencia son limitantes de la dosis. Los mareos, la sedación, las náuseas, la ataxia y la confusión son algunos de los efectos laterales específicos observados para phenytoinTM, mexiletineTM y lidocaineTM.

Hay también una necesidad de desarrollar bloqueadores de canales de Na que tengan actividad inhibitoria mínima o que no tengan actividad inhibitoria frente al canal hERG. El hERG (gen relacionado con éter-a-go-go humano) codifica un canal iónico de potasio (canal hERG) que está implicado en la repolarización cardíaca. Véase, por ejemplo, Pearlstein, R., R. Vaz, y col. (2003). "Understanding the Structure-Activity Relationship of the Human Ether-a-go-go-Related Gene Cardiac K(+) Channel. A Model for Bad Behavior", *J Med Chem* 46(11): 2017-2022. La interacción con el canal hERG es un indicador de toxicidad cardíaca potencial. El bloqueo de hERG aumenta la probabilidad

de prolongación y dispersión del intervalo QT cardiaco. Un subgrupo de compuestos que prolongan el intervalo QT puede causar fibrilación ventricular e insuficiencia cardiaca. Belardinelli, L., C. Antzelevitch and M.A. Vos (2003). "Assessing predictors of drug-induced torsade de pointes". Trends Pharmacol Sci. 24 (12): 619-625; Al-Khatib, S. M., N. M. LaPointe, y col. (2003). "What clinicians should know about the QT interval", Jama 289(16): 2120-2127; http://www.fenichel.net/pages/site_map.htm.

Hay también una necesidad de desarrollar bloqueadores de canales de Na que tengan actividad inhibitoria mínima o que no tengan actividad inhibitoria frente a la familia de enzimas del citocromo P450. Dentro de esta familia, se cree que la isoforma CYP 3A4 es la principal isoforma presente en el hígado y en el intestino delgado. Otras isoformas principales incluyen CYP 2D6, CYP 2C9 y CYP 1A2. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 6.514.687. Un bloqueador de canales de Na que inhibe una o más de las isoformas puede causar efectos laterales indeseables o puede causar interacciones indeseables entre fármacos cuando se administra con otro fármaco que interactúa con esa isoforma. Véase, por ejemplo, Davit, B., y col. (1999), "FDA Evaluations Using *In Vitro* Metabolism to Predict and Interpret *In Vivo* Metabolic Drug-Drug Interactions: Impact on Labeling", J. Clin. Pharmacol., 39: 899-910; "Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies *In Vitro*", Dept. of Health and Human Services, U.S.F.D.A (<http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>).

Hay también una necesidad de desarrollar bloqueadores de canales de Na que exhiban selectividad frente a ciertos subtipos de canales de Na. Resultan particularmente útiles los compuestos que tienen una actividad deseablemente baja frente a NaV 1.2.

Hay también una necesidad de desarrollar bloqueadores de canales de Na que tengan una actividad deseablemente baja frente al canal de calcio tipo L 1.2. Los canales de calcio CaV1.2 se expresan de manera abundante en el músculo liso y estriado, especialmente en las células del corazón, cerebro y endocrinas. El bloqueo de estos canales puede ser terapéuticamente útil, pero también puede dar lugar a efectos laterales significativos. Las preocupaciones más importantes son el deterioro de la contractilidad cardiaca (es decir, un efecto inotrópico negativo) y la disminución de la velocidad de conducción eléctrica en las regiones de marcapasos del corazón. Véase, por ejemplo, Kizer, J. R., y col., "Epidemiologic Review of the Calcium Channel Blocker Drugs", Arch. Intern Med. 2001; 161: 1145-1158.

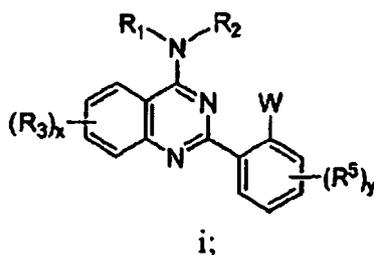
Hay también una necesidad de bloqueadores de canales de Na que tengan una actividad deseablemente baja frente al canal de potasio 1.5 ("Kv1.5", también conocido como KCNA5). El Kv1.5 se encuentra principalmente en células atriales humanas, pero también en el cerebro. Véase, por ejemplo, Gutman, G. A., y col., "Compendium of Voltage-Gated Ion Channels: Potassium Channels", Pharmacol. Rev., 55: 583-585 (2003). El bloqueo no deseado de Kv1.5 podría producir convulsión o ataxia.

Hay también una necesidad de desarrollar bloqueadores de canales de Na que tengan mejores propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas y, por consiguiente, sean más adecuados para la administración *in vivo* para fines terapéuticos. Tales propiedades incluyen la solubilidad, la biodisponibilidad, la cinética de aclaramiento, etc. Véase, por ejemplo, Shargel, L., Yu, A., Ed's "Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics", 4^o Ed., McGraw-Hill, Nueva York, 1999; Yacobi, A., Skelly, J.P., Shah, V.P., Benet, L.Z., Ed's. "Integration of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicokinetics in Rational Drug Development", Plenum Press, Nueva York, 1993; Lee, J.S., Obach, R.S., Fisher, M.B., Ed's. "Drug Metabolizing Enzymes Cytochrome P450 and Other Enzymes in Drug Discovery and Development", Marcel Dekker, Nueva York, 2003; Birkett, D.J. "Pharmacokinetics Made Easy", McGraw-Hill Australia, Roseville, Australia, 2002; Katzung, B.G. "Basic & Clinical Pharmacology", McGraw-Hill, Nueva York, 2001; Welling, P.G., Tse, F.L.S., Ed's. "Pharmacokinetics", Marcel Dekker, Nueva York, 1988; Thomas, G. "Medicinal Chemistry An Introduction", Wiley & Sons, Nueva York, 2000; y Gennaro, A. R., y col., "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20^o Ed., Lippincott, Williams, & Wilkins (2003).

El bloqueador de canales de Na que satisfaga una o más de las anteriores necesidades insatisfechas representará una mejora muy deseable sobre los bloqueadores de canales de Na que se comercializan actualmente y beneficiará, en gran medida, a los pacientes que necesiten una terapia con los mismos.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula I:



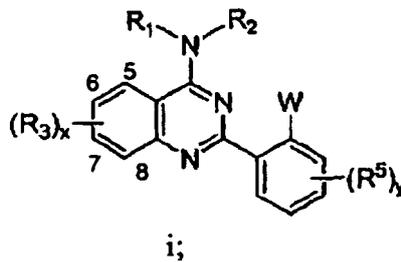
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Estos compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar o aliviar la gravedad de una diversidad de enfermedades, trastornos o afecciones, incluidos, pero no limitados a, dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migrañas, cefaleas de racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como la ansiedad y la depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de la osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor grave o refractario, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico o dolor por cáncer.

Descripción detallada de la invención

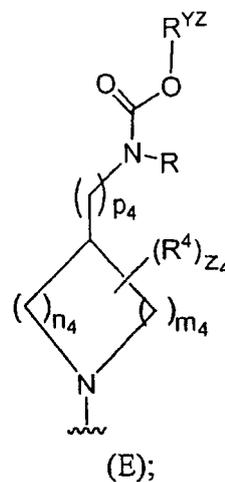
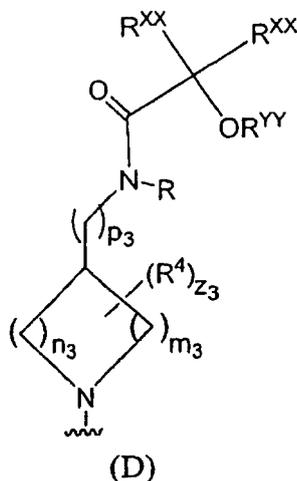
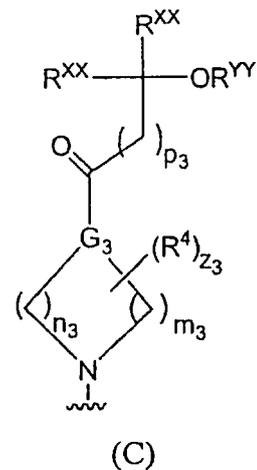
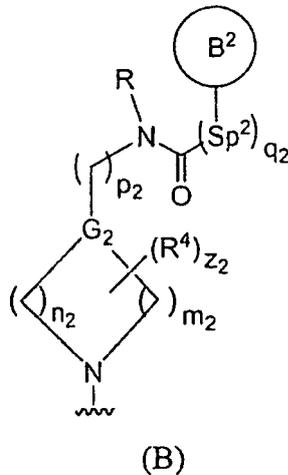
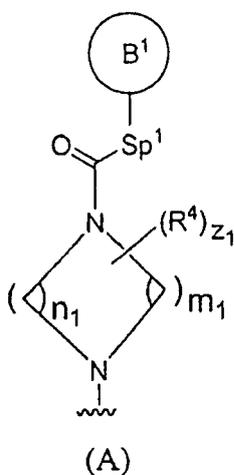
1. Descripción general de los compuestos de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo sustituido seleccionado de:



o

ES 2 327 945 T3

en las que, en el anillo (A):

cada uno de m_1 y n_1 es independientemente 0-3, con la condición de que m_1+n_1 sea 2-6;

5 z_1 es 0-4;

Sp^1 es -O-, -S-, -NR'-, o un conector de alquilideno C_1-C_6 , en el que hasta dos unidades metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas por -O-, -S-, -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, -CO₂-, -OCO-,
10 -NR'CO₂-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -SO-, -SO₂-, -NR'-, -SO₂NR'-, NR'SO₂-, o
-NR'SO₂NR'-, con la condición de que Sp^1 esté unido al grupo carbonilo a través de un átomo diferente de carbono;

el anillo B¹ es un anillo monocíclico heterocíclico, de 4-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, en el que el anillo B¹ está opcionalmente sustituido con
15 w_1 apariciones independientes de -R¹¹, en el que w_1 es 0-4;

en las que, en el anillo (B):

20 G_2 es -N-, o CH;

cada uno de m_2 y n_2 es independientemente 0-3, con la condición de que $m_2 + n_2$ sea 2-6;

p_2 es 0-2; con la condición de que cuando G_2 es N, entonces p_2 no es 0;

25 q_2 es 0 ó 1;

z_2 es 0-4;

Sp^2 es un enlace o un conector de alquilideno C_1-C_6 , en el que hasta dos unidades metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas por -O-, -S-, -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, -CO₂-, -OCO-,
30 -NR'CO₂-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -SO-, -SO₂-, -NR'-, -SO₂NR'-, NR'SO₂-, o
-NR'SO₂NR'-; el anillo B² es un anillo monocíclico heterocíclico, de 4-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, en el que el anillo B está opcionalmente sustituido
con w apariciones independientes de -R¹², en el que w_2 es 0-4;

35

en las que, en el anillo (C) o en el anillo (D):

40 G_3 es -N-, -CH-NH-, o -CH-CH₂-NH-;

cada uno de m_3 y n_3 es independientemente 0-3, con la condición de que m_3+n_3 sea 2-6;

p_3 es 0-2;

45 z_3 es 0-4;

cada R^{XX} es hidrógeno, un grupo C_{1-6} alifático, un anillo monocíclico, de 3-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillos bicíclico, de 8-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; en el que
50 R^{XX} está opcionalmente sustituido con w_3 apariciones independientes de -R¹³, en el que w_3 es 0-3;

con la condición de que ambos R^{XX} no sean simultáneamente hidrógeno;

55 R^{YY} es hidrógeno, -COR', -CO₂R', -CON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -P(O)
(OR')₂, -P(O)₂OR', o -PO(R');

en las que, en el anillo (E):

60

cada uno de m_4 y n_4 es independientemente 0-3, con la condición de que $m_4 + n_4$ sea 2-6;

p_4 es 1-2;

65 z_4 es 0-4;

R^{YZ} es un grupo C_1-C_6 alifático, opcionalmente sustituido con w_4 apariciones independientes de -R¹⁴, en el que w_4
es 0-3;

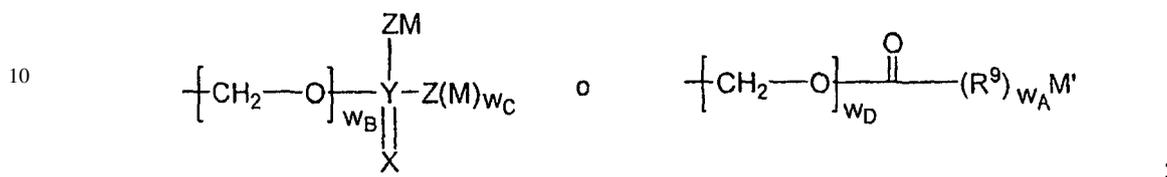
ES 2 327 945 T3

x e y, cada uno, es independientemente 0-4;

W es OR^{XY};

5

R^{XY} es hidrógeno o un grupo seleccionado de:



15

en las que:

cada uno de w_A, w_B, w_C, y w_D es independientemente 0 ó 1;

20

cada M se selecciona independientemente de hidrógeno, Li, Na, K, Mg, Ca, Ba, -N(R⁷)₄, alquilo C₁-C₁₂, alquenido C₂-C₁₂, o -R⁶; en el que de 1 a 4 radicales -CH₂ del grupo alquilo o alquenido, diferentes del -CH₂ que está unido a Z, están opcionalmente reemplazados por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), S(O)₂, o N(R⁷); y en el que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alquenido o R⁶ está opcionalmente reemplazado con un sustituyente seleccionado de oxo, -OR⁷, -R⁷, N(R⁷)₂, N(R⁷)₃, R⁷OH, -CN, -CO₂R⁷, -C(O)-N(R⁷)₂, S(O)₂-N(R⁷)₂, N(R⁷)-C(O)-R⁷, C(O)R⁷, -S(O)_n-R⁷, OCF₃, -S(O)_n-R⁶, N(R⁷)-S(O)₂(R⁷), halo, -CF₃, o -NO₂;

25

n es 0-2;

30

M' es H, alquilo C₁-C₁₂, alquenido C₂-C₁₂, o -R⁶; en el que de 1 a 4 radicales -CH₂ del grupo alquilo o alquenido están opcionalmente reemplazados por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), S(O)₂, o N(R⁷); y en el que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alquenido o R⁶ está opcionalmente reemplazado con un sustituyente seleccionado de oxo, -OR⁷, -R⁷, -N(R⁷)₂, N(R⁷)₃, -R⁷OH, -CN, -CO₂R⁷, -C(O)-N(R⁷)₂, -S(O)₂-N(R⁷)₂, -N(R⁷)-C(O)-R⁷, -C(O)R⁷, -S(O)_n-R⁷, -OCF₃, -S(O)_n-R⁶, -N(R⁷)-S(O)₂(R⁷), halo, -CF₃, o -NO₂;

35

Z es -CHO₂-, -O-, -S-, -N(R⁷)₂-; o,

cuando M está ausente, entonces Z es hidrógeno, =O, o =S;

Y es P o S, en el que cuando Y es S, entonces Z no es S;

40

X es O o S;

45

cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno, o C₁-C₄ alifático, opcionalmente sustituido con hasta dos Q₁; cada Q₁ se selecciona independientemente de un sistema de anillos carbocíclico, de 3-7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado; o un anillo heterocíclico, de 5-7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene uno o más heteroátomos o grupo heteroátomo seleccionados de O, N, NH, S, SO, o SO₂; en los que Q₁ está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de oxo, -OH, -O(C₁-C₄ alifático), -C₁-C₄ alifático, -NH₂, NH(C₁-C₄ alifático), -N(C₁-C₄ alifático)₂, -N(C₁-C₄ alifático)-C(O)-C₁-C₄ alifático, -(C₁-C₄ alifático)-OH, -CN, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ alifático), -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁-C₄ alifático), -C(O)-N(C₁-C₄ alifático)₂, halo o -CF₃;

50

55

R⁶ es un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico, de 5-6 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, o un sistema de anillos bicíclico de 8-10 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado; en el que cualquiera de dichos sistemas de anillos heterocíclico contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, S, S(O)_n o N(R⁷); y en el que cualquiera de dichos sistemas de anillos contiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, alquilo C₁-C₄, O-alquilo C₁-C₄ o O-C(O)-alquilo C₁-C₄;

R⁹ es C(R⁷)₂, O o N(R⁷);

60

cada aparición de R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R³, R⁴ y R⁵ es independientemente Q-R^X; en el que Q es un enlace o es una cadena de alquilideno C₁-C₆ en la que hasta dos unidades metileno no adyacentes de Q están opcional e independientemente reemplazadas por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)-, o -POR-; y cada aparición de R^X se selecciona independientemente de -R', halógeno, =O, =NR', -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂, o -OPO(R')₂; y

65

ES 2 327 945 T3

cada aparición de R es independientemente hidrógeno o un grupo C_{1-6} alifático que tiene hasta tres sustituyentes; y cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo C_{1-6} alifático, un anillo monocíclico, de 3-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillos bicíclico, de 8-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que R' tiene hasta cuatro sustituyentes; o R y R', dos apariciones de R, o dos apariciones de R', se toman junto con el(los) átomo(s) a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico, opcionalmente sustituido, de 3-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

2. *Compuestos y definiciones*

Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos anteriormente en general, y se ilustran más por medio de las clases, subclases y especies divulgadas en el presente documento. Según se usa en este documento, a menos que se indique de otra manera, se aplicarán las siguientes definiciones. Para los objetos de esta invención, los elementos químicos se identifican según la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^o Ed. Además, se describen principios generales de química orgánica en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^o Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

Según se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los que se ilustraron anteriormente en general, o como los ejemplificados por las clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o insustituido". En general, el término "sustituido", precedido o no por el término "opcionalmente", se refiere al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique de otra manera, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o puede ser diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes contempladas por esta invención son de preferencia las que dan como resultado la formación de compuestos estables, químicamente factibles. El término "estable", según se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y de preferencia su recuperación, purificación y su uso para uno o más de los objetos divulgados en el presente documento. En algunas formas de realización, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno que no se altera de manera sustancial cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

El término "alifático" o "grupo alifático", según se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo, sustituido o insustituido, de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o un hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique de otra manera, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En aún otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C_3-C_8 o a un hidrocarburo C_8-C_{12} bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula en la que cualquier anillo individual de dicho sistema de anillos bicíclico tiene 3-7 miembros. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alqueno, alquino, sustituidos o insustituidos, lineales o ramificados, y sus híbridos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquino)alquilo.

El término "heteroalifático", según se usa en el presente documento, significa grupos alifáticos en los que uno o dos átomos de carbono están reemplazados independientemente por uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio. Los grupos heteroalifáticos pueden ser grupos sustituidos o insustituidos, lineales o ramificados, cíclicos o acíclicos, e incluyen grupos "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifáticos" o "heterocíclicos".

El término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" según se usa en el presente documento significa sistemas de anillos no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos en los que uno o más miembros de anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente. En algunas formas de realización, el grupo "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" tiene de tres a catorce miembros de anillo en los que uno o más miembros de anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo.

ES 2 327 945 T3

El término “heteroátomo” significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluidos, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término “insaturado”, según se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término “alcoxi” o “tioalquilo”, según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, unido a la cadena de carbonos principal a través de un átomo de oxígeno (“alcoxi”) o azufre (“tioalquilo”).

Los términos “haloalquilo”, “haloalqueno” y “haloalcoxi” significan alquilo, alqueno o alcoxi, según el caso pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno. El término “halogeno” significa F, Cl, Br o I.

El término “arilo” usado solo o como parte de un resto mayor, como en “araquilo”, “aralcoxi” o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático y en los que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término “arilo” puede usarse indistintamente con el término “anillo arilo”. El término “arilo” se refiere también a sistemas de anillos heteroarilo como se define a continuación en el presente documento.

El término “heteroarilo”, usado solo o como parte de un resto mayor como en “heteroalquilo” o “heteroarilalcoxi”, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, y en los que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término “heteroarilo” puede usarse indistintamente con el término “anillo heteroarilo” o el término “heteroaromático”.

Un grupo arilo (incluidos aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluidos heteroalquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes y por consiguiente puede estar “opcionalmente sustituido”. A menos que esté definido de otra manera anteriormente y en el presente documento, los sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se seleccionan generalmente de halógeno; -R^o; -OR^o; -SR^o; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -(CH₂)₁₋₂(Ph), opcionalmente sustituido con R^o; -CH=CH(Ph), opcionalmente sustituido con R^o; -NO₂; -CN; -N(R^o)₂; -NR^oC(O)R^o; -NR^oC(S)R^o; -NR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oC(S)N(R^o)₂; -NR^oCO₂R^o; -NR^oNR^oC(O)R^o; -NR^oNR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oNR^oCO₂R^o; -C(O)C(O)R^o; -C(O)CH₂C(O)R^o; -CO₂R^o; -C(O)R^o; -C(S)R^o; -C(O)N(R^o)₂; -C(S)N(R^o)₂; -OC(O)N(R^o)₂; -OC(O)R^o; -C(O)N(OR^o) R^o; -C(NOR^o) R^o; -S(O)₂R^o; -S(O)₃R^o; -SO₂N(R^o)₂; -S(O)R^o; -NR^oSO₂N(R^o)₂; -NR^oSO₂R^o; -N(OR^o)R^o; -C(=NH)-N(R^o)₂; -P(O)₂R^o; -PO(R^o)₂; -OPO(R^o)₂; -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R^o; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -(CH₂)₁₋₂(Ph), opcionalmente sustituido con R^o; o -CH=CH(Ph), opcionalmente sustituido con R^o; en los que cada aparición de R^o se selecciona de hidrógeno, C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido, un anillo heteroarilo o heterocíclico insustituido de 5-6 miembros, fenilo, -O(Ph), o -CH₂(Ph), o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R^o, en el mismo sustituyente o en sustituyentes diferentes, tomados junto con el(los) átomo(s) a los que está unido en grupo R^o, forman un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido, de 3-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R^o se seleccionan de NH₂, NH(C₁₋₄ alifático), N(C₁₋₄ alifático)₂, halógeno, C₁₋₄ alifático, OH, O(C₁₋₄ alifático), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alifático), O(halo C₁₋₄ alifático), o halo C₁₋₄ alifático, en los que cada uno de los anteriores grupos C₁₋₄ alifático de R^o está insustituido.

Un grupo alifático o heteroalifático, o un grupo heterocíclico no aromático pueden contener uno o más sustituyentes y por consiguiente puede estar “opcionalmente sustituido”. A menos que esté definido de otra manera anteriormente y en el presente documento, los sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico no aromático, se seleccionan de los presentados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y además incluyen los siguientes: =O, =S, =NNHR^{*}, =NN(R^{*})₂, =NNHC(O)R^{*}, =NNHCO₂(alquilo), =NNHSO₂(alquilo), o =NR^{*}, donde cada R^{*} se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido.

A menos que esté definido de otra manera anteriormente y en el presente documento, los sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan generalmente de -R⁺, -N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -CO₂R⁺, -C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -SO₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -C(=S)N(R⁺)₂, -C(=NH)-N(R⁺)₂, o -NR⁺SO₂R⁺; en los que R⁺ es hidrógeno, un C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, -O(Ph) opcionalmente sustituido, -CH₂(Ph) opcionalmente sustituido, -(CH₂)₁₋₂(Ph) opcionalmente sustituido; CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido; o un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros insustituido que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R⁺, en el mismo sustituyente o en diferentes sustituyentes, tomados junto con el(los) átomos a los que está unido cada grupo R⁺, forma un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido, de 3-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

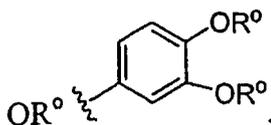
ES 2 327 945 T3

Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático o el anillo fenilo de R^+ se seleccionan de $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alifático), $-N(C_{1-4}$ alifático) $_2$, halógeno, C_{1-4} alifático, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ alifático), $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ alifático), $-O$ (halo C_{1-4} alifático), o halo(C_{1-4} alifático), en los que cada uno de los anteriores grupos C_{1-4} alifático de R^+ está insustituído.

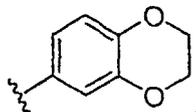
El término “cadena de alquilideno” se refiere a una cadena de carbonos lineal o ramificada que puede estar totalmente saturada o puede tener una o más unidades de insaturación y que tiene dos puntos de unión al resto de la molécula.

Según se detalló anteriormente, en algunas formas de realización, dos apariciones independientes de R^o (o R^+ , R , R' o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento), se toman junto con el(los) átomo(s) a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido, de 3-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los anillos ejemplares que se forman cuando dos apariciones independientes de R^o (o R^+ , R , R' o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento), se toman junto con el(los) átomo(s) a los que está unida cada variable incluyen, pero no se limitan a los siguientes: a) dos apariciones independientes de R^o (o R^+ , R , R' o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) que están unidas al mismo átomo y se toman junto con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo, $N(R^o)_2$, donde ambas apariciones de R^o se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, o morfolin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R^o (o R^+ , R , R' o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) que están unidas a átomos diferentes y que se toman junto con ambos átomos para formar un anillo, por ejemplo donde un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de



estas dos apariciones de R^o se toman junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos para formar un anillo condensado de 6 miembros que contiene oxígeno:



Podrá apreciarse que pueden formarse una diversidad de otros anillos cuando dos apariciones independientes de R^o (o R^+ , R , R' o cualquier otra variable definida de manera similar en el presente documento) se toman junto con el(los) átomo(s) a los que está unida cada variable y que los ejemplos detallados anteriormente no tienen la intención de ser limitantes.

A menos que se establezca de otra manera, las estructuras representadas en el presente documento tienen también la intención de incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S de cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por consiguiente, los isómeros estereoquímicos únicos así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del ámbito de la invención. A menos que se establezca de otra manera, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del ámbito de la invención. Además, a menos que se establezca de otra manera, las estructuras representadas en el presente documento tienen también la intención de incluir los compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C - o ^{14}C están dentro del ámbito de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

3. Descripción de compuestos ejemplares

En una forma de realización, R es hidrógeno. O , R es C_1 - C_6 alifático. Los grupos R ejemplares incluyen alquilo C_1 - C_6 , por ejemplo, metilo, etilo, propilo o butilo.

En una forma de realización, R' es hidrógeno.

En una forma de realización, R' es un grupo C_1 - C_8 alifático, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de, CN , CF_3 , CHF_2 ; OCF_3 , o $OCHF_2$, en la que hasta dos unidades metileno de dicho C_1 - C_8 alifático

ES 2 327 945 T3

están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONH(alquilo C₁-C₄)-, -CO₂-, -OCO-, -N(alquilo C₁-C₄)CO₂-, -O-, -N(alquilo C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, -OCON(alquilo C₁-C₄)-, -N(alquilo C₁-C₄)CO-, -S-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -SO₂N(alquilo C₁-C₄)-, N(alquilo C₁-C₄)SO₂-, o -N(alquilo C₁-C₄)SO₂N(alquilo C₁-C₄)-.

5 En una forma de realización, R' es un anillo monocíclico de 3-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en la que R' está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halo, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, o alquilo C₁-C₆, en la que hasta dos unidades metileno de dicho alquilo C₁-C₆ están reemplazadas opcionalmente con -CO-, -CONH(alquilo C₁-C₄)-, -CO₂-, -OCO-, -N(alquilo C₁-C₄)CO₂-, -O-, -N(alquilo C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, -OCON(alquilo C₁-C₄)-, -N(alquilo C₁-C₄)CO-, -S-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -SO₂N(alquilo C₁-C₄)-, N(alquilo C₁-C₄)SO₂-, o -N(alquilo C₁-C₄)SO₂N(alquilo C₁-C₄)-.

15 En una forma de realización, R' es un sistema de anillos bicíclico de 8-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; en la que R' está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halo, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, o alquilo C₁-C₆, en la que hasta dos unidades metileno de dicho alquilo C₁-C₆ están reemplazadas opcionalmente con -CO-, -CONH(alquilo C₁-C₄)-, -CO₂-, -OCO-, -N(alquilo C₁-C₄)CO₂-, -O-, -N(alquilo C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, -OCON(alquilo C₁-C₄)-, -N(alquilo C₁-C₄)CO-, -S-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -SO₂N(alquilo C₁-C₄)-, N(alquilo C₁-C₄)SO₂-, o -N(alquilo C₁-C₄)SO₂N(alquilo C₁-C₄)-.

20 En una forma de realización, dos apariciones de R' se toman junto con el(los) átomo(s) a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido, de 3-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en la que R' está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halo, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, o alquilo C₁-C₆, en la que hasta dos unidades metileno de dicho alquilo C₁-C₆ están opcionalmente reemplazadas con -CO-, -CONH(alquilo C₁-C₄)-, -CO₂-, -OCO-, -N(alquilo C₁-C₄)CO₂-, -O-, -N(alquilo C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, -OCON(alquilo C₁-C₄)-, -N(alquilo C₁-C₄)CO-, -S-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -SO₂N(alquilo C₁-C₄)-, N(alquilo C₁-C₄)SO₂-, o -N(alquilo C₁-C₄)SO₂N(alquilo C₁-C₄)-.

30 En otra forma de realización, W es OH.

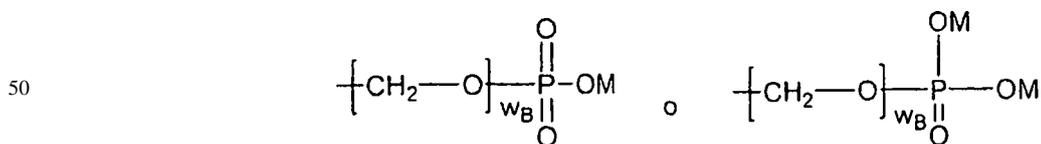
En aún otra forma de realización, R^{XY} es:



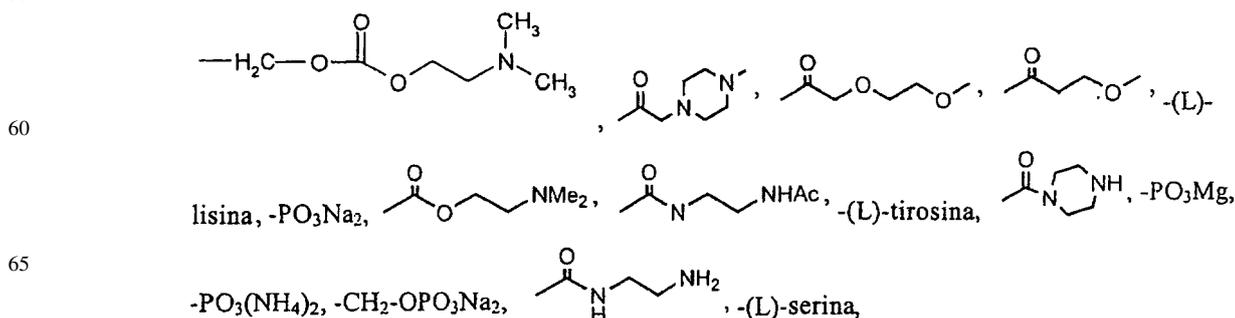
En cierta forma de realización, Y es P y X es O.

En otra forma de realización, cada Z es -O-.

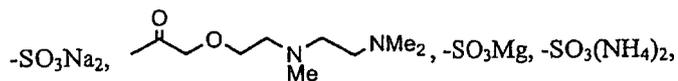
45 En aún otra forma de realización, R^{XY} se selecciona de:



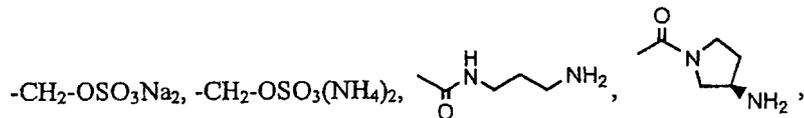
En aún otra forma de realización, R^{XY} se selecciona de:



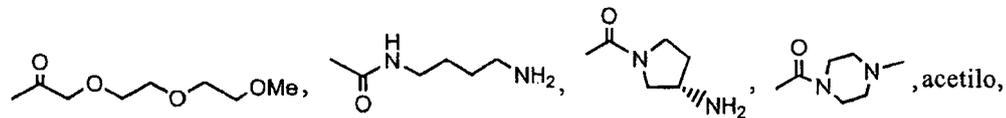
ES 2 327 945 T3



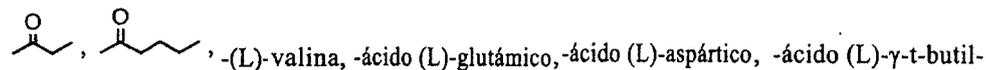
5



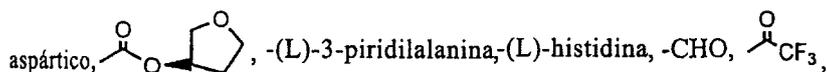
10



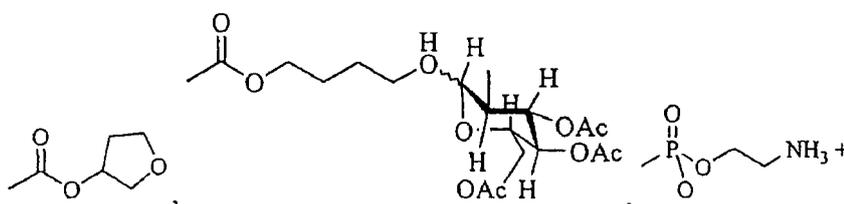
15



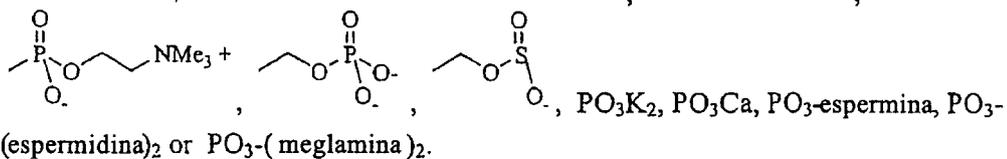
20



25



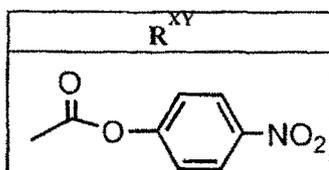
30



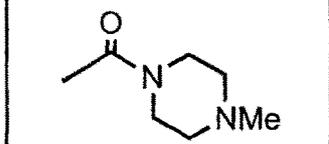
35

En aún otra forma de realización, R^{XY} se selecciona de:

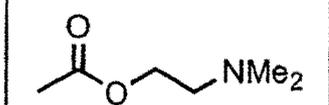
40



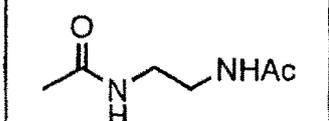
45



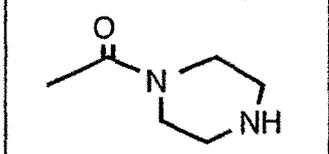
50



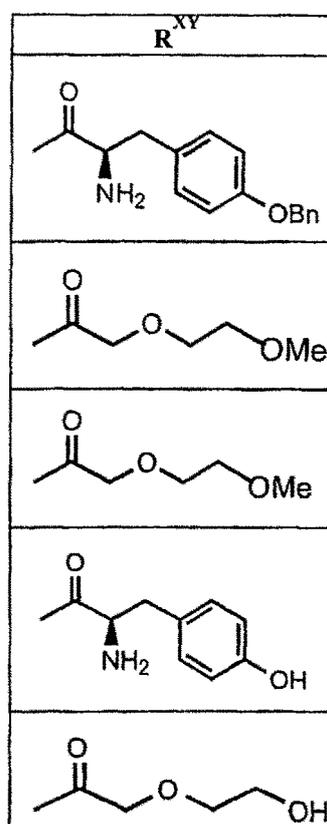
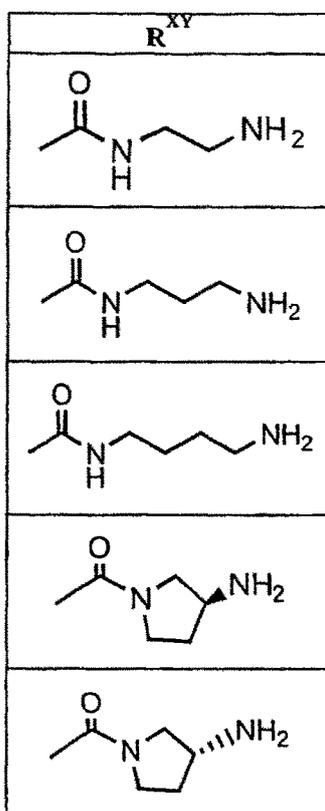
55

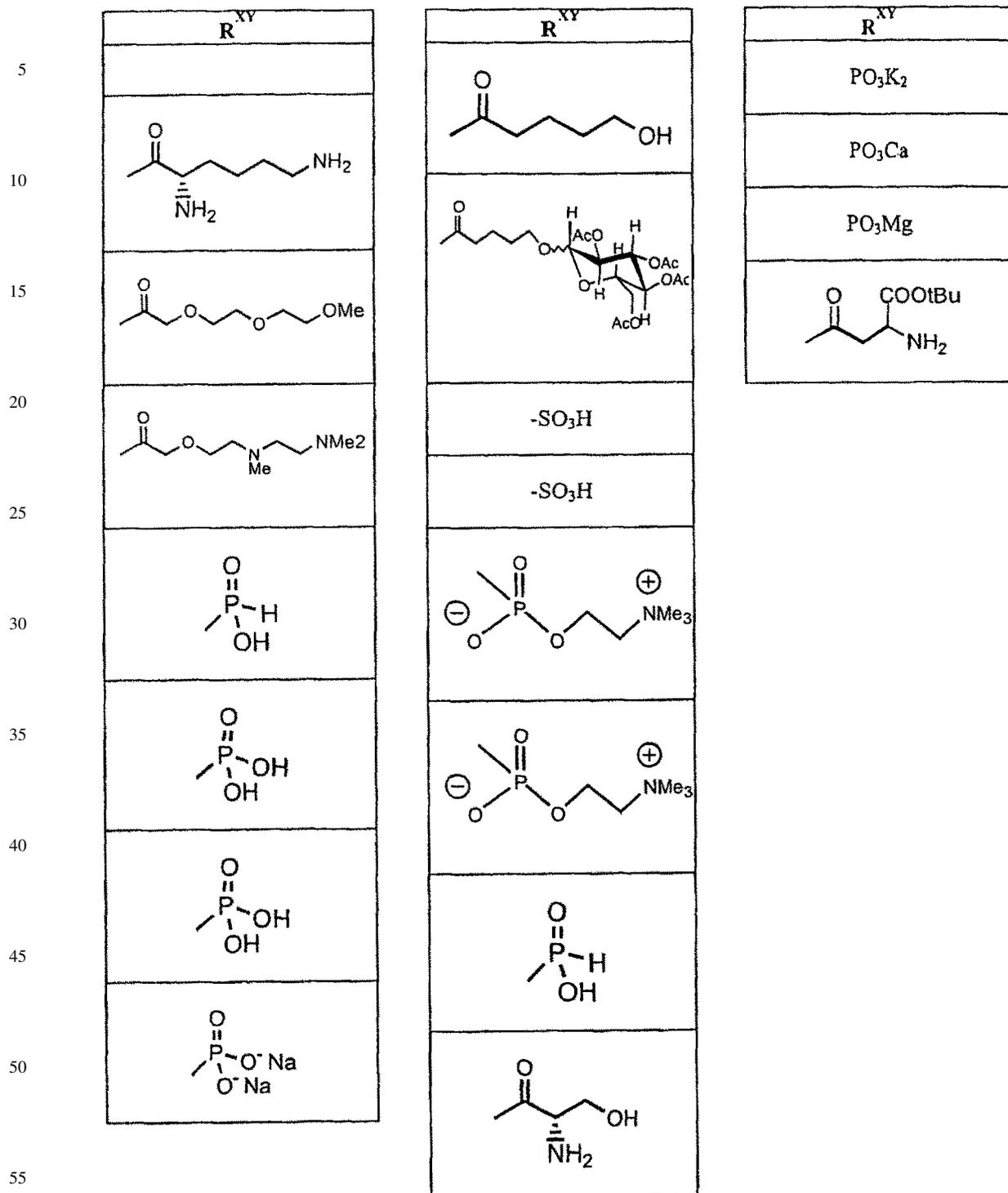


60



65





60 En una forma de realización, x es 0-2. O, x es 1 ó 2. O, x es 1.

En una forma de realización, R^3 está presente en la posición 6- ó 7- del anillo quinazolina.

65 En otra forma de realización, R^3 se selecciona de halo, CN, NO_2 , $-N(R')$, $-CH_2N(R')$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')$, $-OCON(R')$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_1-C_6 alifático, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, arilalquilo C_1-C_6 , heteroarilalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 cicloalifático, o alquilo C_1-C_6 heterocicloalifático.

ES 2 327 945 T3

En una forma de realización, R³ es independientemente Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -CONH(ciclopropilo), -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de -piperidinilo, piperizinilo, morfolino, fenilo, feniloxi, bencilo, o benciloxi.

5

En otra forma de realización, cada grupo R³ es independientemente halógeno, CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, OR', N(R')₂, CON(R')₂, o NRCOR'.

En una forma de realización, x es 1 ó 2, y cada grupo R³ es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN.

10

En aún otra forma de realización, x es 1 y R³ está en la posición 6 del anillo quinazolina y se selecciona de -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN.

15

En aún otra forma de realización, x es 1 y R³ está en la posición 6 del anillo quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, o -OCH₂CH₃.

20

En una forma de realización, R³ está en la posición 6 del anillo quinazolina y es -CON(R')₂, o NRCOR'.

En otra forma de realización, x es 1 y R³ está en la posición 7 del anillo quinazolina y se selecciona de -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN.

En aún otra forma de realización, x es 1 y R³ está en la posición 7 del anillo quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, o -OCH₂CH₃. O, x es 1 y R³ está en la posición 7 del anillo quinazolina y es -CON(R')₂, o NRCOR'.

25

En una forma de realización, y es 0-4 y R⁵ es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂, -OPO(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁-C₆ alifático, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático, o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático.

30

En otra forma de realización, R⁵ es independientemente Cl, Br, F, CF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, -OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 4-CH₃-piperazin-1-ilo, OCOCH(CH₃)₂, OCO(cicloalifático), -COCH₃, fenoxi opcionalmente sustituido, o benciloxi opcionalmente sustituido.

35

En ciertas formas de realización, cada uno de z₁, z₂, z₃ o z₄ es independientemente 0-2. En otras formas de realización, cada uno de z₁, z₂, z₃ o z₄ es 0 y el anillo está insustituido. Los grupos R⁴ de preferencia, cuando están presentes, son cada uno independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁-C₆ alifático, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático, o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático. Otros grupos R⁴ ejemplares son Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, CN, -COOH, N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂(CH₂)₃CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₂CH₃, -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCOOCH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -COO(CH₂)₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de piperidinilo, piperizinilo, morfolino, alcoxi C₁₋₄, fenilo, feniloxi, bencilo, benciloxi, -CH₂ ciclohexilo, piridilo, -CH₂ piridilo, o -CH₂ tiazolilo.

50

En ciertas formas de realización, x es 0-2. En otras formas de realización, x es 1 ó 2. En aún otras formas de realización x es 1 y R³ está sustituido en la posición 6 ó 7 del anillo quinazolina. Cuando el anillo quinazolina está sustituido (x es 1-4), los grupos R³ son halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁-C₆ alifático, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático, o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático. En aún otras formas de realización, cada aparición de R³ es independientemente Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -CONH(ciclopropilo), -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de -piperidinilo, piperizinilo, morfolino, fenilo, feniloxi, bencilo, o benciloxi. En aún otras formas de realización, x es 1 ó 2 y cada grupo R³ es independientemente halógeno, CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, OR', N(R')₂, CON(R')₂, o NRCOR'. En aún otras formas de realización, x es 1 ó 2, y cada grupo R³ es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN. En aún otras formas de realización, x es 1 y R³ está en la posición 6 del anillo quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN. En aún otras formas de realización, x es 1 y R³ está en la posición 7 del anillo quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN. En otras formas de realización, x es 1 y R³ está en la posición 6 del anillo quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, o -OCH₂CH₃. En aún

65

ES 2 327 945 T3

otras formas de realización, x es 1 y R³ está en la posición 7 del anillo quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, o -OCH₂CH₃. En otras formas de realización, x es 1 y R³ está en la posición 6 del anillo quinazolina y es -CON(R')₂, o NRCOR'. En aún otras formas de realización, x es 1 y R³ está en la posición 7 del anillo quinazolina y es -CON(R')₂, o NRCOR'.

5

En algunas formas de realización, y es 0-4 y el grupo R⁵, cuando está presente, es independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂, -OPO(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁-C₆ alifático, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático, o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático.

10

En aún otras formas de realización, y es 0-4 y cada aparición de R⁵ es independientemente Cl, Br, F, CF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, -OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 4-CH₃-piperazin-1-ilo, OCOCH(CH₃)₂, OCO(ciclopentilo), -COCH₃, fenoxi opcionalmente sustituido, o benciloxi opcionalmente sustituido.

15

En aún otra forma de realización, cada uno de z₁, z₂, z₃ o z₄ es 0-4, y los grupos R⁴, cuando están presentes, son cada uno independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁-C₆ alifático, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático, o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático.

20

En aún otras formas de realización, cada uno de z₁, z₂, z₃ o z₄ es 0-4 y los grupos R⁴ son cada uno independientemente Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, CN, -COOH, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂(CH₂)₃CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₂CH₃, -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCOOCH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -COO(CH₂)₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de -piperidinilo, piperizinilo, morfolino, alcoxi C₁-C₄, fenilo, feniloxi, bencilo, benciloxi, -CH₂ ciclohexilo, piridilo, -CH₂ piridilo, o -CH₂ tiazolilo.

25

30

Para los compuestos descritos directamente anteriormente, en algunas formas de realización, x es 0-4, y los grupos R³, cuando están presentes, son cada uno independientemente halógeno, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁-C₆ alifático, arilo, heteroarilo, cicloalifático, heterocicloalifático, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalifático, o alquilo C₁-C₆ heterocicloalifático.

35

En aún otras formas de realización, x es 1 ó 2, y cada aparición de R³ es independientemente Cl, Br, F, CF₃, -OCF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -CONH(ciclopropilo), -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de -piperidinilo, piperizinilo, morfolino, fenilo, feniloxi, bencilo, o benciloxi.

40

En aún otras formas de realización, x es 1 ó 2 y cada grupo R³ es independientemente halógeno, CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, OR', N(R')₂, CON(R')₂, o NRCOR'.

45

En aún otras formas de realización, x es 1 ó 2, y cada grupo R³ es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN.

50

En aún otras formas de realización, x es 1 y R³ está en la posición 6 del anillo quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN.

55

En aún otras formas de realización, x es 1 y R³ está en la posición 7 del anillo quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN.

55

En aún otras formas de realización, x es 1 y R³ está en la posición 6 del anillo quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, o -OCH₂CH₃.

60

En aún otras formas de realización, x es 1 y R³ está en la posición 7 del anillo quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, o -OCH₂CH₃.

60

En aún otras formas de realización, x es 1 y R³ está en la posición 6 del anillo quinazolina y es -CON(R')₂, o NRCOR'.

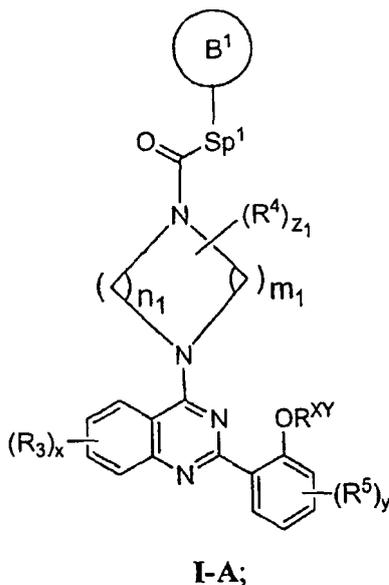
65

En aún otras formas de realización, x es 1 y R³ está en la posición 7 del anillo quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, o -OCH₂CH₃.

ES 2 327 945 T3

En aún otras formas de realización para los compuestos descritos directamente anteriormente, x es 1 y R³ está en la posición 6 del anillo quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN. En aún otras formas de realización, x es 1 y R³ está en la posición 7 del anillo quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN. En aún otras formas de realización, x es 1 y R³ está en la posición 6 del anillo quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, o -OCH₂CH₃. En aún otras formas de realización, x es 1 y R³ está en la posición 7 del anillo quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, o -OCH₂CH₃. En aún otras formas de realización, x es 1 y R³ está en la posición 6 del anillo quinazolina y es -CON(R')₂, o NRCOR'. En aún otras formas de realización, x es 1 y R³ está en la posición 7 del anillo quinazolina y es -CON(R')₂, o NRCOR'.

En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I-A:



en la que x, y, n₁, m₁, z₁, R^{XY}, R⁴, R⁵, Sp¹, y el anillo B¹ son como se definieron anteriormente.

En una forma de realización, Sp¹ se selecciona de -O-, -S-, o -NR'-. O, Sp¹ es -O-. O, Sp¹ es -O-CH₂-. En otra forma de realización, Sp¹ es -NR'-. O, Sp¹ es -NH-. O, Sp¹ es -NH-CH₂-.

En una forma de realización, cada uno de m₁ y n₁ es 1. En otra forma de realización, cada uno de m₁ y n₁ es 2.

En una forma de realización, el anillo B¹ es un anillo monocíclico heterocíclico, de 4-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, en la que el anillo B¹ está opcionalmente sustituido con w apariciones independientes de -R¹¹, en la que w₁ es 0-4.

En otra forma de realización, el anillo B¹ es a 4-8 es un anillo monocíclico heterocíclico, de 4-8 miembros, saturado, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, en la que el anillo B¹ está opcionalmente sustituido con w apariciones independientes de -R¹¹, en la que w₁ es 0-4.

En aún otra forma de realización, el anillo B¹ es un anillo monocíclico heterocíclico, de 5-6 miembros, saturado, que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, en la que el anillo B¹ está opcionalmente sustituido con w apariciones independientes de -R¹¹, en la que w₁ es 0-4.

En una forma de realización, w₁ es 0.

En otra forma de realización, el anillo B¹ es tetrahidrofuranilo.

En aún otra forma de realización, Sp¹ es un enlace, O, o -O-CH₂-; R es hidrógeno; y n₁ y m₁ son ambos simultáneamente 1 ó 2.

En una forma de realización, R es hidrógeno. O, R es alquilo C₁-C₆. El R de preferencia incluye metilo, etilo, propilo o butilo.

En otra forma de realización, z₁ es 0.

ES 2 327 945 T3

Según otra forma de realización, el anillo B¹ es tetrahidrofuranilo, tetrahydro-[2H]-piranilo, piridilo, o fenilo.

Según aún otra forma de realización, Sp¹ es un enlace, -O-, -O-CH₂-, o NH-CH₂.

5 En una forma de realización:

n₁ y m₁ es cada uno 2;

R^{xy} es hidrógeno;

10 y es 0 ó 1 y R⁵ es fluoro;

x es 1 y R³ es Me en la posición 7 o flúor en la posición 6;

15 z₁ es 0;

Sp¹ es -O-CH₂-;

w₁ es 0; y

20 el anillo B¹ es tetrahidrofuran-3-ilo, fenilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, o tetrahydro[2H]-piran-4-ilo.

Según otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I-B:

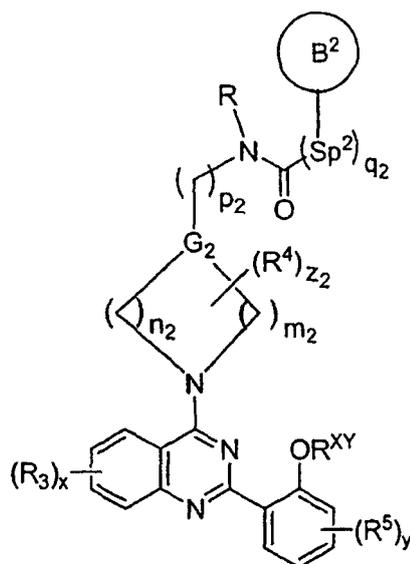
25

30

35

40

45



I-B;

50 en la que x, y, n₂, m₂, z₂, q₂, R, Sp₂, el anillo B², R^{xy}, R³, R⁴, y R⁵ son como se definieron anteriormente.

En una forma de realización, G₂ es N. O, G₂ es CH.

55 En una forma de realización, p₂ es 0. O, p₂ es 1. O, p₂ es 2.

En otra forma de realización, q₂ es 0. O, q₂ es 1.

En una forma de realización, p₂ es 1, y q₂ es 1.

60

En otra forma de realización, G₂ es CH, p₂ es 0, y q₂ es 1.

En una forma de realización, m₂ y n₂ es cada uno 1. O, m₂ y n₂ es cada uno 2. O, n₂ es 1 y m₂ es 2. O, n₂ es 1, y m₂ es 3.

65

En otra forma de realización, Sp₂ se selecciona de -O-, -S-, o -NR'-. En una forma de realización, Sp₂ es -O-. O, Sp₂ es -NR'-. O, Sp₂ es -NH-.

ES 2 327 945 T3

En una forma de realización, el anillo B² es un anillo monocíclico heterocíclico, de 4-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, en la que el anillo B está opcionalmente sustituido con w apariciones independientes de -R¹², en la que w₂ es 0-4.

5 En otra forma de realización, el anillo B² es un anillo monocíclico heterocíclico, de 4-8 miembros, saturado, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, en la que el anillo B² está opcionalmente sustituido con w apariciones independientes de -R¹², en la que w₂ es 0-4.

10 En aún otra forma de realización, el anillo B² es un anillo monocíclico heterocíclico, de 5-6 miembros, saturado, que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, en la que el anillo B² está opcionalmente sustituido con w apariciones independientes de -R¹², en la que w₂ es 0-4.

En una forma de realización, w₂ es 0.

15 Según aún otra forma de realización, Sp₂ es un enlace, -O-, o -O-CH₂-.

En otra forma de realización, el anillo B² es tetrahydrofuranilo, tetrahydro[2H]piranilo, o piridilo.

En aún otra forma de realización,

20 i) Sp₂ es un enlace, O, o -O-CH₂-;

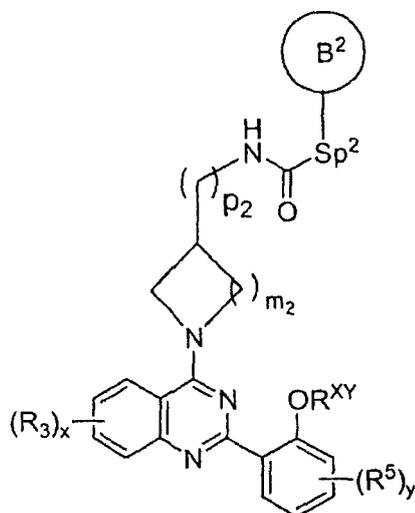
ii) p₂ es 1;

iii) R es hidrógeno; y

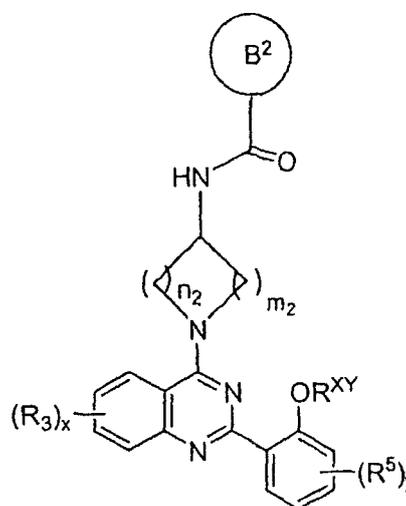
25 iv) n₂ es 1 y m₂ es 2 ó 3.

30 En una forma de realización, R es hidrógeno. O, R es alquilo C₁-C₆. Los R de preferencia incluyen metilo, etilo, propilo o butilo.

En una forma de realización, los compuestos de fórmula I-B tienen la fórmula I-B-i o la fórmula I-B-ii:



I-B-i



I-B-ii.

55 En una forma de realización de la fórmula I-B-i:

i) p₂ es 1;

60 ii) m₂ es 3;

iii) Sp₂ es -O-;

iv) y es 0 ó 1, y R⁵ es flúor;

65 v) x es 1 y R³ es 7-Me; y

vi) el anillo B² es tetrahydrofuranilo.

ES 2 327 945 T3

En otra forma de realización de la fórmula I-B-i:

- i) p_2 es 0 ó 1;
- ii) m_2 es 1 ó 2, de preferencia 2;
- iii) Sp_2 es -O- ó -O-CH₂-;
- iv) y es 0;
- v) x es 1 y R^3 es 7-Me; y
- vi) el anillo B² es tetrahydrofuranilo, tetrahydro[2H]piranilo, piridilo, o fenilo.

En una forma de realización de la fórmula I-B-ii:

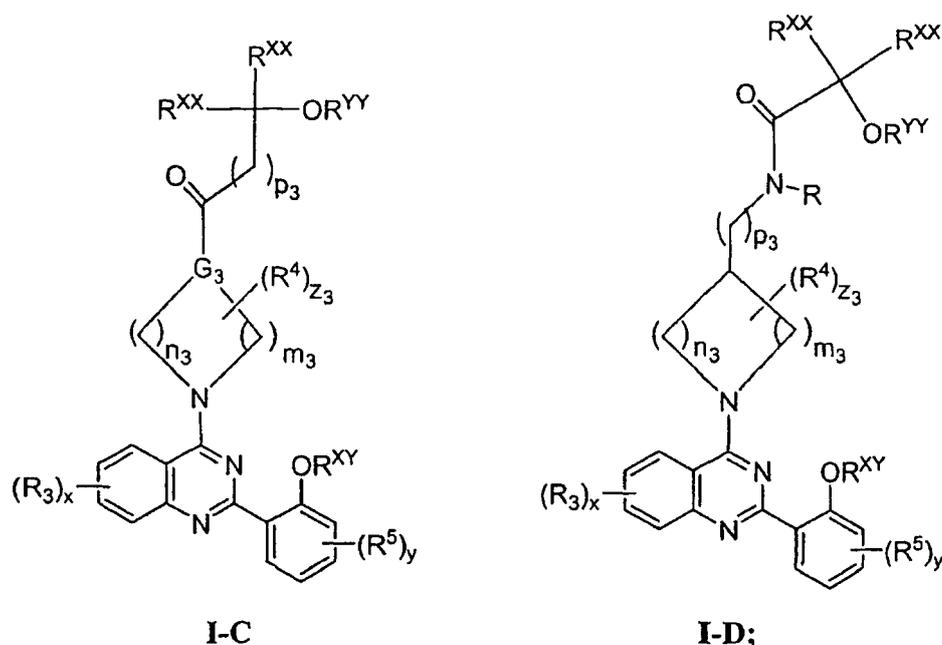
- (i) n_2 es 1, m_2 es 1 ó 2, de preferencia 2;
- (ii) y es 0 ó 1, y R^5 es flúor;
- (iii) x es 1 y R^3 es 7-Me o 6-F; y
- (iv) el anillo B² es ciclopropilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, o piridilo.

En una forma de realización de la fórmula I-B-ii:

- (i) n_2 y m_2 son ambos 2;
- (ii) y es 0;
- (iii) x es 1 y R^3 es alquilo C₁-C₄ en la posición 7; y
- (iv) el anillo B² es un tetrahydrofuranilo opcionalmente sustituido.

En una forma de realización de la fórmula I-B-i o de la fórmula I-B-ii, R^{XY} es hidrógeno.

Según una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I-C o de fórmula I-D:



en las que x , y , n_3 , m_3 , z_3 , p_3 , R^{XX} , R^{YY} , R^{XY} , R^3 , R^4 , y R^5 son como se definieron anteriormente.

En una forma de realización de la presente invención, un R^{XX} es hidrógeno y el otro R^{XX} no es hidrógeno.

ES 2 327 945 T3

En otra forma de realización de la presente invención, ninguno de los R^{XX} es hidrógeno.

En otra forma de realización, un R^{XX} es hidrógeno y el otro R^{XX} es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo. O, ambos R^{XX} son simultáneamente alquilo C₁-C₆. Los alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, isopropilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, o *t*-butilo.

En una forma de realización de la presente invención, p₃ es 0. O, p₃ es 1. O, p₃ es 2.

En una forma de realización de la presente invención, m₃ y n₃ son cada uno 1. O, m₃ y n₃ son cada uno 2. O, m₃ y n₃ son cada uno 3.

En una forma de realización de la presente invención, R^{XX} es un grupo C₁₋₆ alifático, en la que R^{XX} está opcionalmente sustituido con w apariciones independientes de -R¹³, en la que w₃ es 0-3. O, R^{XX} es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con w₃ apariciones independientes de -R¹³, en la que w₃ es 0-3.

En una forma de realización de la presente invención, R^{XX} es un grupo alquilo C₁-C₆.

En otra forma de realización de la presente invención, R^{XX} es un anillo monocíclico, de 3-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillos bicíclico de 8-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en la que R^{XX} está opcionalmente sustituido con w₃ apariciones independientes de -R¹³, en la que w₃ es 0-3.

En otra forma de realización, R^{XX} es un anillo monocíclico, de 3-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en la que R^{XX} está opcionalmente sustituido con w apariciones independientes de -R¹³, en la que w₃ es 0-3.

En otra forma de realización, R^{XX} es un sistema de anillos bicíclico, de 8-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en la que R^{XX} está opcionalmente sustituido con w₃ apariciones independientes de -R¹³, en la que w₃ es 0-3.

En otra forma de realización, R^{YY} es hidrógeno, -COR', -CO₂R', -CON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -P(O)(OR')₂, -P(O)₂OR', o -PO(R').

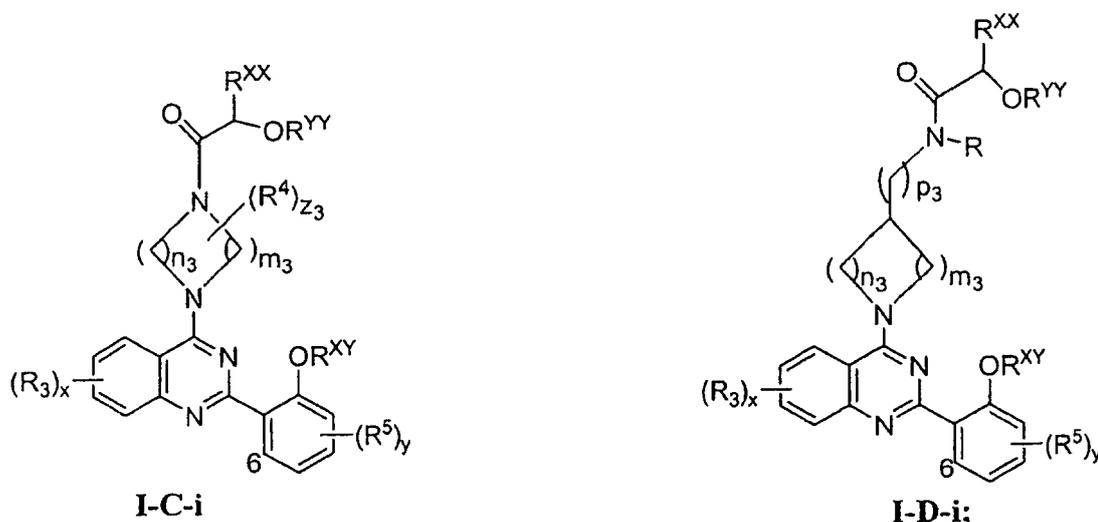
O, R^{YY} es hidrógeno.

En otra forma de realización, R^{YY} es -COR', -CO₂R', -CON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -P(O)(OR')₂, -P(O)₂OR', o -PO(R').

En otra forma de realización, R^{YY} es R^{XY}.

En una forma de realización, R es hidrógeno. O, R es alquilo C₁-C₆. Los R de preferencia incluyen metilo, etilo, propilo o butilo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I-C-i o de la fórmula I-D-i:



en las que x, y, n₃, m₃, z₃, p₃, R^{XX}, R^{YY}, R^{XY}, R³, R⁴ y R⁵ son como se definieron anteriormente.

ES 2 327 945 T3

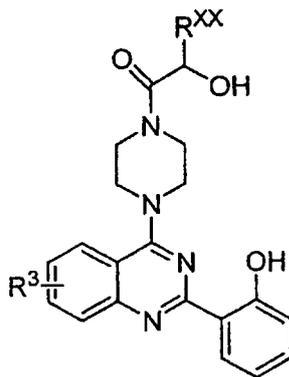
En una forma de realización de I-C-i o I-D-i, R^{XX} es alquilo C_1-C_6 . En otra forma de realización, x es 1, y R^3 es alquilo C_1-C_4 en la posición 7. O, x es 1 y R^3 es F, CN, o CF_3 en la posición 6.

En una forma de realización, R^{XX} es metilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, o *t*-butilo.

En una forma de realización, R^3 es alquilo C_1-C_6 . O, R^3 es metilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, o *t*-butilo.

En una forma de realización de I-C-i o I-D-i, R^{XY} es hidrógeno, e y es 0. O, R^{XY} es hidrógeno, y es 1 y R^5 es 6-F.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I-C-ii:



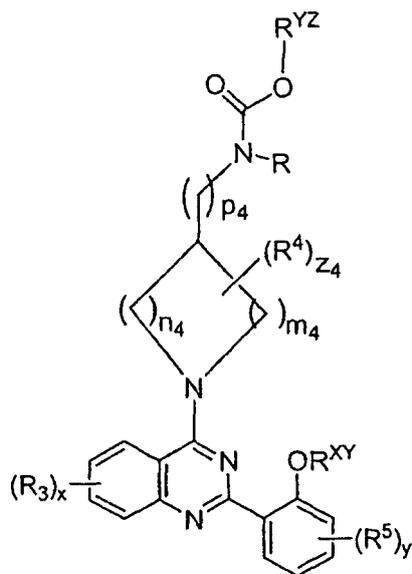
I-C-ii;

en la que R^3 y R^{XX} son como se definieron anteriormente.

En otra forma de realización, R^3 es metilo en la posición 6 ó 7 del anillo quinazolina.

En otra forma de realización de la fórmula I-C-ii, R^{XX} es $CH_2C(O)OH$ o $CH_2C(O)NH_2$.

Según una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I-E:



I-E;

en la que x , y , n_4 , m_4 , z_4 , p_4 , R^{YZ} , R^{XY} , R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente.

ES 2 327 945 T3

En una forma de realización, p_4 es 1. O, p_4 es 2.

En una forma de realización, m_4 y n_4 son cada uno 1. O, m_4 y n_4 son cada uno 2. O, m_4 y n_4 son cada uno 3. En una forma de realización, n_4 es 1 y m_4 es 3. En otra forma de realización, n_4 es 1 y m_4 es 2.

5

En una forma de realización, n_4 es 1, m_4 es 3, z_4 es 0, p_4 es 1, y es 0 ó 1, y x es 1.

En otra forma de realización, n_4 es 1, m_4 es 2, z_4 es 0, p_4 es 1, y es 0 ó 1, y x es 1.

10

En una forma de realización, n_4 es 1, m_4 es 3, z_4 es 0, p_4 es 1, y es 0 ó 1, x es 1, y R y R^{XY} son ambos hidrógeno.

En otra forma de realización, n_4 es 1, m_4 es 2, z_4 es 0, p_4 es 1, y es 0 ó 1, x es 1, y R y R^{XY} son ambos hidrógeno.

15

En una forma de realización, R^{YZ} es alquilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con w_4 apariciones independientes de $-R^{14}$, en la que w_4 es 0-3. En otra forma de realización, R^{YZ} es un grupo alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con w_4 apariciones independientes de $-R^{14}$, en la que w_4 es 0-3. O, R^Y es un grupo alquilo C_1-C_6 .

20

En una forma de realización, R es hidrógeno. O, R es alquilo C_1-C_6 . Los R de preferencia incluyen metilo, etilo, propilo o butilo.

En otra forma de realización:

25

(i) n_4 es 1 y m_4 es 3;

(ii) p_4 es 1;

(iii) z_4 es 0;

30

(iv) R^{YZ} es alquilo C_1-C_6 , en el que hasta dos grupos $-CH_2-$ en el mismo están opcionalmente reemplazados por $-O-$;

(v) y es 0 ó 1, y R^5 es 6-flúor; y

35

(vi) x es 1 y R^3 es alquilo C_1-C_4 .

En otra forma de realización:

40

(i) n_4 es 1 y m_4 es 2;

(ii) p_4 es 1;

(iii) z_4 es 0;

45

(iv) R^{YZ} es alquilo C_1-C_6 , en el que hasta dos grupos $-CH_2-$ en el mismo están opcionalmente reemplazados por $-O-$;

(v) y es 0 ó 1, y R^5 es 6-flúor; y

50

(vi) x es 1 y R^3 es alquilo C_1-C_4 .

En otra forma de realización:

55

(i) n_4 es 1 y m_4 es 3;

(ii) p_4 es 1;

60

(iii) z_4 es 0;

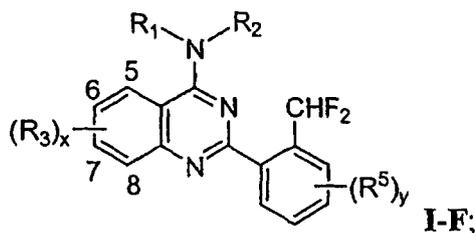
(iv) R^{YZ} es bencilo;

(v) y es 0 ó 1, y R^5 es 6-flúor; y

65

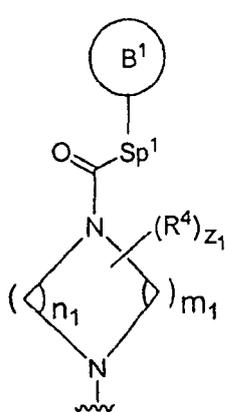
(vi) x es 1 y R^3 es alquilo C_1-C_4 .

En otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula I-F:

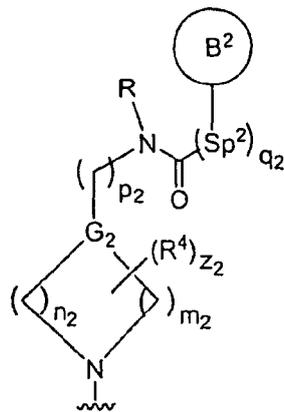


en la que:

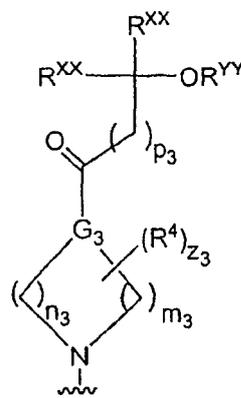
15 R^1 y R^2 , tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo sustituido seleccionado de:



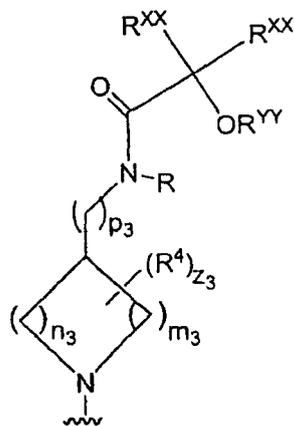
(A)



(B)

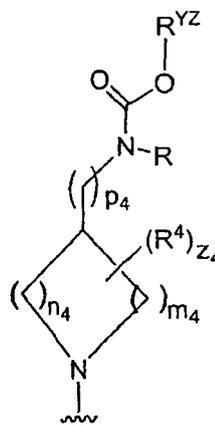


(C)



(D)

o



(E);

55 en la que, en el anillo (A):

cada uno de m_1 y n_1 es independientemente 0-3, con la condición de que m_1+n_1 sea 2-6;

60 z_1 es 0-4;

65 Sp^1 es -O-, -S-, -NR'-, o un conector alquilideno C₁-C₆, en el que hasta dos unidades metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas por -O-, -S-, -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -SO-, -SO₂-, -NR'-, -SO₂NR'-, NR'SO₂-, o -NR'SO₂NR'-, con la condición de que Sp^1 esté unido al grupo carbonilo a través de un átomo diferente de carbono; el anillo B¹ es un anillo monocíclico heterocíclico, de 4-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, en la que el anillo B¹ está opcionalmente sustituido con w_1 apariciones independientes de -R¹¹, en la que w_1 es 0-4;

ES 2 327 945 T3

en la que, en el anillo (B):

G_2 es -N-, o CH;

5 cada uno de m_2 y n_2 es independientemente 0-3, con la condición de que $m_2 + n_2$ sea 2-6;

p_2 es 0-2; con la condición de que cuando G_2 es N, entonces p_2 no es 0;

q_2 es 0 ó 1;

10

Z_2 es 0-4;

Sp_2 es un enlace o un conector de alquilideno C_1-C_6 , en el que hasta dos unidades metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas por -O-, -S-, -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, -CO₂-, -OCO-,
15 -NR'CO₂-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -SO-, -SO₂- -NR'-, -SO₂NR'- NR'SO₂- o
-NR'SO₂NR'-; el anillo B² es un anillo monocíclico heterocíclico, de 4-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado
o aromático, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, en la que el anillo B está opcionalmente sustituido
con w apariciones independientes de R¹², en la que w_2 es 0-4;

20

en la que, en el anillo (C) o el anillo (D):

G_3 es -N-, -CH-NH-, o -CH-CH₂-NH-;

25

cada uno de m_3 y n_3 es independientemente 0-3, con la condición de que m_3+n_3 sea 2-6;

p_3 es 0-2;

z_3 es 0-4;

30

cada R^{XX} es hidrógeno, un grupo C_{1-6} alifático, un anillo monocíclico de 3-8 miembros, saturado, parcialmente
insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxí-
geno o azufre, o un sistema de anillos bicíclico de 8-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente
insaturado, que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; en la que
35 R^{XX} está opcionalmente sustituido con w_3 apariciones independientes de -R¹³, en la que w_3 es 0-3; con la condición de
que ambos R^{XX} no sean simultáneamente hidrógeno;

R^{YY} es hidrógeno, -COR', -CO₂R', -CON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR',
40 -P(O)(OR')₂, -P(O)₂OR', o -PO(R');

40

en la que, en el anillo (E):

cada uno de m_4 y n_4 es independientemente 0-3, con la condición de que $m_4 + n_4$ sea 2-6;

45

p_4 es 1-2;

z_4 es 0-4;

50

R^{YZ} es un grupo C_1-C_6 alifático, opcionalmente sustituido con w_4 apariciones independientes de -R¹⁴, en la que w_4
es 0-3;

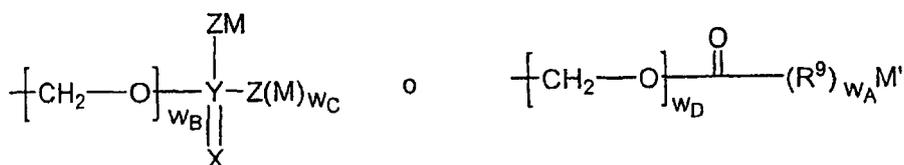
x e y, es cada uno independientemente 0-4;

55

W es OR^{XY};

R^{XY} es hidrógeno o un grupo seleccionado de:

60



65

;

ES 2 327 945 T3

en el que:

cada uno de w_A , w_B , w_C y w_D es independientemente 0 ó 1;

5 cada M se selecciona independientemente de hidrógeno, Li, Na, K, Mg, Ca, Ba, $-N(R^7)_4$, alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , o $-R^6$; en el que de 1 a 4 radicales $-CH_2$ del grupo alquilo o alquenilo, diferentes del $-CH_2$ que está unido a Z, están opcionalmente reemplazados por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), S(O)₂, o N(R⁷); y en el que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alquenilo o R⁶ está opcionalmente reemplazado con un sustituyente seleccionado de oxo, $-OR^7$, $-R^7$, N(R⁷)₂, N(R⁷)₃, R⁷OH, $-CN$, $-CO_2 R^7$, $-C(O)-N(R^7)_2$, S(O)₂-N(R⁷)₂, N(R⁷)-C(O)-R⁷, C(O)R⁷, $-S(O)_n-R^7$, OCF₃, $-S(O)_n-R^6$, N(R⁷)-S(O)₂(R⁷), halo, $-CF_3$, o $-NO_2$;

n es 0-2;

15 M' es H, alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , o $-R^6$; en el que de 1 a 4 radicales $-CH_2$ del grupo alquilo o alquenilo está opcionalmente reemplazado por un grupo de heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), S(O)₂, o N(R⁷); y en el que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alquenilo o R⁶ está opcionalmente reemplazado con un sustituyente seleccionado de oxo, $-OR^7$, $-R^7$, N(R⁷)₂, N(R⁷)₃, $-R^7OH$, $-CN$, $-CO_2 R^7$, $-C(O)-N(R^7)_2$, $-S(O)_2-N(R^7)_2$, $-N(R^7)-C(O)-R^7$, $-C(O)R^7$, $-S(O)_n-R^7$, $-OCF_3$, $-S(O)_n-R^6$, $-N(R^7)-S(O)_2(R^7)$, halo, $-CF_3$, o $-NO_2$;

20 Z es $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^7)_2-$; o,

cuando M está ausente, entonces Z es hidrógeno, =O, o =S;

Y es P o S, en el que cuando Y es S, entonces Z no es S;

25 X es O o S;

30 cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno, o C_1-C_4 alifático, opcionalmente sustituido con hasta dos Q₁; cada Q₁ se selecciona independientemente de un sistema de anillos carbocíclico, de 3-7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado; o un anillo heterocíclico, de 5-7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene uno o más heteroátomos o grupo de heteroátomos seleccionado de O, N, NH, S, SO, o SO₂; en el que Q₁ está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de oxo, $-OH$, $-O(C_1-C_4)$ alifático, $-C_1-C_4$ alifático, $-NH_2$, NH(C₁-C₄ alifático), $-N(C_1-C_4)$ alifático)₂, $-N(C_1-C_4)$ alifático)-C(O)-C₁-C₄ alifático, $-(C_1-C_4)$ alifático)-OH, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4)$ alifático), $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_4)$ alifático), $-C(O)-N(C_1-C_4)$ alifático)₂, halo o $-CF_3$;

35 R⁶ es un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico, de 5-6 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, o un sistema de anillos bicíclico, de 8-10 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado; en el que cualquiera de dichos sistemas de anillos heterocíclicos contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, S, S(O)_n o N(R⁷); y en el que cualquiera de dichos sistemas de anillos contiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de OH, alquilo C_1-C_4 , O-alquilo C_1-C_4 o O-C(O)-alquilo C_1-C_4 ;

R⁹ es C(R⁷)₂, O o N(R⁷);

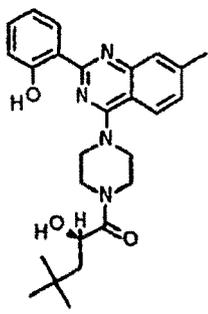
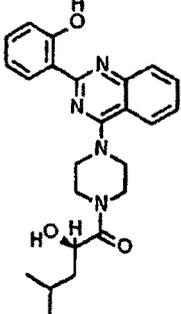
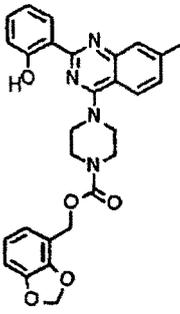
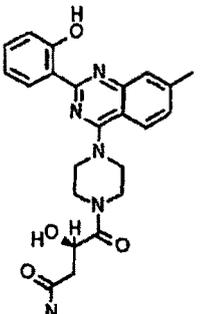
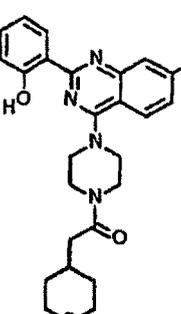
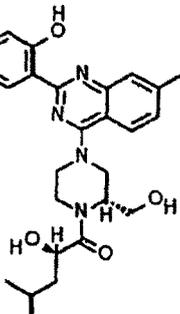
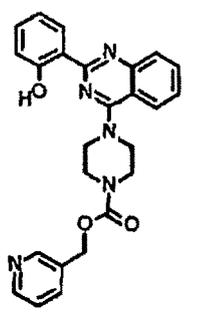
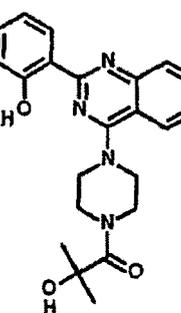
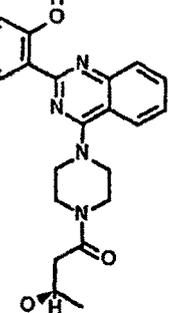
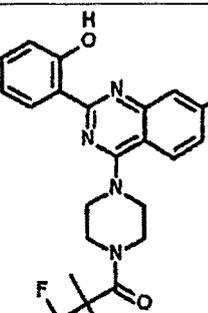
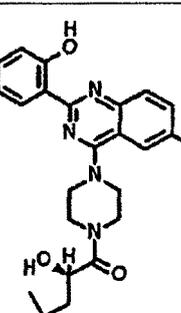
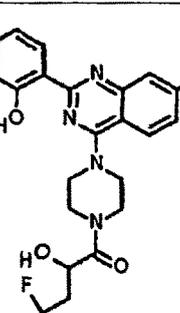
45 cada aparición de R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R³, R⁴ y R⁵ es independientemente Q-R^X; en el que Q es un enlace o es una cadena de alquilideno C_1-C_6 en la que hasta dos unidades metileno no adyacentes de Q están opcionalmente e independientemente reemplazadas por $-NR-$, $-S-$, $-O-$, $-CS-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-CO-$, $-COCO-$, $-CONR-$, $-NRCO-$, $-NRCO_2-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-CONRNR-$, $-NRCONR-$, $-OCONR-$, $-NRNR-$, $-NRSO_2NR-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-PO-$, $-PO_2-$, $-OP(O)(OR)-$, o $-POR-$; y cada aparición de R^X se selecciona independientemente de $-R'$, halógeno, =O, =NR', $-NO_2$, $-CN$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')$, o $-OPO(R')_2$; y

55 cada aparición de R es independientemente hidrógeno o un grupo C_{1-6} alifático que tiene hasta tres sustituyentes; y cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo C_{1-6} alifático, un anillo monocíclico, de 3-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillos bicíclico, de 8-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que R' tiene hasta cuatro sustituyentes; o R y R', dos apariciones de R, o dos apariciones de R', se toman junto con el(los) átomo(s) a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico, opcionalmente sustituido, de 3-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

65 En los compuestos de la fórmula I-F, las formas de realización ejemplares de n_1 , m_1 , n_2 , m_2 , n_3 , m_3 , n_4 , m_4 , x, y, z_1 , z_2 , z_3 , z_4 , q_2 , p_3 , p_4 , R^{XY}, R^{XX}, R^{YY}, R^{YZ}, R³, R⁴, R⁵, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R, Sp¹, Sp₂, anillo B¹, anillo B², etc., son como se definieron anteriormente para los compuestos de la fórmula I-A hasta la fórmula I-E. En una forma de realización, la presente invención proporciona los compuestos que se muestran a continuación en la Tabla 2.

ES 2 327 945 T3

TABLA 2

5	101	102	103
10			
20	104	105	106
25			
35	107	108	109
40			
50	110	111	112
55			
65	113	114	115

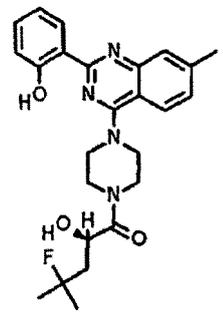
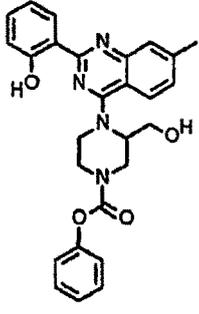
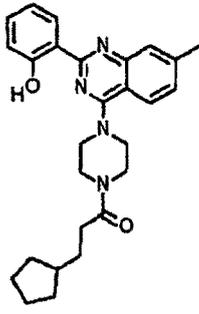
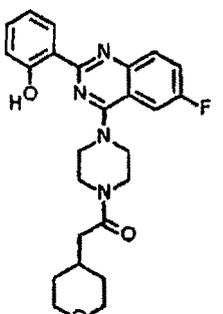
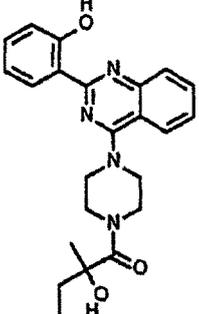
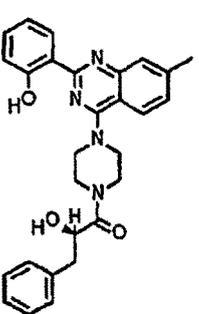
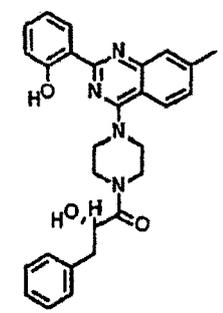
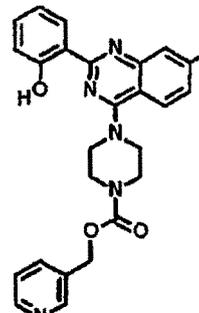
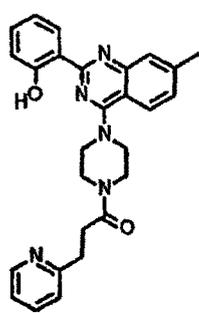
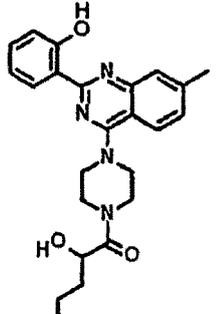
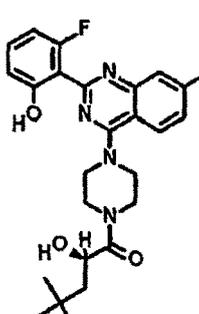
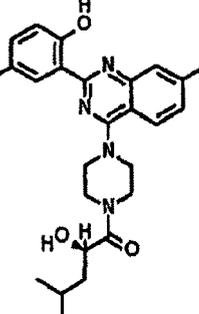
ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

5			
10	116	117	118
15			
20	119	120	121
25			
30	122	123	124
35			
40	125	126	127
45			
50			
55			
60			
65			

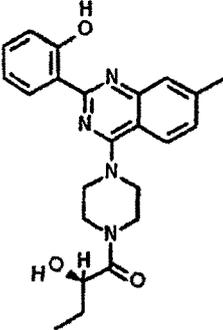
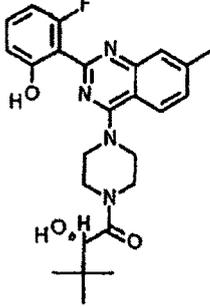
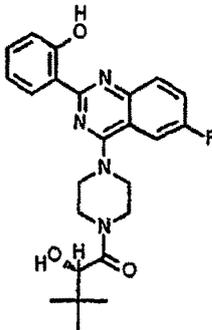
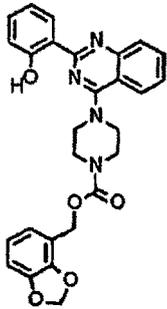
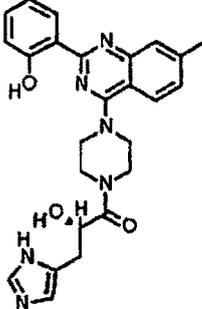
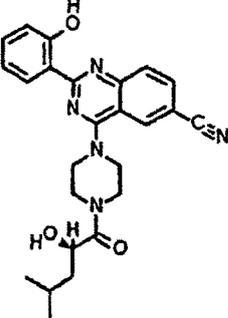
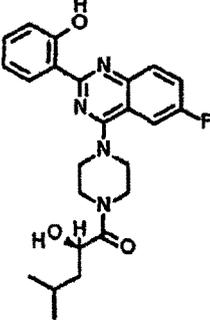
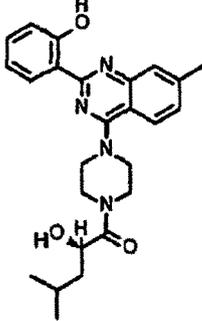
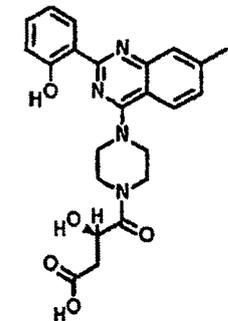
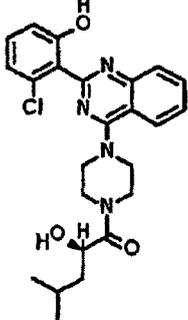
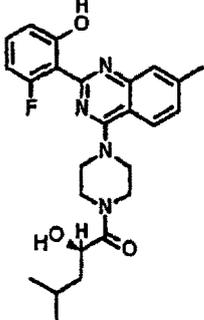
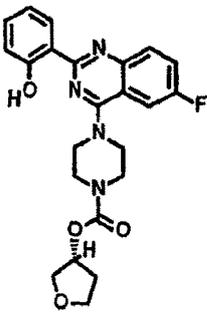
ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

5			
10	128	129	130
15			
20	131	132	133
25			
30	134	135	136
35			
40	137	138	139
45			
50			
55			
60			
65			

ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

		
140	141	142
		
143	144	145
		
146	147	148
		
149	150	151

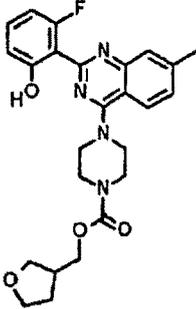
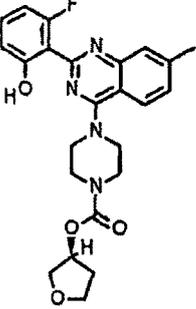
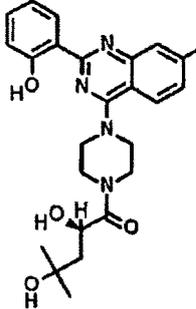
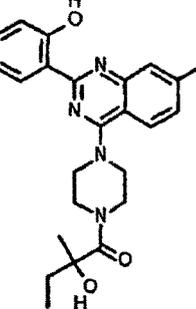
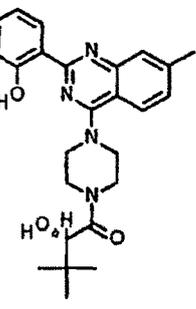
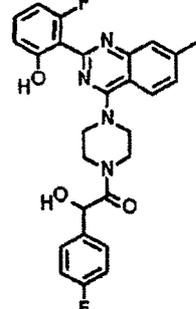
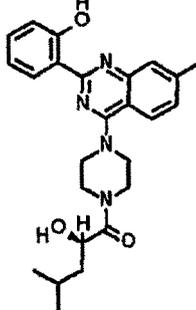
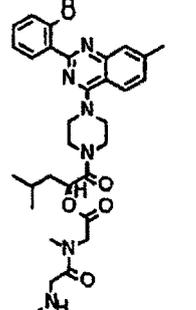
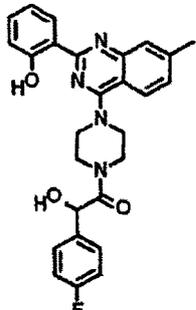
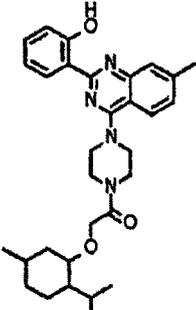
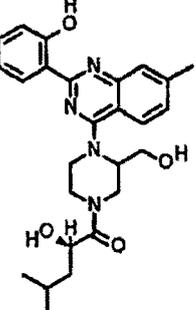
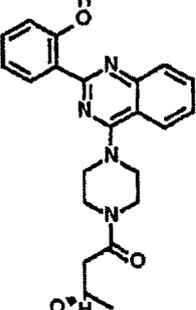
ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

5			
10	152	153	154
15			
20	155	156	157
25			
30	158	159	160
35			
40	162	163	164
45			
50			
55			
60			
65			

ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

		
165	166	167
		
168	169	170
		
171	172	173
		
174	175	176

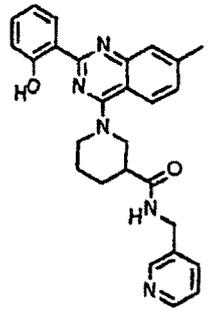
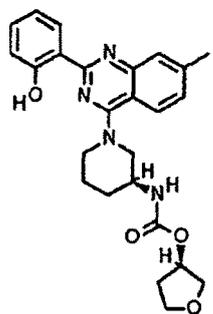
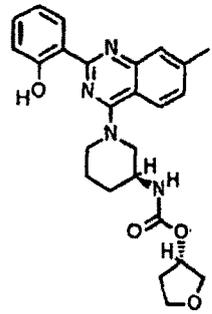
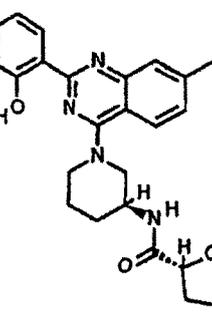
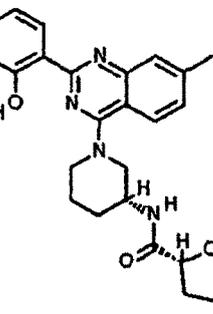
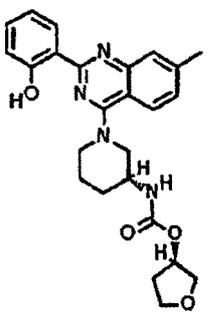
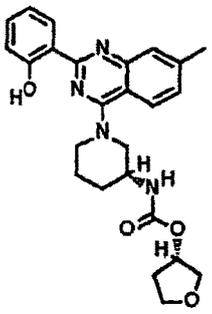
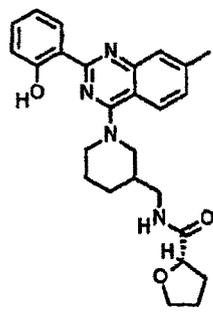
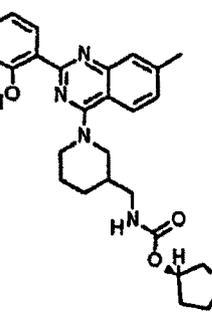
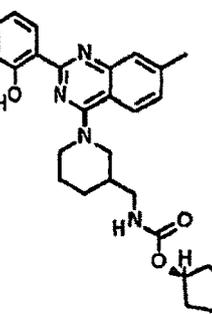
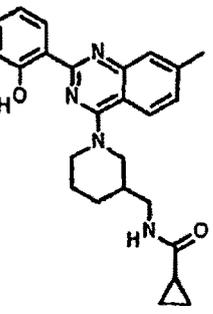
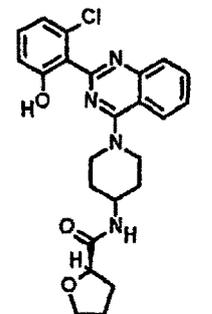
ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

5			
10	177	178	179
15			
20	180	181	182
25			
30	183	184	185
35			
40	201	203	204
45			
50			
55			
60			
65			

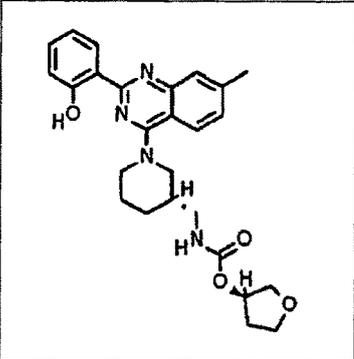
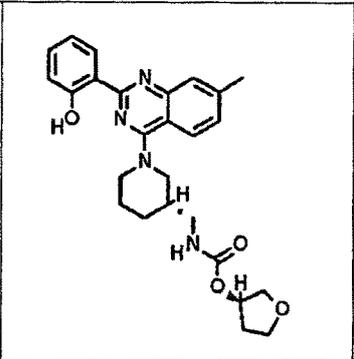
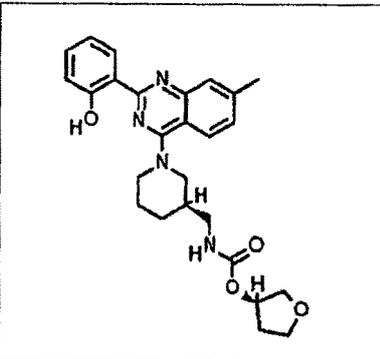
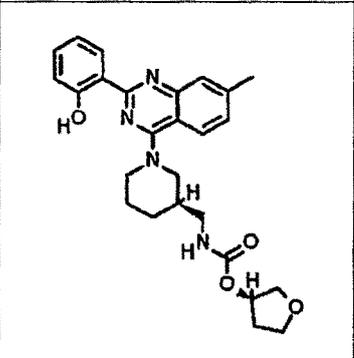
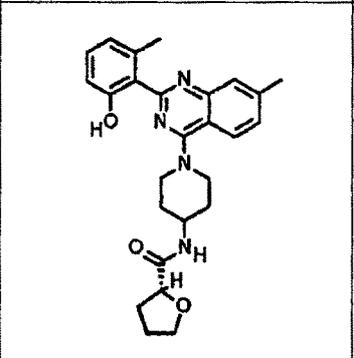
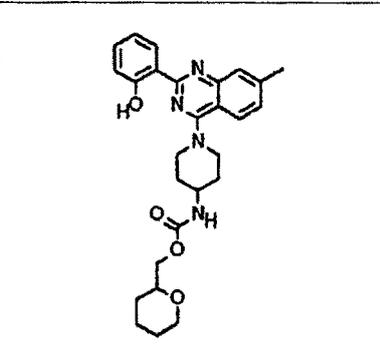
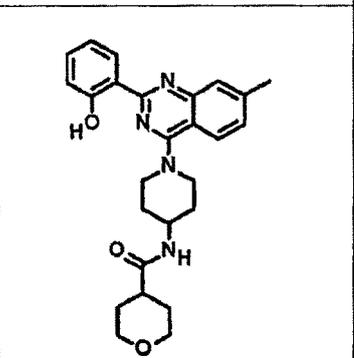
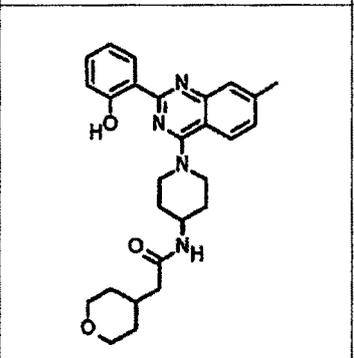
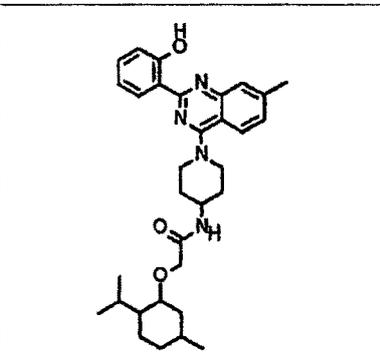
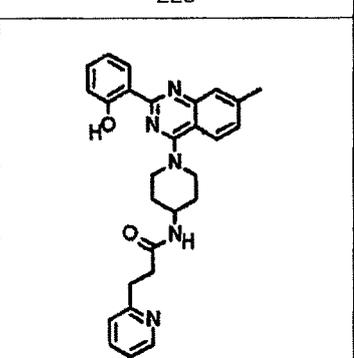
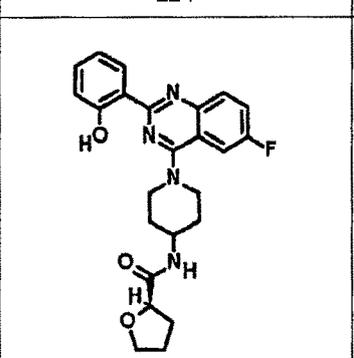
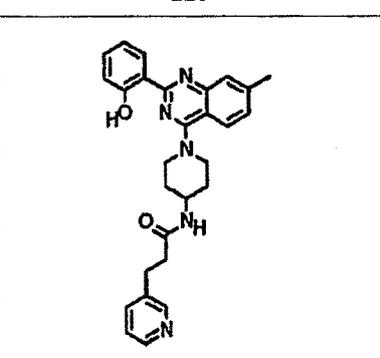
ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

		
205	206	207
		
208	209	210
		
211	212	213
		
214	215	216

ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

5			
10	217	218	219
15			
20	220	221	222
25			
30	223	224	225
35			
40	226	227	228
45			
50			
55			
60			
65			

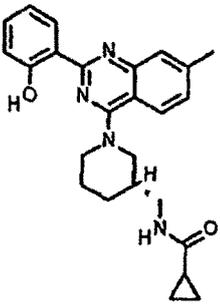
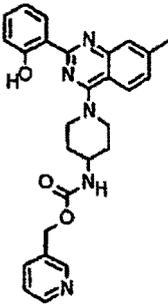
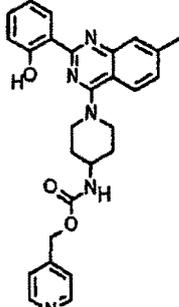
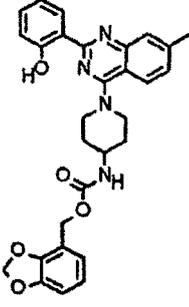
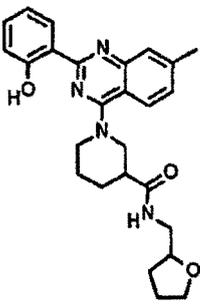
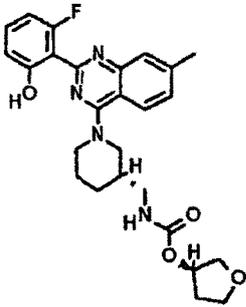
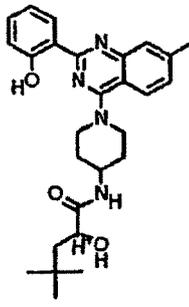
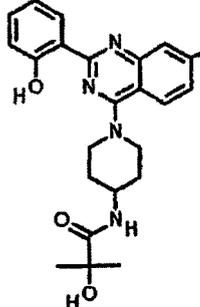
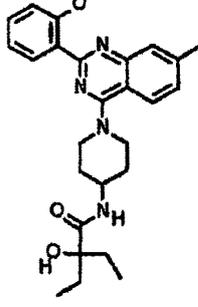
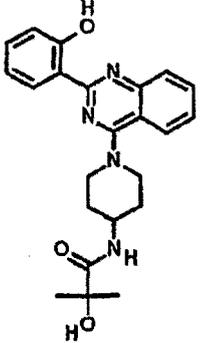
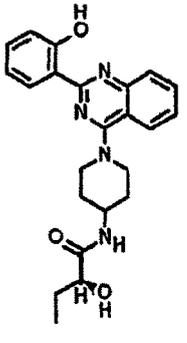
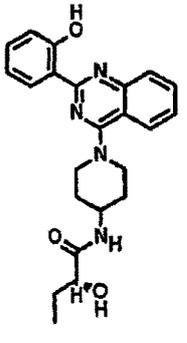
ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

5

10

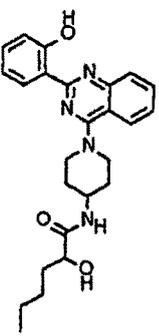
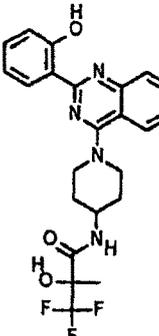
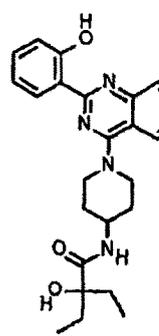
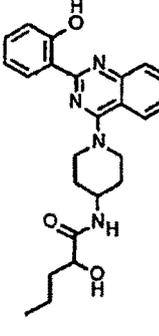
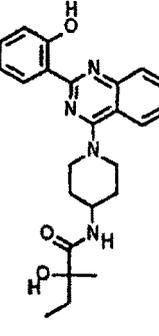
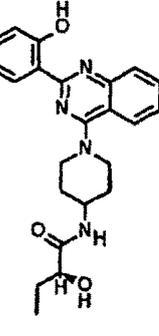
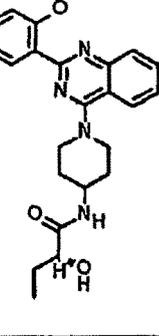
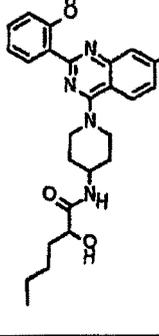
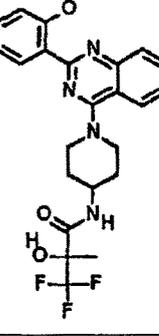
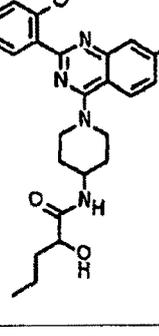
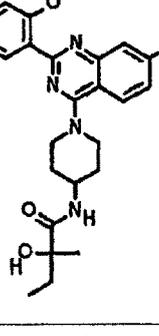
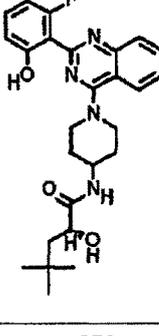
15

		
<p>229</p>	<p>230</p>	<p>231</p>
		
<p>232</p>	<p>233</p>	<p>234</p>
		
<p>235</p>	<p>236</p>	<p>237</p>
		
<p>238</p>	<p>239</p>	<p>240</p>

65

ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

5			
10	241	242	243
15			
20	244	245	246
25			
30	247	248	249
35			
40	250	251	252
45			
50			
55			
60			
65			

ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

5			
10			
15			
20	253	254	255
25			
30			
35	256	257	258
40			
45			
50	259	260	261
55			
60			
65	262	264	265

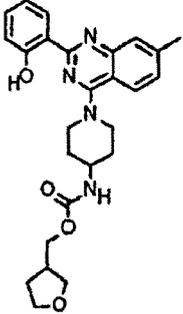
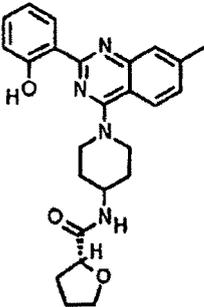
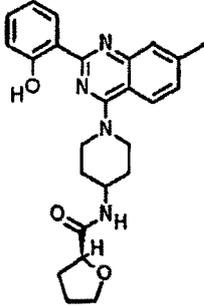
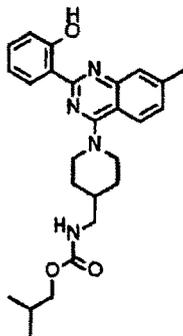
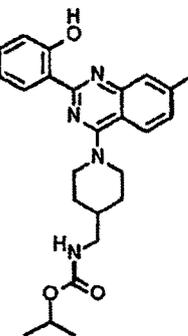
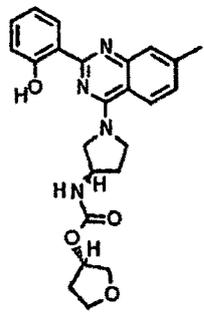
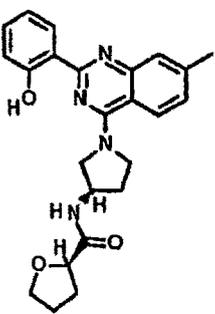
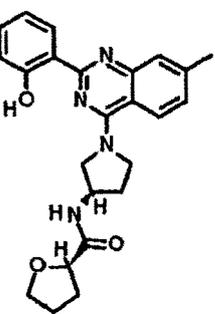
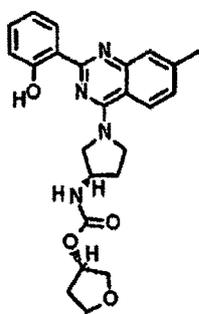
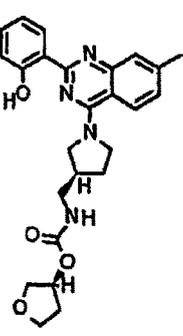
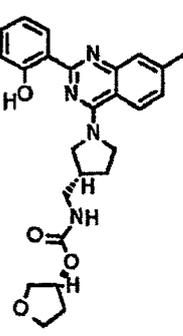
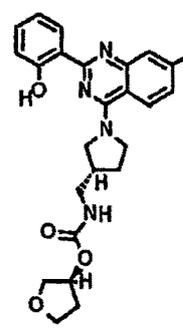
ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

5			
10	266	267	268
15			
20	269	270	271
25			
30	272	273	274
35			
40	275	276	277
45			
50			
55			
60			
65			

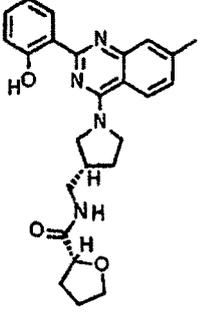
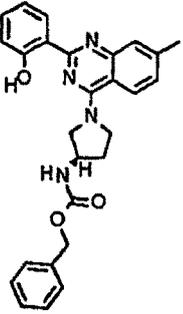
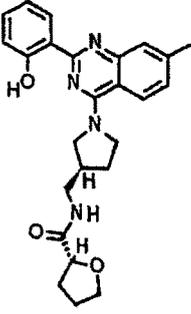
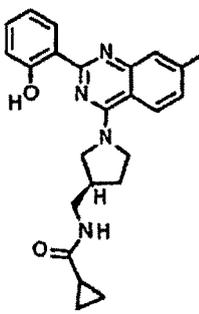
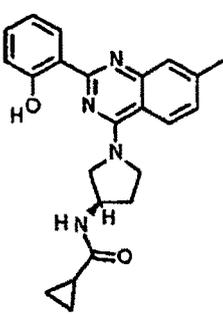
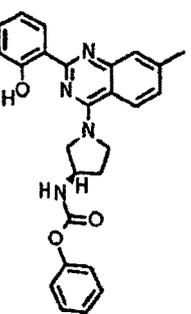
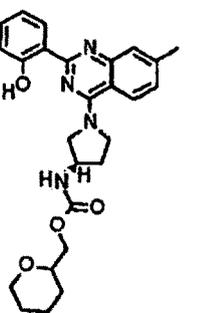
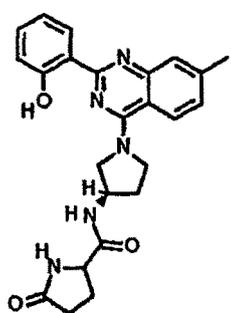
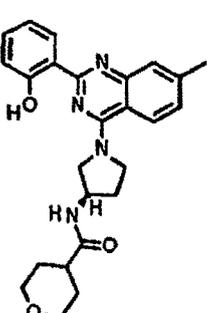
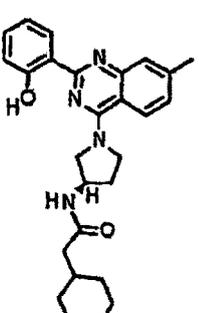
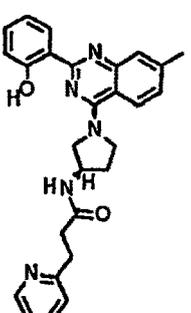
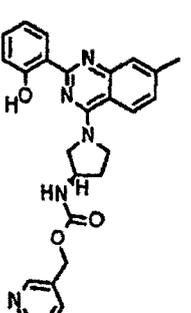
ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 		
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p> <p>278</p>	<p>279</p>	<p>301</p>
		
<p>302</p>	<p>303</p>	<p>304</p>
		
<p>305</p>	<p>306</p>	<p>307</p>
		
<p>308</p>	<p>309</p>	<p>310</p>

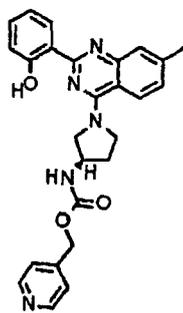
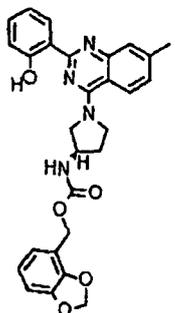
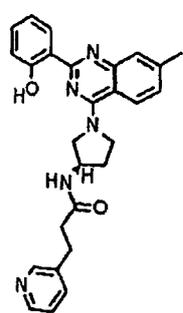
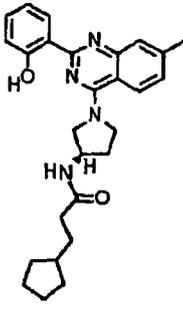
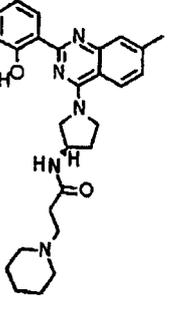
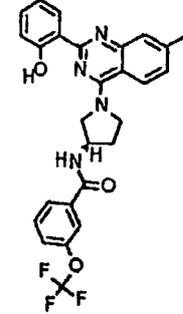
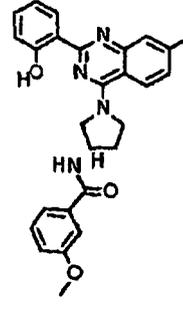
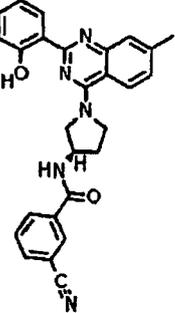
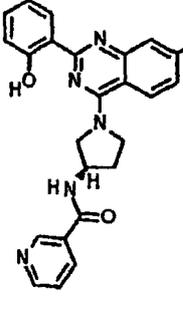
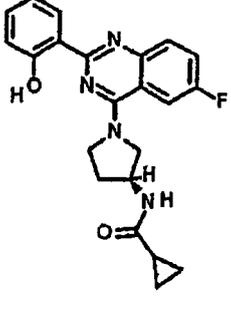
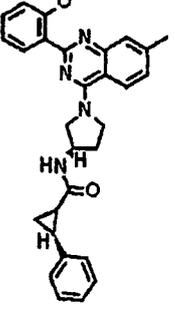
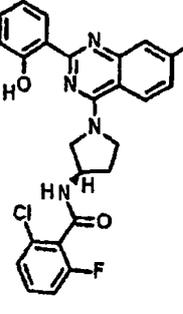
ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

5			
10	311	312	313
15			
20	314	315	316
25			
30	317	318	319
35			
40	320	321	322
45			
50			
55			
60			
65			

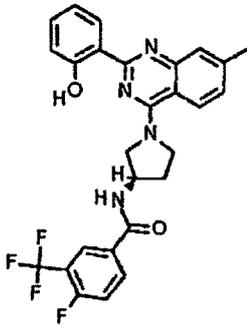
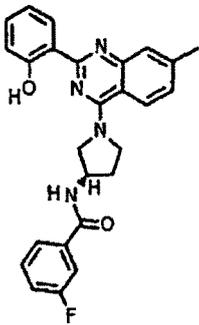
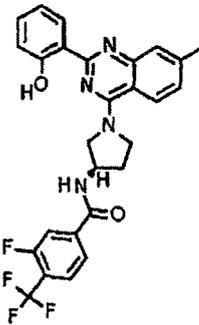
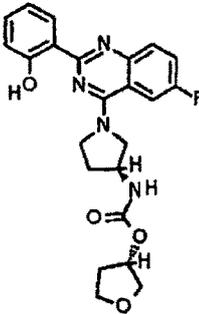
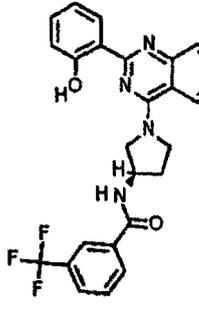
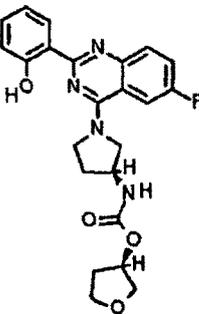
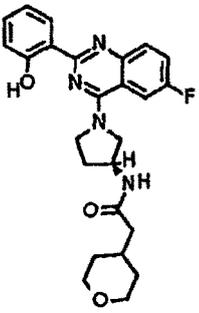
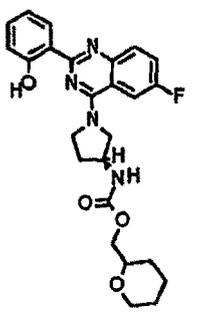
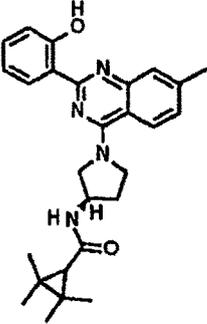
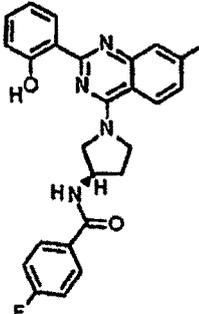
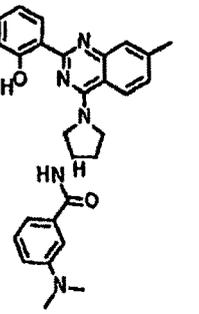
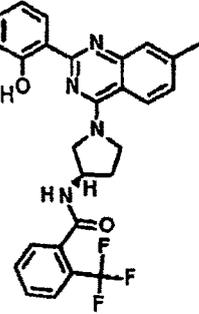
ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

		
323	324	325
		
326	327	328
		
329	330	331
		
332	333	334

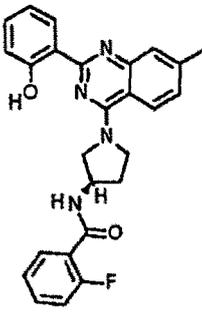
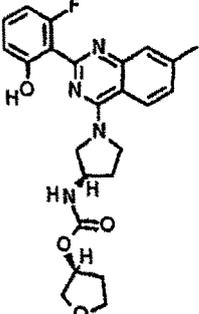
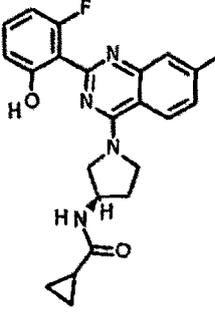
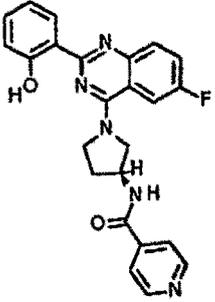
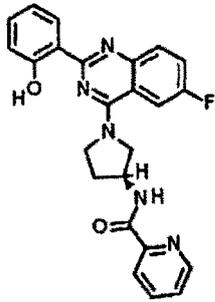
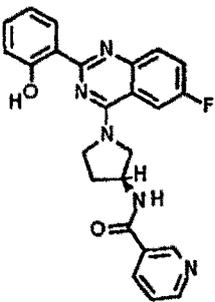
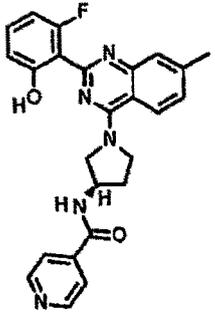
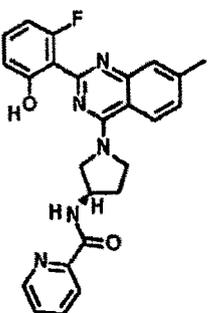
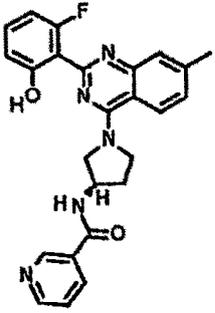
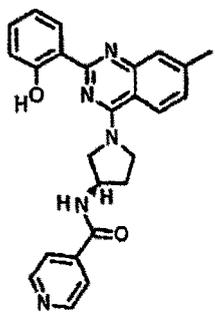
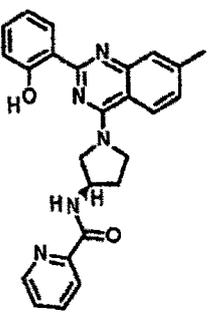
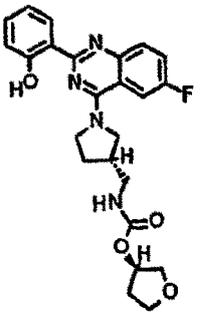
ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

		
335	336	337
		
338	339	340
		
341	342	343
		
344	345	346

ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

		
347	348	349
		
350	351	352
		
353	354	355
		
356	357	358

ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

359	360	361
362	363	364
365	366	367
368	369	370

ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

5			
10	371	372	373
15			
20	374	375	376
25			
30	377	401	402
35			
40	415	416	417
45			
50			
55			
60			
65			

ES 2 327 945 T3

TABLA 2 (continuación)

5			
10	418	419	420
15			
20	501	502	503
25			
30	504	505	506
35			
40	507	508	509
45			
50			
55			
60			
65			

TABLA 2 (continuación)

5			
10	510	511	512
15			
20	513	514	
25			
30	516	517	
35			
40			
45			

50

4. Procedimientos sintéticos generales

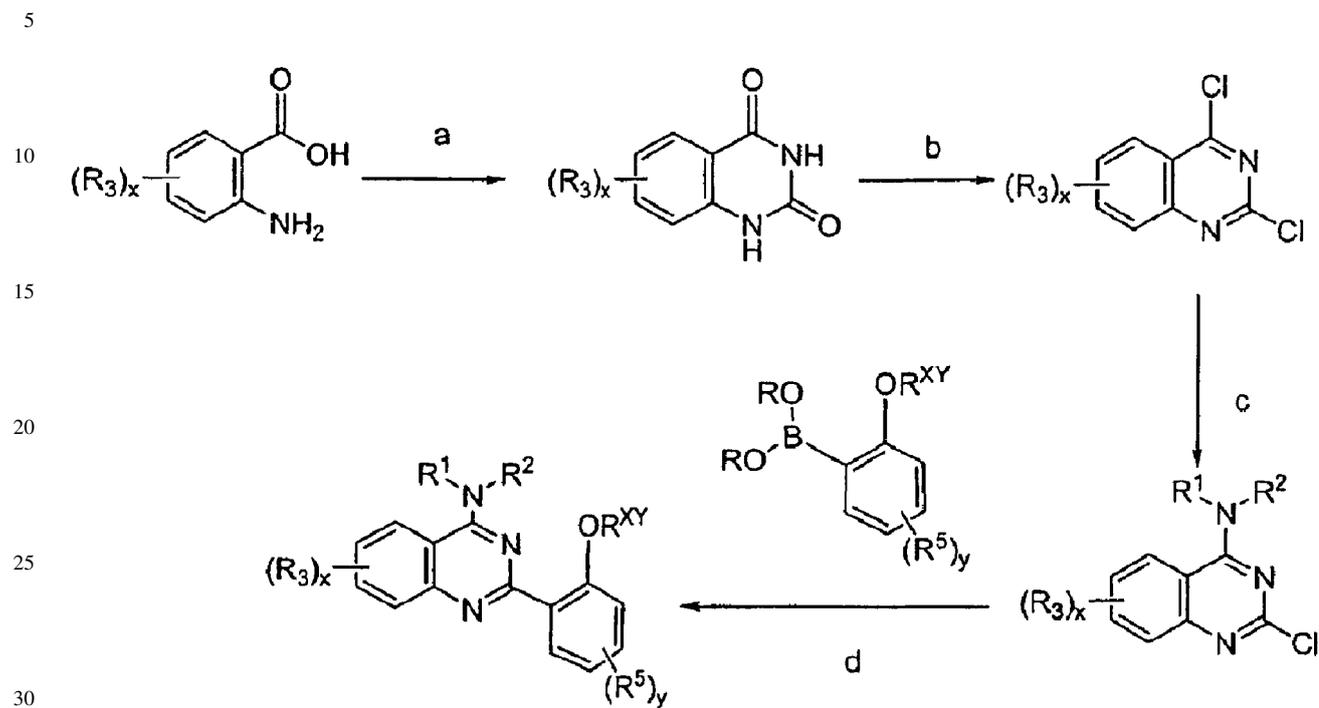
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en general por medio de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para compuestos análogos, según se ilustra por medio de los esquemas generales a continuación, y los siguientes ejemplos preparativos.

60

65

Esquema B

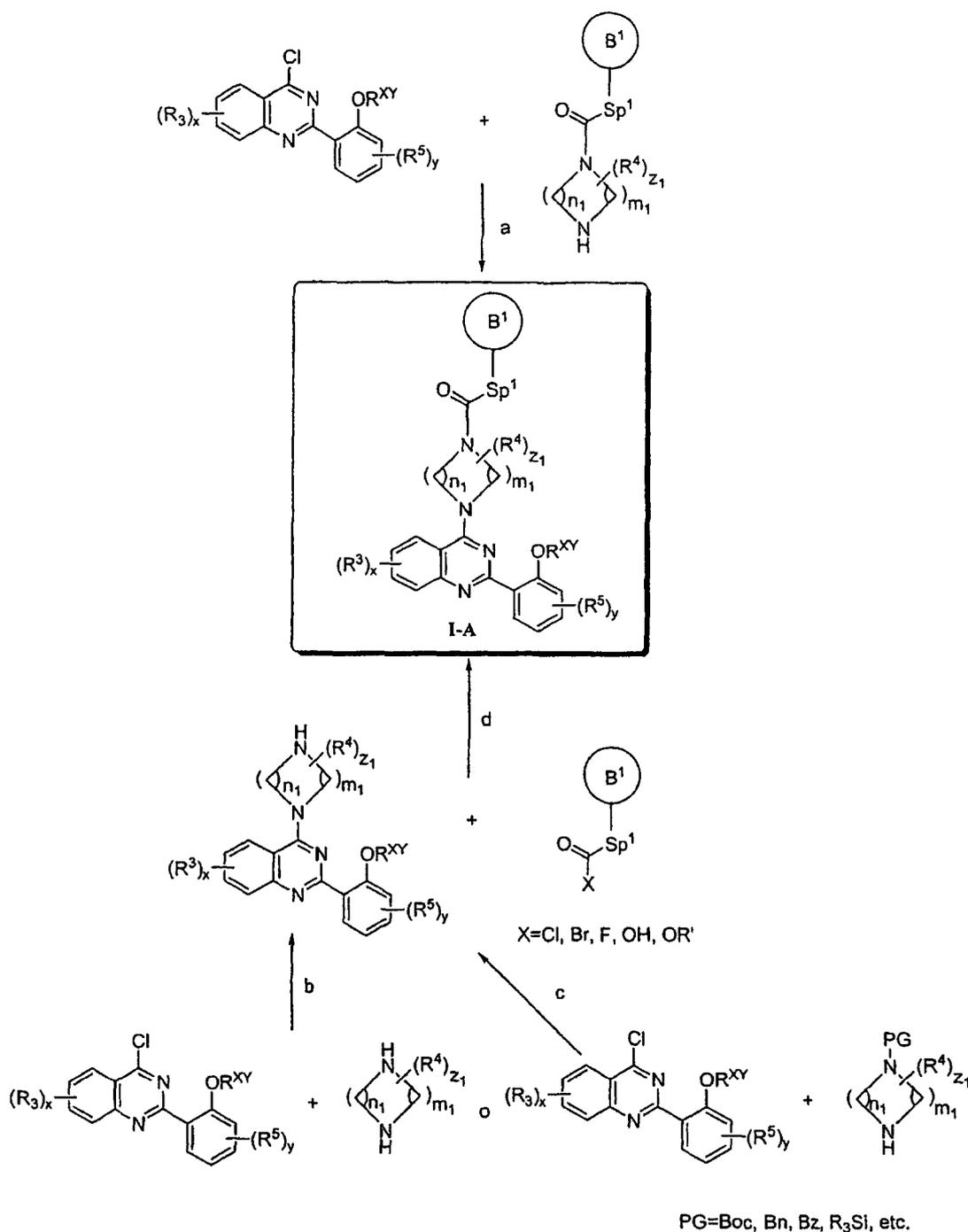
Preparaciones generales a través de 2,4-dicloroquinazolinas



Condiciones: a) AcOH, KOCN; b) POCl₃; c) Et₃N, DCM, R¹R²NH; d) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, CH₃CN, H₂O.

ES 2 327 945 T3

Esquema I-A para la fórmula I-A:

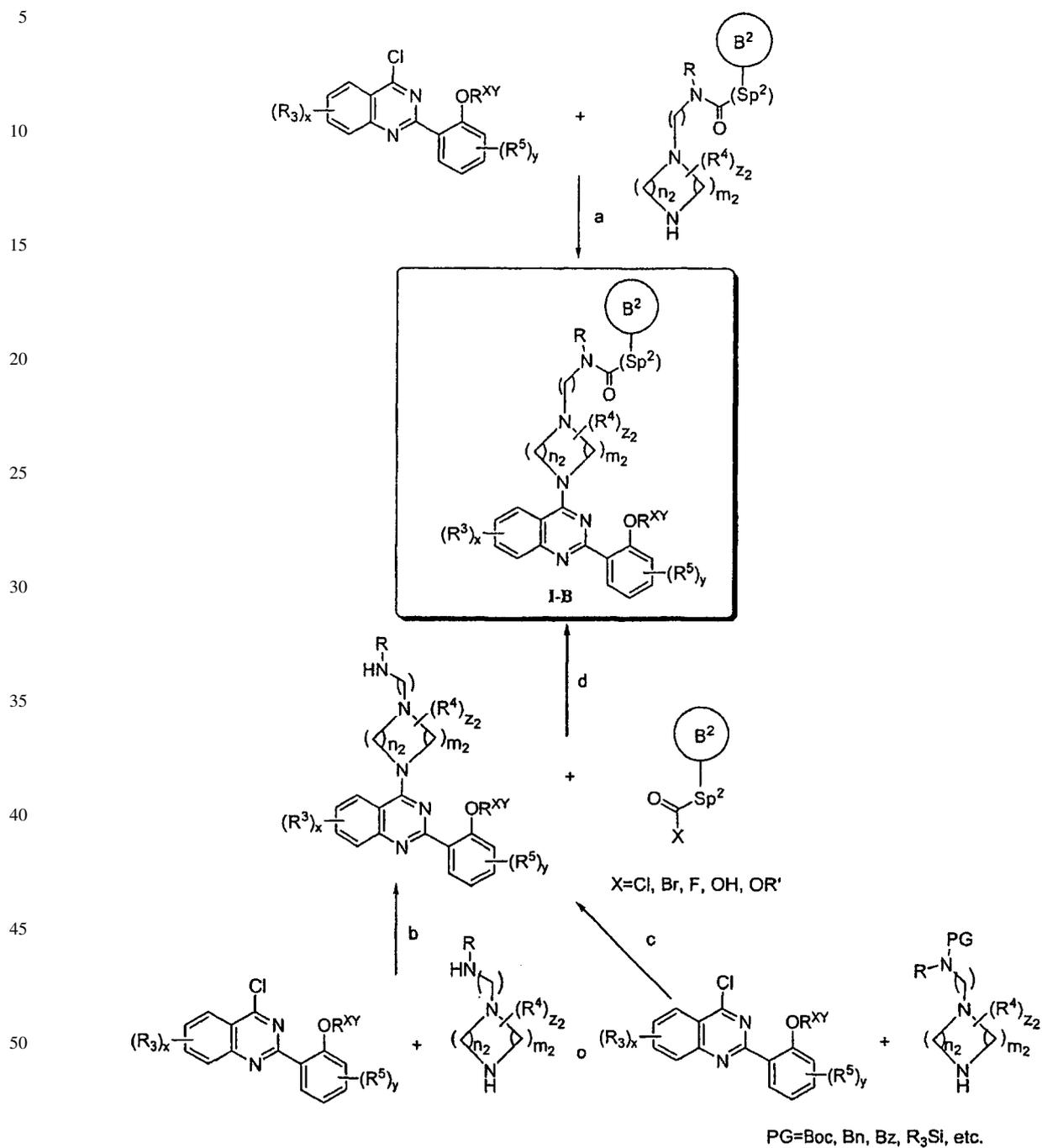


60 Condiciones: a) DCM o THF, trietilamina, 0°C hasta temperatura ambiente; b) DCM o THF, trietilamina, 0°C hasta temperatura ambiente; c) i. DCM o THF, trietilamina, 0°C hasta temperatura ambiente, ii. Desprotección: 1:1 TFA/DCM, ta, para Boc; H₂, Pd/C para Bn; NaOH para Bz, TBAF para R₃Si, etc.; d) Para haluros de ácido, DCM o THF, trietilamina; para ácidos carboxílicos, EDC, HOBT, trietilamina, DMF; para X=OR', THF o DMF, calor.

65

ES 2 327 945 T3

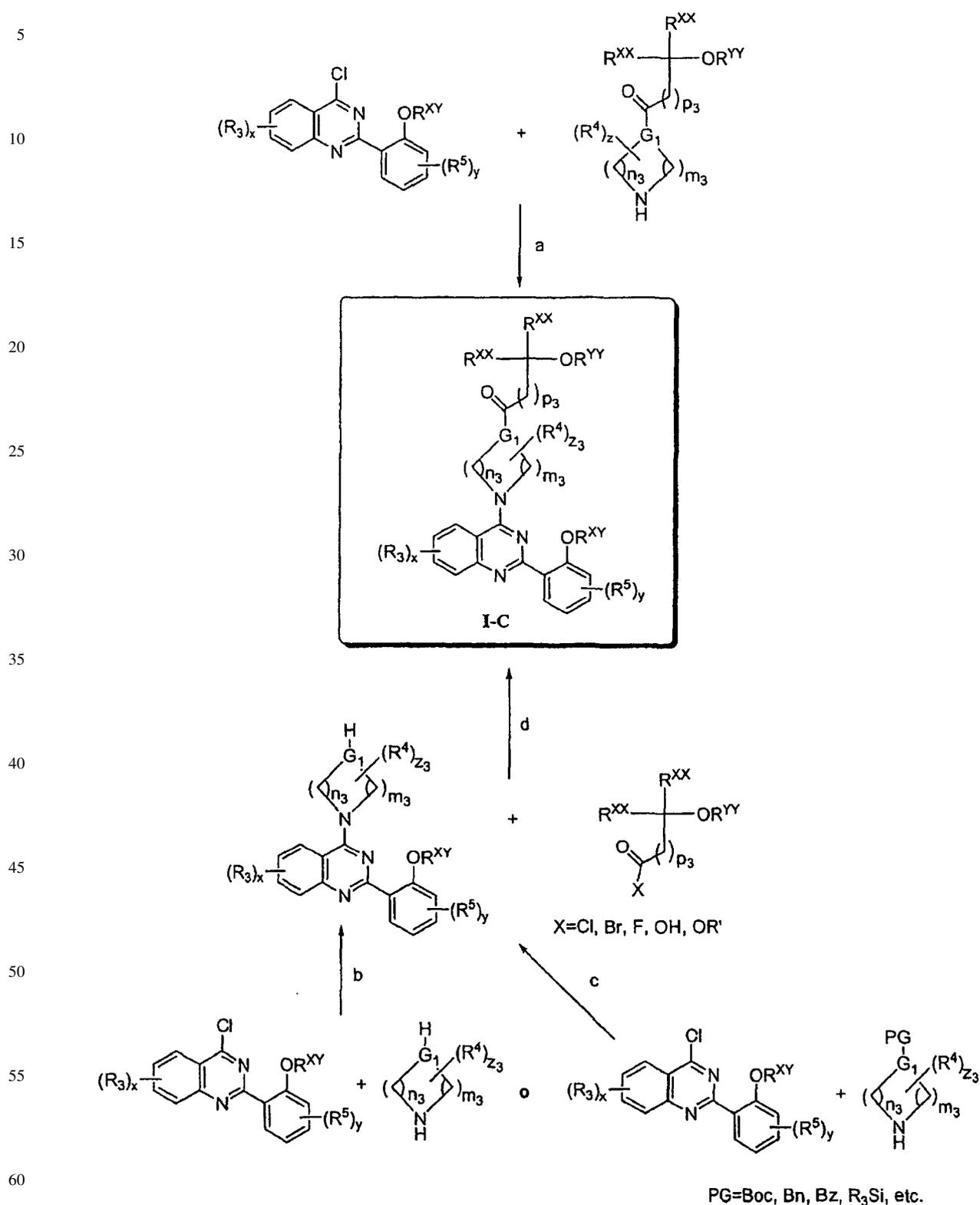
Esquema I-B para los compuestos de fórmula I-B:



Condiciones: a) DCM o THF, trietilamina, 0°C hasta temperatura ambiente; b) DCM o THF, trietilamina, 0°C hasta temperatura ambiente; c) i. DCM o THF, trietilamina, 0°C hasta temperatura ambiente, ii. Desprotección: 1:1 TFA/DCM, ta, para Boc; H₂, Pd/C para Bn; NaOH para Bz, TBAF para R₃Si, etc.; d) Para haluros ácidos, DCM o THF, trietilamina; para ácidos carboxílicos, EDC, HOBT, trietilamina, DMF; para X=OR', THF o DMF, calor.

65

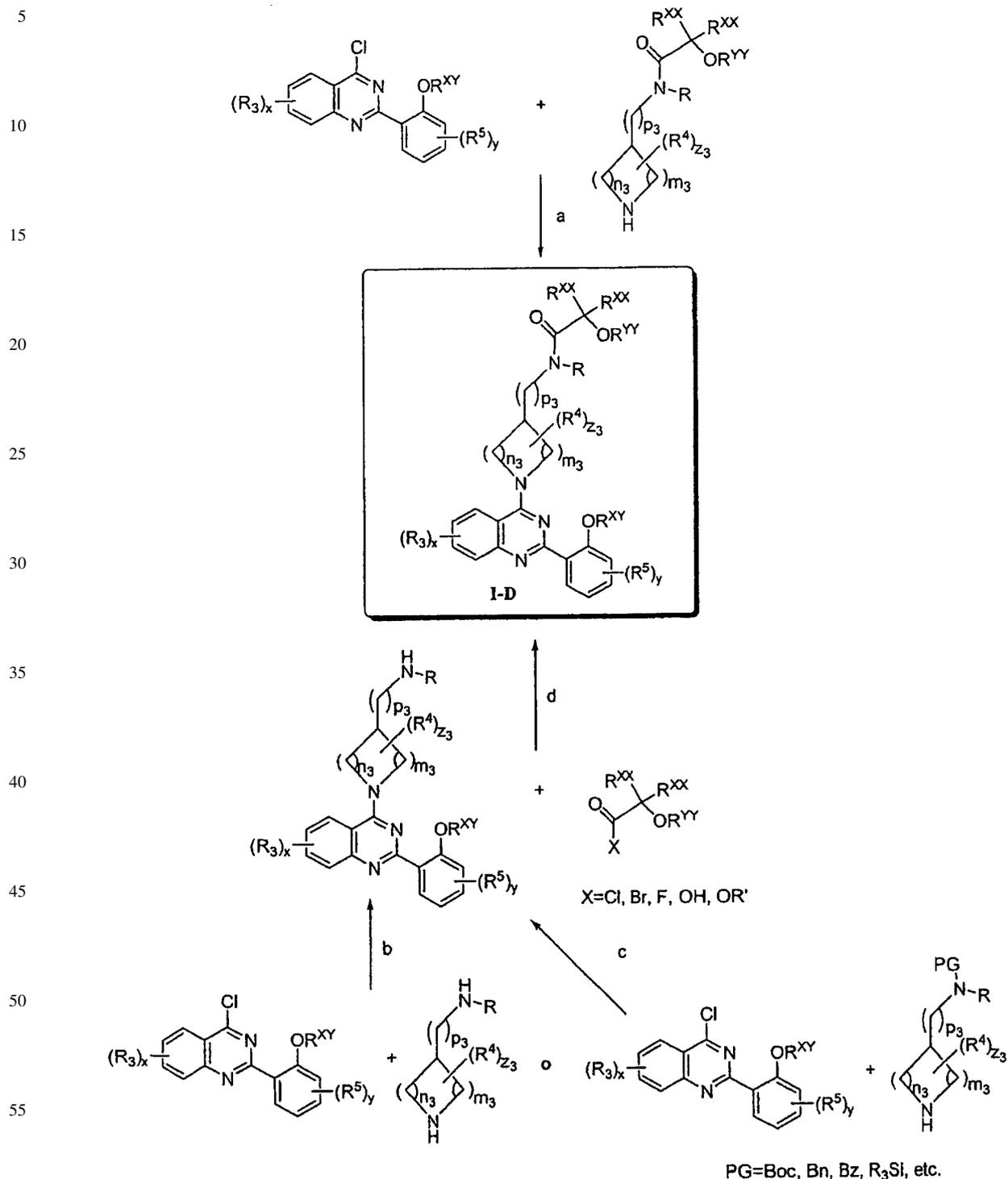
Esquema I-C para la fórmula I-C:



65

Condiciones: a) DCM o THF, trietilamina, 0°C hasta temperatura ambiente; b) DCM o THF, trietilamina, 0°C hasta temperatura ambiente; c) i. DCM o THF, trietilamina, 0°C hasta temperatura ambiente, ii. Desprotección: 1:1 TFA/DCM, ta, para Boc; H₂, Pd/C para Bn; NaOH para Bz, TBAF para R₃Si, etc.; d) Para haluros de ácido, DCM o THF, trietilamina; para ácidos carboxílicos, EDC, HOBT, trietilamina, DMF; para X=OR', THF o DMF, calor.

Esquema I-D para la fórmula I-D:

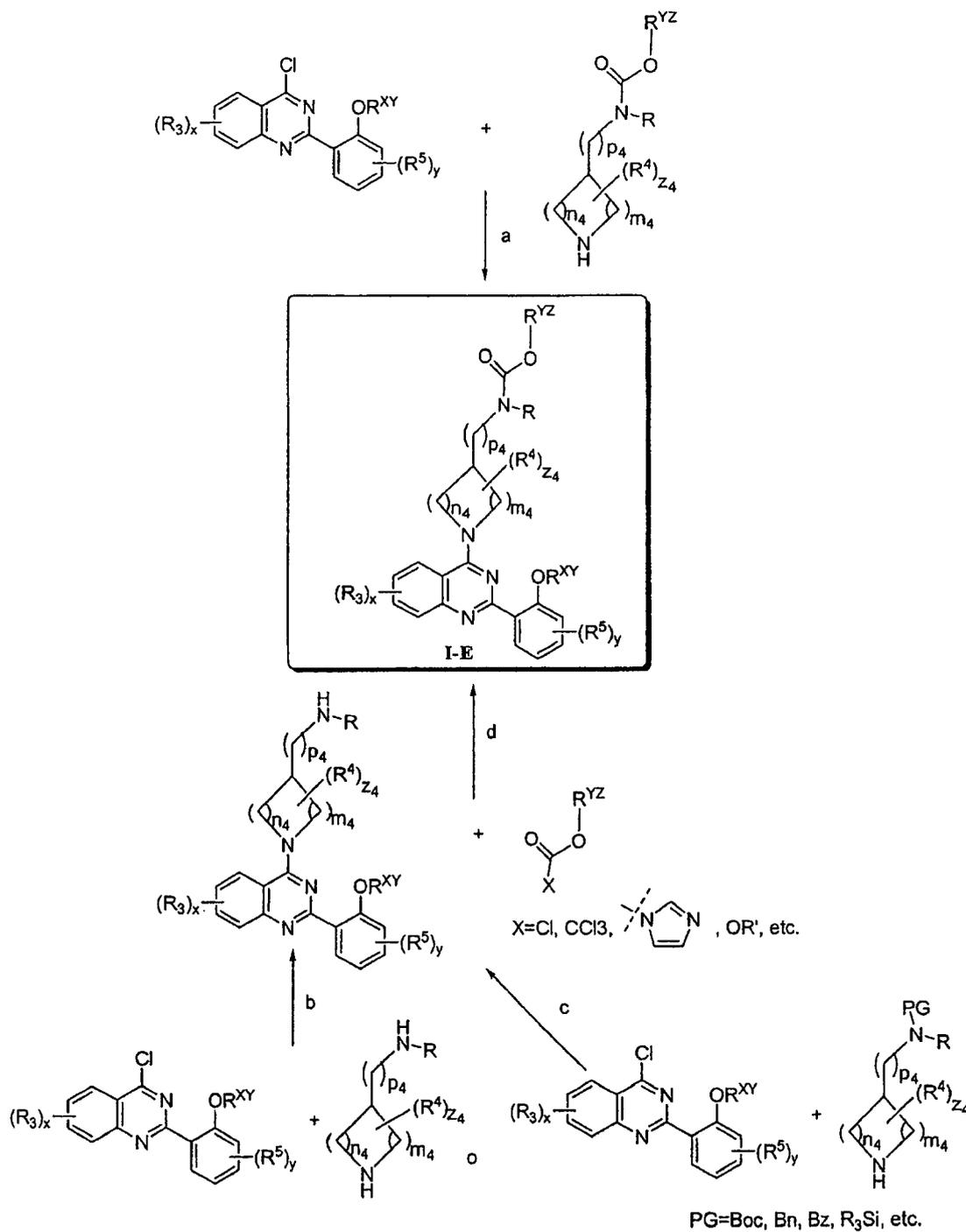


60 Condiciones: a) DCM o THF, trietilamina, 0°C hasta temperatura ambiente; b) DCM o THF, trietilamina, 0°C hasta temperatura ambiente; c) i. DCM o THF, trietilamina, 0°C hasta temperatura ambiente, ii. Desprotección: 1:1 TFA/DCM, ta, para Boc; H₂, Pd/C para Bn; NaOH para Bz, TBAF para R₃Si, etc.; d) Para haluros de ácido, DCM o THF, trietilamina; para ácidos carboxílicos, EDC, HOBT, trietilamina, DMF; para X=OR', THF o DMF, calor.

65

ES 2 327 945 T3

Esquema I-E para la fórmula I-E:

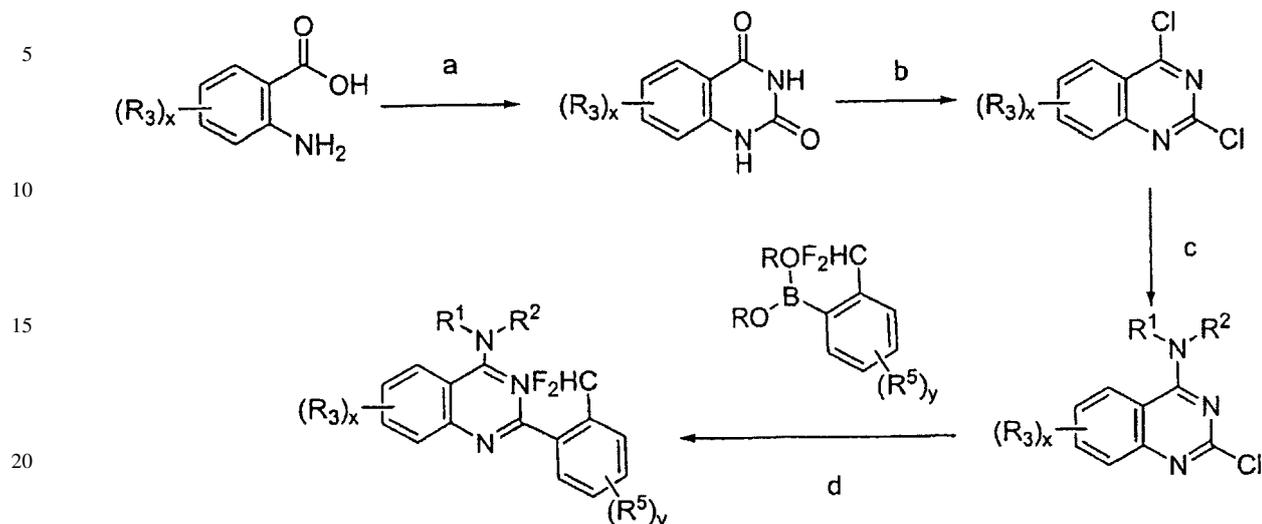


60

65

Condiciones: a) DCM o THF, trietilamina, 0°C hasta temperatura ambiente; b) DCM o THF, trietilamina, 0°C hasta temperatura ambiente; c) i. DCM o THF, trietilamina, 0°C hasta temperatura ambiente, ii. Desprotección: 1:1 TFA/DCM, ta, para Boc; H₂, Pd/C para Bn; NaOH para Bz, TBAF para R₃Si, etc.; d) Para X=Cl, CCl₃, imidazolilo, OR', etc., DCM o THF, trietilamina, ta o calor.

Esquema I-F para preparar los compuestos de la fórmula I-F:



Condiciones: a) $AcOH$, $KOCN$; b) $POCl_3$; c) Et_3N , DCM , R^1R^2NH ; d) $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3 , CH_3CN , H_2O .

5. Usos, formulación y administración

El documento WO 2004/078733 divulga un género de bloqueadores de canales de sodio que abarca los compuestos de la presente invención. Sin embargo, los compuestos de la presente invención exhiben propiedades inesperadas que se exponen a continuación que los hace terapéuticamente más útiles.

En una forma de realización, ciertos compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores mejorados de canales de sodio.

En otra forma de realización, ciertos compuestos de la presente invención tienen mejor selectividad para inhibir un canal de sodio, por ejemplo, $NaV 1.8$, sobre uno o más de otros canales de sodio. Son particularmente útiles los compuestos que tienen una actividad deseablemente baja frente a $NaV 1.2$ o $NaV 1.5$.

En otra forma de realización, ciertos compuestos de la presente invención son inhibidores mejorados de $NaV 1.8$.

En otra forma de realización, ciertos compuestos de la presente invención tienen mejor solubilidad en agua, por ejemplo, a pH fisiológicamente relevante.

En aún otra forma de realización, ciertos compuestos de la presente invención tienen mejores propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas y, por consiguiente, son más adecuados para la administración *in vivo* para fines terapéuticos. Tales propiedades incluyen la biodisponibilidad oral, la cinética de aclaramiento, la eficacia, etc.

En otra forma de realización, ciertos compuestos de la presente invención tienen actividad deseablemente baja frente al canal hERG.

En otra forma de realización, ciertos compuestos de la presente invención tienen actividad deseablemente baja frente a las formas principales de la familia de enzimas del citocromo P450, incluidas las isoenzimas CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19, o CYP2D6.

En otra forma de realización, ciertos compuestos de la presente invención tienen actividad deseablemente baja frente al canal $CaV 1.2$ y/o $Kv 1.5$.

Por consiguiente, en una forma de realización de la presente invención, los compuestos tienen una o más de las siguientes características inesperadas y terapéuticamente beneficiosas: potente inhibición del canal $NaV 1.8$, selectividad para un canal de sodio, por ejemplo, $NaV 1.8$ sobre uno o más de otros canales de sodio, mejor solubilidad acuosa, mejores propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas, actividad deseablemente baja frente al canal hERG, actividad deseablemente baja frente a las isoformas principales de la familia de enzimas del citocromo P450, o actividad deseablemente baja frente a $CaV 1.2$ tipo L y/o $Kv 1.5$. La presencia de tales características, de manera individual o en combinación, hace a los compuestos más adecuados para la administración a seres humanos para tratar diversas enfermedades como se expone a continuación.

La frase “actividad deseablemente baja”, según se utiliza en el presente documento, significa un nivel de actividad de un compuesto frente a la diana/enzima que es suficientemente bajo tal que dicha actividad se considerará ventajosa (por ejemplo, mitigar un factor de riesgo), cuando se evalúa la idoneidad de dicho compuesto para la administración en seres humanos.

5 Los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones incluidos, pero no limitados a, dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones de la epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como la ansiedad y la depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, 10 trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, e incontinencia. Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en el que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos según se describen en el presente documento, y opcionalmente comprenden un portador, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas formas de realización, estas composiciones comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

15 Según una forma de realización, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar una enfermedad seleccionada del dolor del cáncer de fémur; el dolor óseo crónico no neoplásico; la artritis reumatoide; la osteoartritis; la estenosis espinal; el dolor lumbar neuropático; el dolor lumbar neuropático; el síndrome del dolor miofascial; la fibromialgia; el dolor de la articulación temporomandibular; el dolor visceral crónico, incluido el dolor abdominal; 20 el dolor del síndrome del intestino irritable; el dolor de cabeza crónico; la migraña; la cefalea por tensión, incluidas las cefaleas en racimos; el dolor neuropático crónico, incluida la neuralgia postherpética; la neuropatía diabética; la neuropatía asociada al VIH; la neuralgia del trigémino; la neuropatía de Charcot-Marie Tooth; las neuropatías sensoriales hereditarias; la herida de nervios periféricos; los neuromas dolorosos; las descargas ectópicas proximales y distales; la radiculopatía; el dolor neuropático inducido por la quimioterapia; el dolor neuropático inducido por la radioterapia; el dolor postmastectomía; el dolor central; el dolor de heridas de la médula espinal; el dolor postictus; el dolor talámico; el síndrome del dolor regional complejo; el dolor fantasma; el dolor refractario al tratamiento; el dolor agudo, el dolor postoperatorio agudo; el dolor musculoesquelético agudo; el dolor articular; el dolor lumbar mecánico; el dolor cervical; la tendinitis; el dolor por heridas/ejercicio; el dolor visceral agudo, incluido, el dolor abdominal; la pielonefritis; la apendicitis; la colecistitis; la obstrucción intestinal; las hernias; etc.; el dolor de pecho, incluido el dolor cardiaco; el dolor pélvico, el dolor del cólico renal, el dolor obstétrico agudo, incluido el dolor del parto; el dolor de la cesárea; el dolor inflamatorio, de las quemaduras y de los traumatismos; el dolor agudo intermitente, incluida la endometriosis; el dolor agudo por herpes zoster; la anemia drepanocítica; la pancreatitis aguda; el dolor irruptivo; el dolor orofacial, incluidos el dolor de la sinusitis, el dolor dental; el dolor de la esclerosis múltiple (MS); el dolor en la depresión; el dolor de la lepra; el dolor de la enfermedad de Behcet; la adiposis dolorosa; el dolor de la flebitis; 35 el dolor del Guillain-Barre; el síndrome de las piernas dolorosas y dedos inquietos; el síndrome de Haglund; el dolor de la eritromelalgia; el dolor de la enfermedad de Fabry; la enfermedad vesical y urogenital, incluida la incontinencia urinaria; la vejiga hiperactiva; el síndrome de vejiga dolorosa; la cistitis intersticial (IC); y la prostatitis.

40 En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar trastornos del tracto urinario inferior. Véase, por ejemplo, la Publicación de Patente Internacional N° WO 2004/066990.

También se apreciará que algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o donde resulte adecuado, como uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables. Según la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, sales, ésteres, sales de tales ésteres, 45 o cualquier otro aducto o derivado farmacéuticamente aceptables que tras la administración a un paciente que lo necesita es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se describe de otra manera en el presente documento, o uno de sus metabolitos o residuos.

50 Según se usa en el presente documento, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que son, dentro del ámbito del criterio médico válido, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y de animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y que tienen una relación de ventajas/riesgos razonable. Una “sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal o sal de un éster no tóxica de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o uno de sus metabolitos o residuos activos como inhibidores. Según se usa en el presente documento, el término “sus metabolitos o residuos activos como inhibidores” significa que uno de sus metabolitos o residuos es también un inhibidor del canal diana.

55 Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, y col. Describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácidos, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como el ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o por medio del uso de otros procedimientos utilizados en la técnica tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato,

lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen las sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. Esta invención también contempla la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos divulgados en el presente documento. Por medio de tal cuaternización pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o en aceite. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando resulta adecuado, amonio, amonio cuaternario y cationes de aminas no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y aril sulfonato.

Según se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden además un portador, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, según se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, ayudas para la dispersión o suspensión, agentes tensoactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsivos, conservantes, ligantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) divulga diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para prepararlos. Excepto en la medida en que cualquier medio vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como por producir un efecto biológico indeseable o interactuar de otra manera en forma perjudicial con cualquier otro componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso está dentro del ámbito de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como la albúmina del suero humano, sustancias tamponadoras 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, hidrógeno fosfato de disodio, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares tales como la lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como el almidón de maíz y el almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; aceites tales como el aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de alazor; 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 tamponadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; disolución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico, y disoluciones de tampones de fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden también estar presentes en la composición, según el criterio del formulador.

40 *Usos de los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables*

En aún otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto, o una de sus composiciones farmacéuticamente aceptables, que comprende un compuesto para el tratamiento o para aliviar la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, la artritis, la migraña, las cefaleas en racimo, la neuralgia del trigémino, la neuralgia herpética, las neuralgias generales, la epilepsia o las afecciones de la epilepsia, los trastornos neurodegenerativos, los trastornos psiquiátricos tales como la ansiedad y la depresión, la miotonía, las arritmias, los trastornos del movimiento, los trastornos neuroendocrinos, la ataxia, la esclerosis múltiple, el síndrome del intestino irritable, la incontinencia, el dolor visceral, el dolor de la osteoartritis, la neuralgia postherpética, la neuropatía diabética, el dolor radicular, la ciática, el dolor de espalda, el dolor de cabeza o cuello, el dolor grave o refractario al tratamiento, el dolor nociceptivo, el dolor irruptivo, el dolor postquirúrgico, o el dolor del cáncer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una de sus composiciones farmacéuticamente aceptables a un sujeto que lo necesita. En ciertas formas de realización, se proporciona el uso de un compuesto o una de sus composiciones farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o para aliviar la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una de sus composiciones farmacéuticamente aceptables a un sujeto que lo necesita. En ciertas formas de realización, se proporciona el uso de un compuesto o una de sus composiciones farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o para aliviar la gravedad del dolor radicular, la ciática, el dolor de espalda, el dolor de cabeza, o el dolor de cuello, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una de sus composiciones farmacéuticamente aceptables a un sujeto que lo necesita. En aún otras formas de realización, se proporciona el uso de un compuesto o una de sus composiciones farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o para aliviar la gravedad del dolor grave o refractario al tratamiento, el dolor agudo, el dolor postquirúrgico, el dolor de espalda, o el dolor del cáncer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una de sus composiciones farmacéuticamente aceptables a un sujeto que lo necesita.

En ciertas formas de realización de la presente invención, una "cantidad eficaz" del compuesto o de la composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para tratar o aliviar la gravedad de uno o más de los siguientes, dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones de la epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como la ansiedad y la depresión, miotonía, arritmias, trastornos del movimiento, trastornos neu-

roendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de la osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor grave o refractario al tratamiento, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico, o el dolor del cáncer.

5

Los compuestos y las composiciones, según el procedimiento de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o aliviar la gravedad de uno o más de los siguientes, dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones de la epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como la ansiedad y la depresión, miotonía, arritmias, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de la osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor grave o refractario al tratamiento, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico, o el dolor del cáncer. La cantidad exacta requerida variará entre los sujetos, dependiendo de la especie, la edad y la condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención se formulan de preferencia en formas de monodosis para facilitar la administración y para uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de monodosis" según se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta del agente adecuado para el paciente a tratar. Debe entenderse, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención lo decidirá el médico dentro del ámbito del criterio médico válido. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una diversidad de factores, incluidos el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico usado; la composición específica usada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico usado, y factores similares bien conocidos en la técnica médica. El término "paciente", según se usa en el presente documento, significa un animal, de preferencia un mamífero, y de más preferencia un ser humano.

25

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a los seres humanos y a otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por medio de polvos, ungüentos o gotas), bucal, como una vaporización oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección a tratar. En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral en niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg y de preferencia desde aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

35

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizadores y emulsivos 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 algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de sorbitano de ácidos grasos, y sus mezclas. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden también incluir coadyuvantes tales como agentes humectantes, emulsivos y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

40

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleosas inyectables estériles, pueden formularse según la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden usarse están el agua, la disolución de Ringer, la disolución U.S.P. y de cloruro de sodio isotónica. Además, se utilizan convencionalmente aceites no volátiles, estériles, como un medio disolvente o de suspensión. Para este objeto, puede usarse cualquier aceite no volátil insípido, incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan los ácidos grasos tales como el ácido oleico.

50

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de usar.

55

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, con frecuencia resulta deseable retardar la absorción del compuesto a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede llevarse a cabo por medio del uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende por consiguiente de su tasa de disolución que, a su vez, depende del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de un compuesto administrado por vía parenteral se realiza disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se fabrican formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Según la proporción de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular usado, puede controlarse la tasa de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos del cuerpo.

65

ES 2 327 945 T3

Las composiciones para administración rectal o vaginal son de preferencia supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por consiguiente se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

5 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) agentes ligantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como el glicerol, d) agentes desagregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes para retardar la disolución tales como la 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 bentonita, e i) lubricantes tales como el talco, 10 estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y sus mezclas. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también comprende agentes tamponadores.

También pueden usarse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas blandas y duras de 20 gelatina rellenas usando excipientes tales como la lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, pastillas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden también contener agentes opacificadores y pueden también ser de una composición que libere el componente(s) activo(s) sólo, o de preferencia, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse 25 incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden prepararse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas blandas y duras de gelatina rellenas usando excipientes tales como la lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos pueden también estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, pastillas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como la sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden también comprender, como es la práctica normal, sustancias adicionales diferentes de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros coadyuvantes de compresión tales como el estearato de magnesio y la celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden también comprender agentes tamponadores. Pueden también contener agentes opacificadores y pueden también ser de una composición que libere el componente(s) activo(s) sólo, o de preferencia, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden 30 usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, vaporizadores, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. También están contempladas dentro del ámbito de esta invención las formulaciones oftálmicas, las gotas óticas y las gotas oculares. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se preparan disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz de polímero o en un gel. 45

Se apreciará también que los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden usarse en terapias de combinación, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse al mismo tiempo con, previo a, o posteriormente a, uno o más compuestos terapéuticos o procedimientos médicos diferentes. La combinación particular de terapias (compuestos terapéuticos o procedimientos) para utilizar en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los compuestos terapéuticos deseados y/o procedimientos y el efecto terapéutico deseado a alcanzar. Se apreciará también que las terapias utilizadas pueden alcanzar un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, puede administrarse un compuesto de la invención al mismo tiempo con otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden alcanzar diferentes efectos (por ejemplo, el control de cualquier efecto adverso). Según se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad, o afección particular, se conocen como "adecuados para la enfermedad, o afección, que se está tratando". Por ejemplo, los agentes terapéuticos adicionales ejemplares incluyen, pero no se limitan a: analgésicos no opioides (indoles tales como Eto- 55 dolac, Indometacina, Sulindac, Tolmetina; napftilalkanonas tales como Nabumetona; oxicams tales como Piroxicam; derivados de para aminofenol, tales como Acetaminofeno; ácidos propiónicos tales como Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno, Naproxeno sódico, Oxaprozina; salicilatos tales como Aspirina, trisalicilato de colina magnesio, Diflunisal; fenamatos tales como el ácido meclofenámico, ácido Mefenámico; y pirazoles tales como 65

Fenilbutazona); o agonistas opioides (narcóticos) (tales como Codeína, Fentanilo, Hidromorfona, Levorfanol, Meperidina, Metadona, Morfina, Oxiconona, Oximorfona, Propoxifeno, Buprenorfina, Butorfanol, Dezocina, Nalbufina, y Pentazocina). Además, pueden utilizarse enfoques de analgésicos no fármacos en combinación con la administración de uno o más compuestos de la invención. Por ejemplo, también pueden utilizarse enfoques anestesiológicos (infusión intraespinal, bloqueo neural), neuroquirúrgicos (neurolysis de vías del SNC), neuroestimuladores (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, estimulación de la columna dorsal), fisiátricos (terapia física, dispositivos ortésicos, diatermia), o psicológicos (procedimientos cognitivos, hipnosis, biofeedback, o procedimientos conductuales). Otros agentes o enfoques adecuados están descritos en general en The Merck Manual, Seventeenth Edition, Ed. Mark H. Beers and Robert Berkow, Merck Research Laboratories, 1999, y en el sitio web de Food and Drug Administration, www.fda.gov.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la invención no será mayor que la cantidad que se administrará normalmente en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. De preferencia, la cantidad del agente terapéutico adicional en las composiciones divulgadas en el presente documento variará desde aproximadamente 50% hasta 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de esta invención o sus composiciones farmacéuticamente aceptables pueden también incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, muelles y catéteres. Por consiguiente, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como se describe en general anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. En aún otro aspecto, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como se describe en general anteriormente, y en clases y subclases en este documento, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de los dispositivos implantables recubiertos se describen en las Patentes de EEUU 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, vinil acetato de etileno, y sus mezclas. Los recubrimientos pueden recubrirse además por medio de un recubrimiento superior adecuado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos, o sus combinaciones, para impartir características de liberación controlada en la composición.

Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de NaV1.8 en una muestra biológica o en un paciente, cuyo procedimiento comprende administrar al paciente, o poner dicha muestra biológica en contacto con, un compuesto de la presente invención o una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica" según se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o sus extractos; materiales de biopsias obtenidos de un mamífero o sus extractos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros líquidos corporales o sus extractos.

La inhibición de la actividad de NaV 1.8 en una muestra biológica es útil para una diversidad de objetos que son conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de tales objetos incluyen, pero no se limitan a, el estudio de los canales iónicos de sodio en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparadora de nuevos inhibidores de canales iónicos de sodio.

Para que la invención descrita en el presente documento se entienda de manera más completa, se exponen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos son sólo para objeto ilustrativo y no deben considerarse de ninguna manera como limitantes de la presente invención.

Ejemplos

Procedimientos generales de CL/EM

Los datos de CL/EM se adquirieron usando un CL/EM PESciex API-150-EX, bombas Shimadzu LC-8A, procesador de muestras automatizado Gilson 215, módulo de inyección Gilson 819, caudal 3,0 ml/minuto, gradiente de CH₃CN al 10-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%), columna C18Phenomenex Luna 5u (50 x 4,60 mm), detector UV/Visible Shimadzu SPD-10A, detector de dispersión de luz evaporativo (ELSD) Cedex 75.

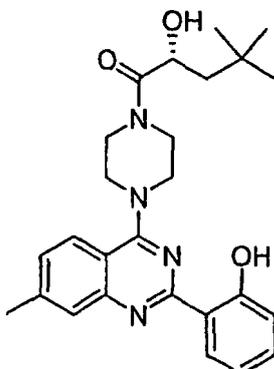
60

65

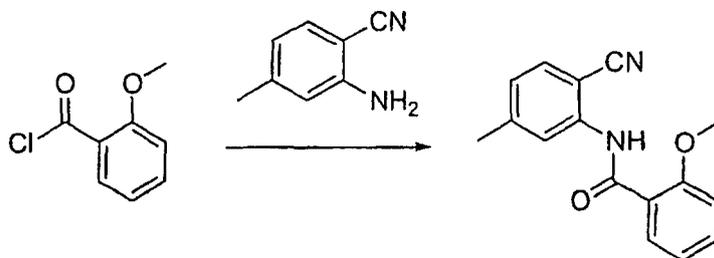
ES 2 327 945 T3

Ejemplo 101

(R)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,4-dimetilpentan-1-ona

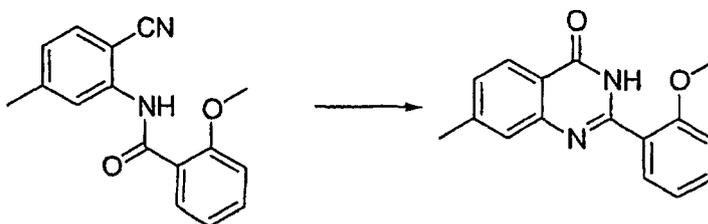


20 *N*-(2-Ciano-5-metil-fenil)-2-metoxi-benzamida



35 A una disolución agitada de 4-metil-2-aminobenzonitrilo (100 g, 0,75 mol) en 800 ml de CH₂Cl₂ se le añadió trietilamina (77,4 g, 0,76 mol) y dimetilaminopiridina (4,62 g, 0,037 mol). La disolución se enfrió hasta 0-5°C y se añadió cloruro de o-anisoílo (129 g, 0,75 mol) durante 1 hora manteniendo la temperatura de reacción a 0-5°C. La reacción se agitó a continuación a 30-40°C durante 3 horas. Se añadió agua (400 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se separó la fase orgánica y la disolución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (600 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío para dar un residuo sólido, al que se le añadieron 800 ml de hexano. La suspensión se agitó y se filtró para dar *N*-(2-ciano-5-metil-fenil)-2-metoxi-benzamida como un polvo amarillo (180 g, 90%). pf 147-149°C. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,429 (s, 3H), 4,2 (s, 3H), 6,8-7,2 (m, 3H), 7,4-7,6 (m, 2H), 8,2-8,4 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 10,8 (sa, 1H); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 22,68, 55,7, 99, 111,27, 116,7, 120,3, 121,1, 124,15, 131,7, 132,25, 133,67, 141,32, 141,1, 157,2, 163. M/z (obs., [m+H]⁺) = 268.

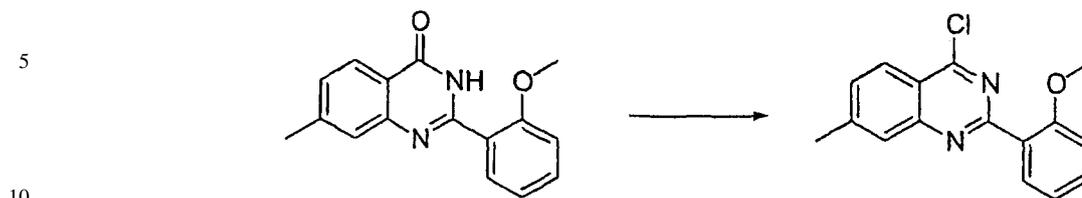
45 *2*-(2-Metoxifenil)-7-metil-3H-quinazolin-4-ona



55 A una suspensión agitada mecánicamente de *N*-(2-ciano-5-metilfenil)-2-metoxibenzamida (180 g, 0,67 mol) en 1,8 l de etanol bajo una atmósfera de N₂ se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 6 N (310 g en 1,25 l de agua). A la mezcla anterior, se le añadió lentamente peróxido de hidrógeno al 30% (350 ml, 3,64 mol). A continuación se calentó la disolución lentamente hasta 80°C y se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el etanol, dando una suspensión que se extinguió con agua helada (1,8 l) y se acidificó con ácido acético hasta pH 5-6 para dar un residuo sólido. El sólido se filtró y se lavó con agua, a continuación se disolvió en 5,5 l de CH₂Cl₂ y se lavó con agua (2 x 18 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar un sólido amarillo claro (100 g, 54%). pf 165-170°C. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,429 (s, 3H), 4,2 (s,3), 6,8-7,2 (m, 3H), 7,4-7,6 (m, 2H), 8,2-8,4 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 10,8 (sa, 1H); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 21,68, 55,6, 111,3, 118,2, 119,6, 121,1, 125,7, 127,14, 127,64, 130,96, 132,56, 144,9, 149,06, 150,42, 157,25, 161,52. M/z (obs., [m+H]⁺) = 268.

ES 2 327 945 T3

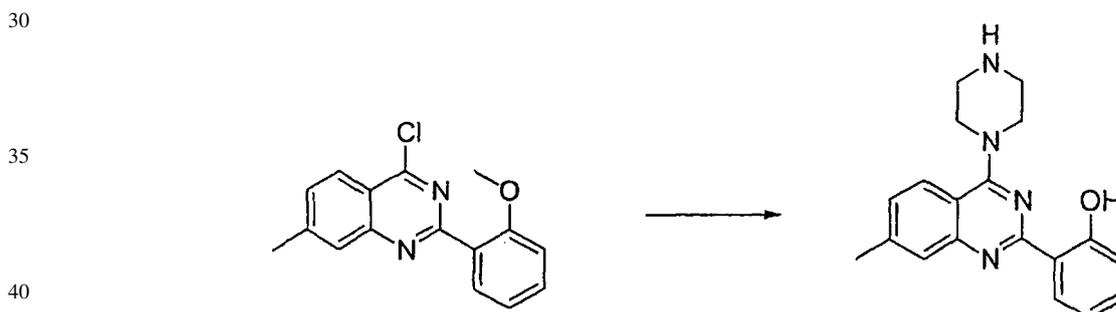
4-Cloro-2-(2-metoxi-fenil)-7-metil-quinazolina



15 A una suspensión agitada mecánicamente de 2-(2-metoxifenil)-7-metil-3H-quinazolin-4-ona (100 g, 0,37 mol) en 1 l de tolueno se le añadió diisopropil etilamina (100 ml), seguido por oxiclورو de fósforo (69 g, 0,45 mol). A continuación, se calentó la reacción hasta 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se destiló bajo presión reducida para eliminar el tolueno y el residuo resultante se disolvió en 2,2 l de CH₂Cl₂. Se añadió agua helada y se ajustó el pH hasta 8-9 con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio manteniendo la temperatura por debajo de los 20°C. Se separó la fase orgánica resultante y se extrajo la disolución acuosa con CH₂Cl₂, a continuación se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se destiló bajo presión reducida. El producto bruto se disolvió en CH₂Cl₂/hexano 2:1 y se hizo pasar la disolución a través de gel de sílice (2,5 kg, malla 60-120), seguido por el lavado en lecho de sílice con CH₂Cl₂/hexano 2:1 hasta la elución del producto. Las fracciones puras se recogieron y se combinaron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Se añadió hexano (500 ml) y la mezcla se agitó y se filtró para dar 4-cloro-2-(2-metoxifenil)-7-metil-quinazolina como un sólido blanco a blancuzco (77 g, 72%). pf 161-164°C. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,6 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,9-7,2 (m, 2H), 7,4-7,6 (m, 2H), 7,7-8 (d, 2H), 8,2 (d, 1H); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 22,23, 56,06, 112,2, 120,26, 120,69, 125,34, 127,94, 130,45, 131,08, 131,08. M/z (obs., [m+H⁺]) =285.

25

2-(7-Metil-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il)-fenol



45 Se enfrió una disolución en agitación de 4-cloro-2-(2-metoxifenil)-7-metilquinazolina (91 g, 320 mmol) y CH₂Cl₂ (2,0 l) bajo una atmósfera de N₂ hasta -30°C. Se añadió gota a gota tribromuro de boro (957 ml, 957 mmol, 1,0 M en CH₂Cl₂) durante un período de 30 minutos a -30 hasta -40°C. Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó calentar la mezcla hasta 25°C. La mezcla se vertió cuidadosamente en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (4,0 l) en agitación. Se separó la porción orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. El sólido resultante se suspendió en CH₂Cl₂ (400 ml) bajo una atmósfera de N₂, seguido por la adición de trietilamina (64,8 g, 640 mmol). La disolución se enfrió hasta -10°C. Se añadió una disolución de piperazina (55,0 g, 640 mmol) en CH₂Cl₂ (400 ml) en una única porción y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 hora. La temperatura de la disolución se elevó hasta 23°C tras la adición de la piperazina. La disolución se repartió entre CH₂Cl₂ y H₂O. La porción orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 5% en CH₂Cl₂ para obtener un sólido color bronce. Se trituró el sólido resultante con Et₂O/hexanos 1:1 para obtener un sólido amarillo que se secó bajo vacío para dar 2-(7-metil-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il)-fenol como un sólido amarillo claro (93,0 g, 290 mmol, 91%). CL/EM: m/z 321,1 (M+H)⁺ a los 2,34 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

50

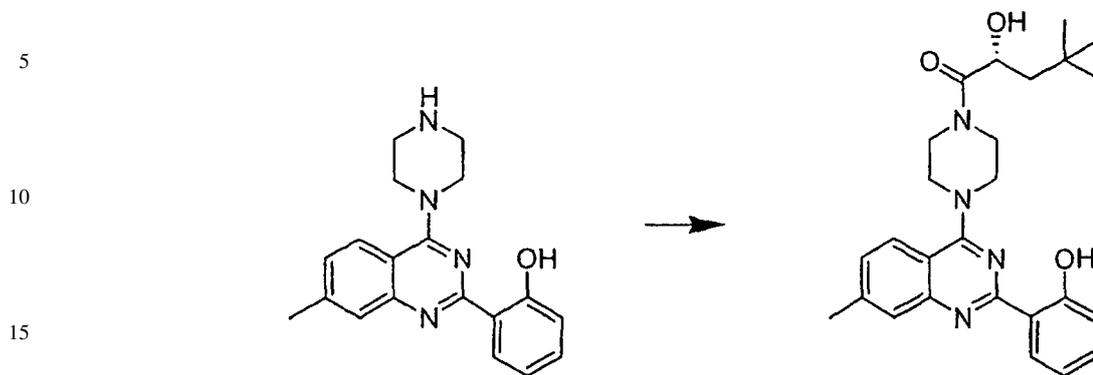
55

60

65

ES 2 327 945 T3

(*R*)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,4-dimetilpentan-1-ona



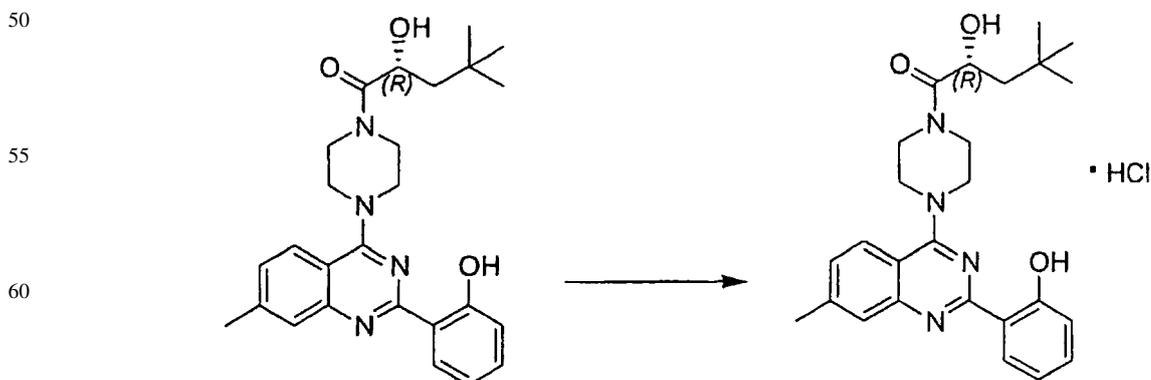
20 Procedimiento A

25 Se colocó 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol) en un tubo cargado con una varilla de agitación seguido por ácido (*R*)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentanoico en 1 ml de DMF y trietilamina (31,57 mg, 0,312 mmol) y la reacción se enfrió hasta 0°C. A continuación se añadió HATU (71 mg, 0,187 mmol) y se dejó agitar la reacción a 0°C durante 10 minutos y a continuación se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se completó tras 40 minutos, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la sal TFA de (*R*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,4-dimetilpentan-1-ona. CL/EM: *m/z* 449,3 (M+H)⁺ a los 2,75 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

30 Procedimiento B

35 Se suspendió 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (250 mg, 0,74 mmol) en DMF anhidro (5 ml) y se enfrió hasta una temperatura interna de 0°C. Bajo una atmósfera de N₂, se añadió ácido (*R*)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentanoico (125,4 mg, 0,858 mmol) seguido por trietilamina (0,218 ml, 1,56 mmol). A esta disolución en agitación se le añadió HATU (356 mg, 0,936 mmol). Tras completar la adición de HATU, la mezcla se dejó calentar hasta 10°C. Tras 45 minutos se completó la reacción y se extinguió con una porción igual de agua helada. Se formó un precipitado amarillo que se recogió por medio de filtración en vacío y se disolvió en CH₂Cl₂. Esta disolución se desecó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite viscoso amarillo-anaranjado. El material bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂ al 88%-hexanos (1:1) y EtOAc al 12% para dar (*R*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,4-dimetilpentan-1-ona como una espuma de color amarillo pálido (265 mg, 76%). CL/EM: *m/z* 449,3 (M+H)⁺ a los 2,75 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 2H), 4,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,06-3,67 (m, 8), 2,52 (s, 3H), 1,56 (dd, J = 14,3, 3,0 Hz, 1H), 1,42 (dd, J = 14,3, 8,8 Hz, 1H), 0,97 (s, 9H).

Clorhidrato de (*R*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,4-dimetilpentan-1-ona



Se disolvió (*R*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,4-dimetilpentan-1-ona (265 mg, 0,367 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml) seguido por la adición de Et₂O (6 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se añadió una disolución de HCl 2,0 M en Et₂O (0,296 ml, 0,591 mmol) durante un período de 1 minuto. La disolución

ES 2 327 945 T3

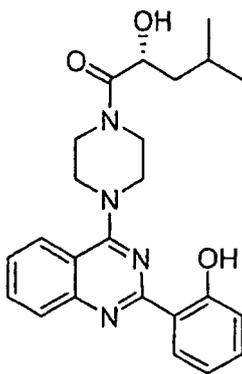
de reacción cambió de una disolución amarilla transparente a una suspensión cremosa blancuzca. Tras completar la adición de la disolución de HCl, la reacción se dejó agitar durante otros 10 minutos. Se recogió el producto por medio de filtración en vacío, se lavó con 3 ml de Et₂O y se secó bajo vacío para obtener clorhidrato de (*R*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,4-dimetilpentan-1-ona como un sólido blanco (261 mg, 91%). CL/EM: *m/z* 449,3 (M+H)⁺ a los 2,79 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 2H), 4,47-4,44 (m, 1H), 4,13-4,04 (m, 4H), 3,91-3,68 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,57 (dd, J = 14,3, 3,1 Hz, 1H), 1,42 (dd, J = 14,3, 8,8 Hz, 1H), 0,97 (s, 9H).

10

Ejemplo 102

(*R*)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona

15



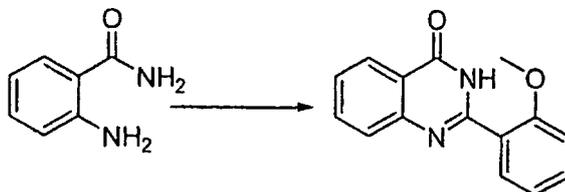
20

25

30 2-(2-Metoxifenil)quinazolin-4(3H)-ona

Procedimiento A

35



40

A una mezcla enfriada (0-5°C) de antranilamida (350 g, 2,57 mol) y trietilamina (286 g, 2,83 mol) en THF (2,5 l) se le añadió gota a gota cloruro de o-anisólo (437 g, 2,57 mol) manteniendo la temperatura entre 0-20°C. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó en vacío y el residuo se lavó varias veces con agua. El residuo húmedo se suspendió en NaOH ac. 2 M (13 l) y la mezcla se calentó hasta reflujo. Tras 20 minutos, se obtuvo una disolución transparente. Tras 1 hora de reflujo se enfrió la disolución transparente en un baño de agua helada y a continuación se acidificó hasta pH 6 con HCl ac. conc. Se filtró la suspensión y el residuo se lavó minuciosamente con agua. Se secó el sólido blanco por medio de destilación azeotrópica con tolueno, se obtuvo 2-(2-metoxifenil)quinazolin-4(3H)-ona (567 g) en un 82%. RMN de ¹H (200 MHz, Me₂SO-d₆): δ 3,90 (s, 3 H), 7,20 (m, 2 H), 7,60 (t, 2 H), 7,85 (m, 3 H), 8,20 (d, 1 H), 12,20 (s, 1 H).

50

Procedimiento B

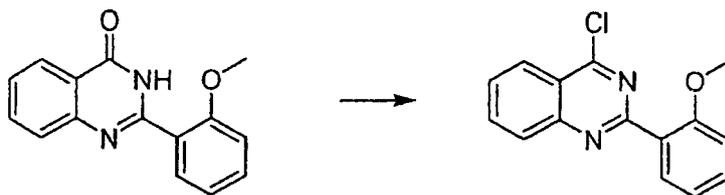
55

En un matraz de 2 l de base redonda, de tres bocas, equipado con un agitador superior y condensador de reflujo se suspendió antranilamida (20,0 g, 147 mmol) y carbonato de potasio (28,4 g, 206 mmol) en 1 l éter seco y se calentó hasta reflujo. Se añadió lentamente cloruro de o-anisólo (32,5 g, 191 mmol) a la mezcla en reflujo. Tras 3 horas a reflujo, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se eliminó el éter bajo presión reducida, el residuo resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido resultante se suspendió a continuación en 600 ml de disolución ac. de NaOH al 5% y se hirvió durante una hora. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se neutralizó con ácido acético, tras lo que precipitó 2-(2-metoxifenil)quinazolin-4(3H)-ona. El producto se recogió por medio de filtración, se lavó con agua y se secó durante la noche en vacío para dar 27 g (73%) de 2-(2-metoxifenil)quinazolin-4(3H)-ona pura. CL/EM: *m/z* 253,0 (M+H)⁺ a los 3,22 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (DMSO) δ 3,86 (s, 3H), δ 7,09 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), δ 7,70 (m, 2H), δ 7,80 (m, 1H), δ 8,14 (d, 1H), δ 12,11 (s, 1H); RMN de ¹³C (DMSO) δ 55,75, δ 111,86, δ 120,89, δ 120,97, δ 122,74, δ 125,75, δ 126,45, δ 127,26, 130,41, 132,13, 134,32, 148,97, δ 152,48, δ 157,12, δ 161,35.

65

ES 2 327 945 T3

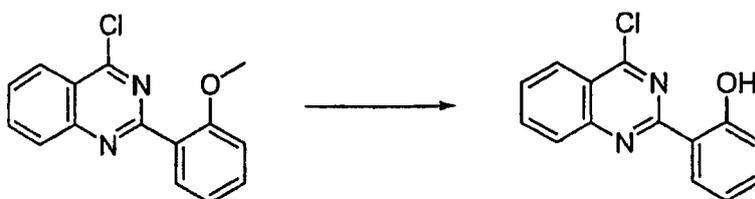
4-Cloro-3,4-dihidro-2-(2-metoxifenil)quinazolina



15 Se llevó hasta reflujo una suspensión de 2-(2-metoxifenil)quinazolin-4(3H)-ona (567 g, 2,1 mol) en cloruro de fosforilo (2 l, 21 mol) y una cantidad catalítica de N,N-dimetil anilina. La reacción comenzó inmediatamente con la evolución de gas (HCl) tras la adición de N,N-dimetil anilina. Tras cesar la producción de gas, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se evaporó el POCl₃ en exceso. La disolución oscura resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió lentamente en hielo y agua, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. La suspensión fría se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó en vacío. El material bruto se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂). Rendimiento: 189 g (33%) de 4-cloro-3,4-dihidro-2-(2-metoxifenil)quinazolina. RMN de ¹H (300 MHz, Me₂SO-d₆): δ 3,85 (s, 3 H), 7,15 (t, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,60 (t, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,8 (d, 1 H), 7,9 (t, 1 H), 8,2 (d, 1 H).

20

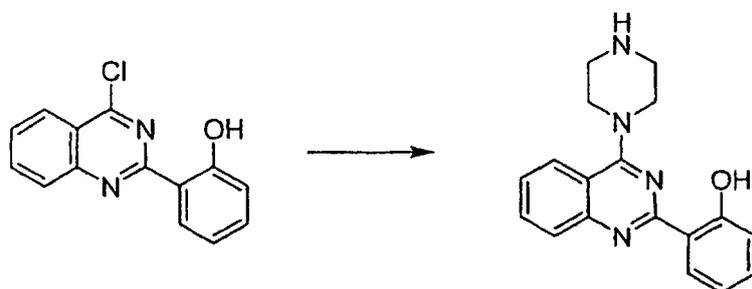
2-(4-Cloroquinazolin-2-il)fenol



35 A una disolución de 4-cloro-2-(2-metoxifenil)quinazolina (1,0 g, 3,7 mmol) en 40 ml de CH₂Cl₂ a -78°C se le añadió gota a gota 5 equivalentes de BBr₃ 1 M. Tras completar la adición se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se extinguió con NaHCO₃ tras 90 minutos. El producto se extrajo dos veces con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂:hexanos 60:40 dio 2-(4-cloroquinazolin-2-il)fenol (700 mg, 74%). CL/EM: *m/z* 257,1 (M+H)⁺ a los 3,75 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (m, 1H), 8,24 (m, 3H), 7,89 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,05 (m, 2H).

40

2-(4-(Piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol



60 A una disolución de 2-(4-cloroquinazolin-2-il)fenol (2,0 g, 7,8 mmol) en CH₂Cl₂ a 0°C se le añadió rápidamente una disolución de piperazina (2,01 g, 23,4 mmol) y trietilamina (2,17 ml, 15,6 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La reacción se extinguió con 25 ml de agua y se extrajo con (3 x 15) ml de CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 2-(4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (1,98 g, 83%). CL/EM: *m/z* 307,3 (M+H)⁺ a los 1,47 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 3,85 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,94 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H).

65

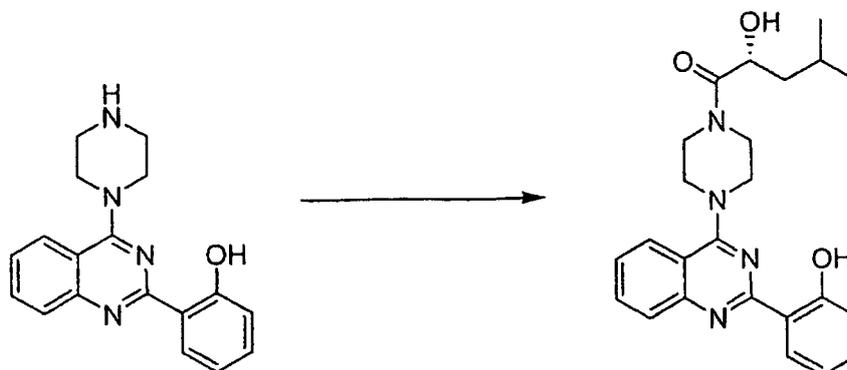
ES 2 327 945 T3

(R)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona

5

10

15



20

25

A una disolución de 2-(4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (250 mg, 0,82 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) se le añadió trietilamina (227 μl , 1,63 mmol) seguido por la adición de ácido *(R)*-2-hidroxi-4-metilpentanoico (140 mg, 1,06 mmol) y HATU (403 mg, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se extinguió con H_2O . La fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-10% en CH_2Cl_2 :hexanos 50:50 dio *(R)*-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona (265 mg, 77%). CL/EM: m/z 421,30 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 2,57 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,47 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 4,92 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 0,92 (q, $J = 3,8$ Hz, 6H).

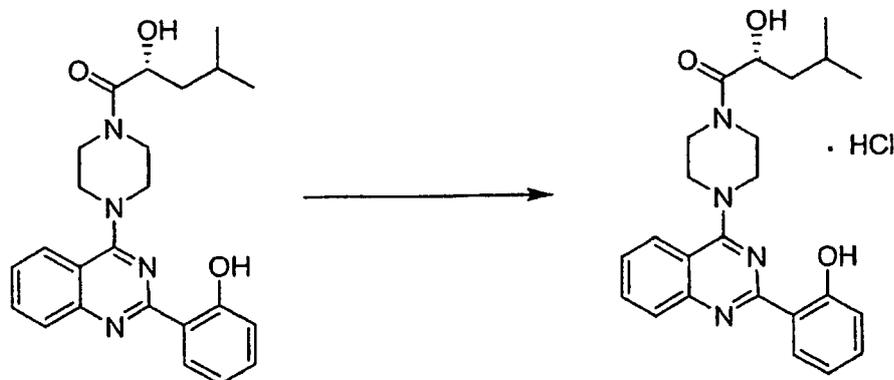
30

Clorhidrato de *(R)*-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona

35

40

45



50

55

A una disolución de *(R)*-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona (265 mg, 0,63 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) bajo atmósfera inerte se le añadieron 10 ml de éter seguidos por la adición gota a gota de HCl 2 M (0,31 ml, 0,63 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos antes de filtrar el precipitado formado para dar clorhidrato de *(R)*-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona (261 mg, 91%). CL/EM: m/z 421,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 2,60 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,28 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,10 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 1,77 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 0,91 (dd, $J = 6,6, 3,1$ Hz, 6H).

60

65

ES 2 327 945 T3

Ejemplo 103

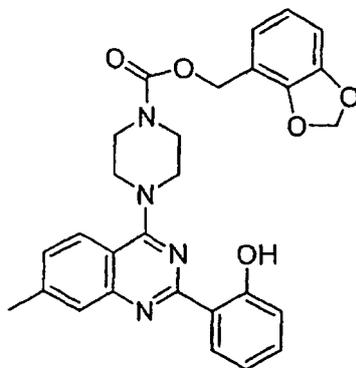
4-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (benzo[d][1,3]dioxol-7-il)metilo

5

10

15

20



25

30

1H-imidazol-1-carboxilato de (benzo[d][1,3]dioxol-7-il)metilo



35

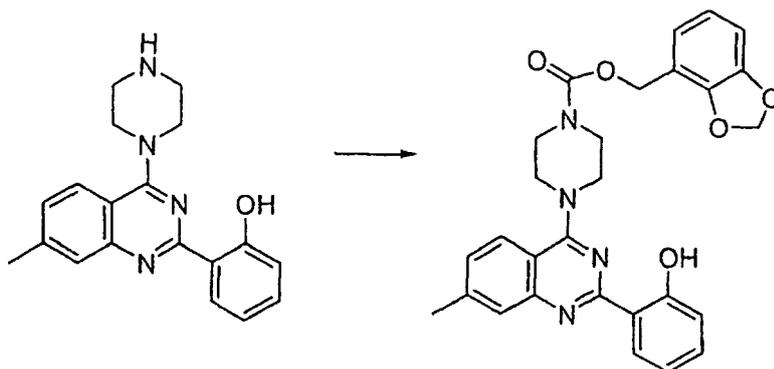
Se calentó una disolución de (benzo[d][1,3]dioxol-7-il)metanol (2 g, 13,14 mmol) y di(1H-imidazol-1-il)metanona (4,26 g, 26,28 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ durante la noche a 50°C. La reacción se extinguió con agua, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 10-70% en CH₂Cl₂ dio 1H-imidazol-1-carboxilato de (benzo[d][1,3]dioxol-7-il)metilo (2,8 g, 86%).

40

4-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (benzo[d][1,3]dioxol-7-il)metilo

45

50



55

60

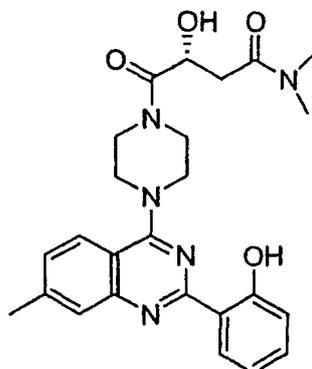
Se calentó una disolución de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol), 1H-imidazol-1-carboxilato de (benzo[d][1,3]dioxol-7-il)metilo (78 mg, 0,32 mmol) y trietilamina (44,6 μl, 0,32 mmol) en DMSO (500 μl) en un sintetizador de microondas a 200°C durante 10 minutos. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio 4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (benzo[d][1,3]dioxol-7-il)metilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 499,3 (M+H)⁺ a los 2,97 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

65

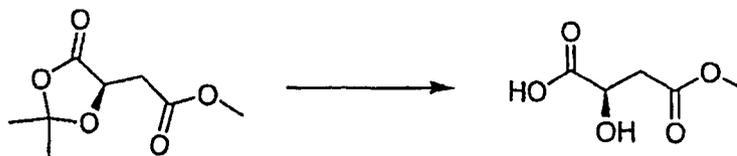
ES 2 327 945 T3

Ejemplo 104

(R)-3-Hidroxi-4-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-*N,N*-dimetil-4-oxobutanamida

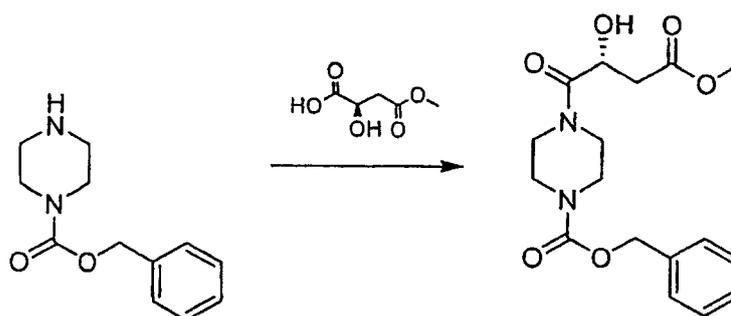


Ácido *(R)*-3-(Metoxicarbonil)-2-hidroxipropanoico



Se agitó 2-((*R*)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)acetato de metilo (17,1 g, 90,9 mmol) en una mezcla de THF:HCl 1 M 1:1 (200 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras la adición de NaCl hasta casi saturación de la fase acuosa, se extrajo la mezcla con EtOAc y los extractos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener ácido *(R)*-3-(metoxicarbonil)-2-hidroxipropanoico como un aceite. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,58-4,55 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,98-2,84 (m, 2H).

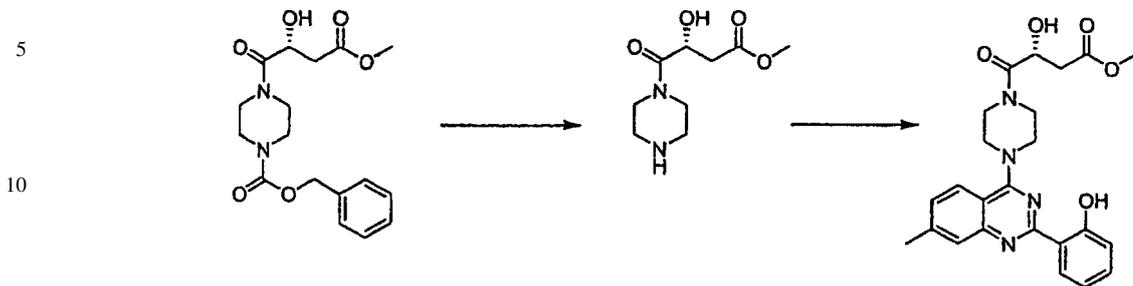
Benciléster del ácido 4-((*R*)-2-hidroxi-3-metoxicarbonil-propionil)-piperazin-1-carboxílico



Se añadió EDCI (3,6 g, 19 mmol) a una disolución de ácido *(R)*-3-(metoxicarbonil)-2-hidroxipropanoico (2,8 g, 19 mmol) y HOBt (2,6 g, 19 mmol) en DMF(200 ml). Tras agitar esta mezcla durante 5 minutos, se añadió piperazin-1-carboxilato de bencilo (4,2 g, 3,6 ml, 19 mmol) y trietilamina (2,6 ml, 19 mmol) y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Tras lavar las fases orgánicas con salmuera y agua, secar sobre Na₂SO₄ y concentrar, la purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂ dio benciléster del ácido 4-((*R*)-2-hidroxi-3-metoxicarbonilpropionil)-piperazin-1-carboxílico como un aceite (2,19 g, 33%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,31 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,79-4,74 (m, 1H), 3,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71-3,44 (m, 7H), 2,62 (d, J = 5,8 Hz, 2H).

ES 2 327 945 T3

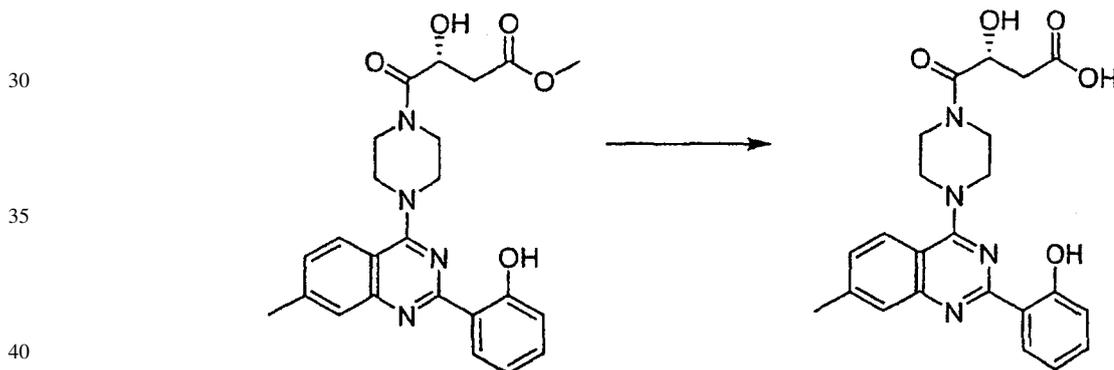
3-Hidroxi-4-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobutanoato de (R)-metilo



15 Se agitó benciléster del ácido 4-((R)-2-hidroxi-3-metoxicarbonil-propionil)-piperazin-1-carboxílico (0,52 g, 1,5 mmol) y MeOH (15 ml) con Pd al 10%/C bajo una atmósfera de H₂ a presión ambiental durante la noche. Tras la filtración y evaporación del disolvente, el residuo se resuspendió en CH₂Cl₂ y se añadió 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,40 g, 1,50 mmol) más trietilamina (0,41 ml, 3,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂ proporcionó 3-hidroxi-4-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobutanoato de (R)-metilo (0,38 g, 57%). CL/EM: *m/z* 451,1 (M+H)⁺ a los 2,18 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

20

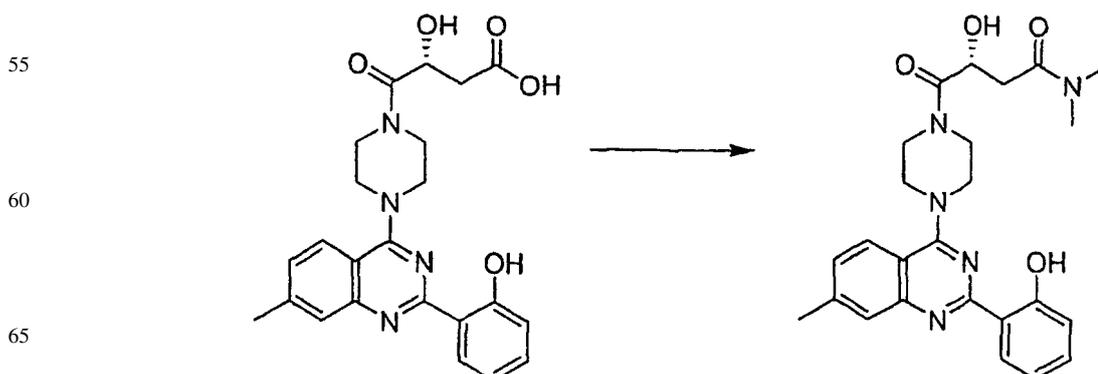
25 Ácido (R)-3-hidroxi-4-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-oxo-butírico



45 Se añadió LiOH·H₂O (19,8 mg, 0,47 mmol) a una disolución de metiléster del ácido (R)-3-hidroxi-4-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metilquinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-oxo-butírico (71 mg, 0,16 mmol) en 2 ml de THF:H₂O (1:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M y a continuación se extrajo con EtOAc. Tras secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se la concentró y a continuación se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-15%/CH₂Cl₂ para dar ácido (R)-3-hidroxi-4-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-oxo-butírico (52 mg, 75%). CL/EM: *m/z* 437,3 (M+H)⁺ a los 2,04 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

50

(R)-3-Hidroxi-4-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetil-4-oxobutanamida

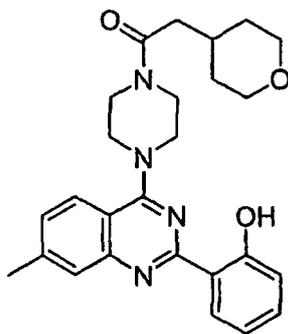


ES 2 327 945 T3

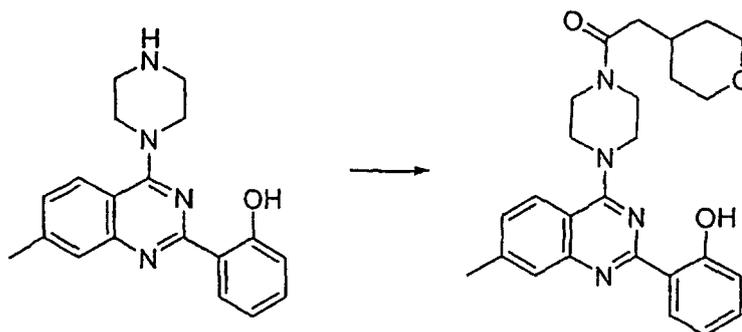
Se agitó ácido (*R*)-3-hidroxi-4-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-oxo-butírico (17 mg, 0,039 mmol) y HATU (16 mg, 0,043 mmol) en DMF (0,5 ml). Tras añadir dimetilamina (2 M en THF, 0,10 ml, 0,19 mmol), se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. La purificación por medio de HPLC preparativa en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (*R*)-3-hidroxi-4-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-*N,N*-dimetil-4-oxobutanamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 436,3 (M+H)⁺ a los 1,94 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 105

(2-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)etanona



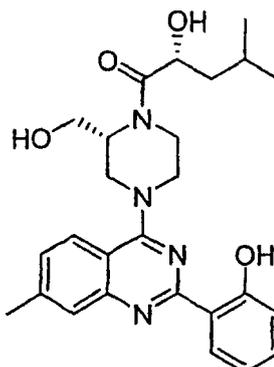
(2-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)etanona



A una disolución de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (30 mg, 0,09 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (13,5 mg, 0,09 mmol) seguido por la adición de trietilamina (25 μ l), a continuación HATU (44 mg) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La Purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)etanona como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 447,10 (M+H)⁺ a los 2,32 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

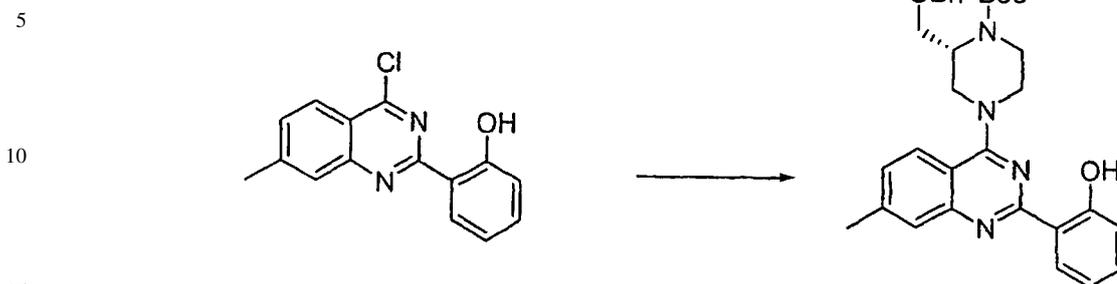
Ejemplo 106

(*R*)-2-Hidroxi-1-((*R*)-2-(hidroximetil)-4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona



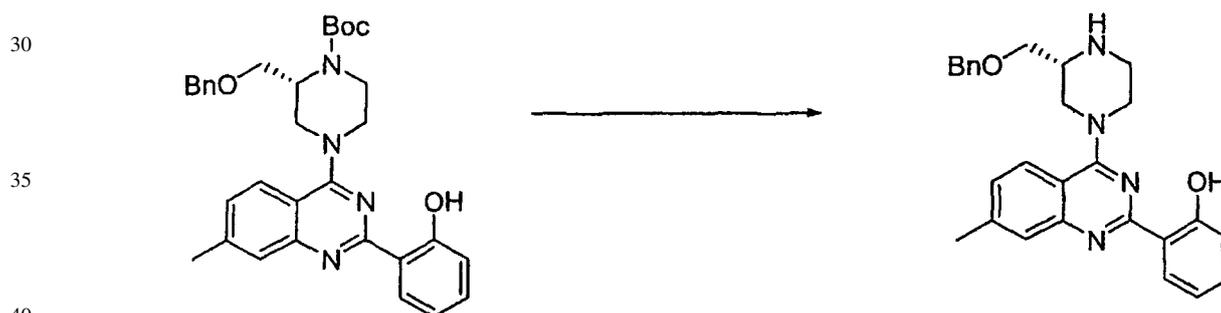
ES 2 327 945 T3

2-((Benciloxi)metil)-4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo



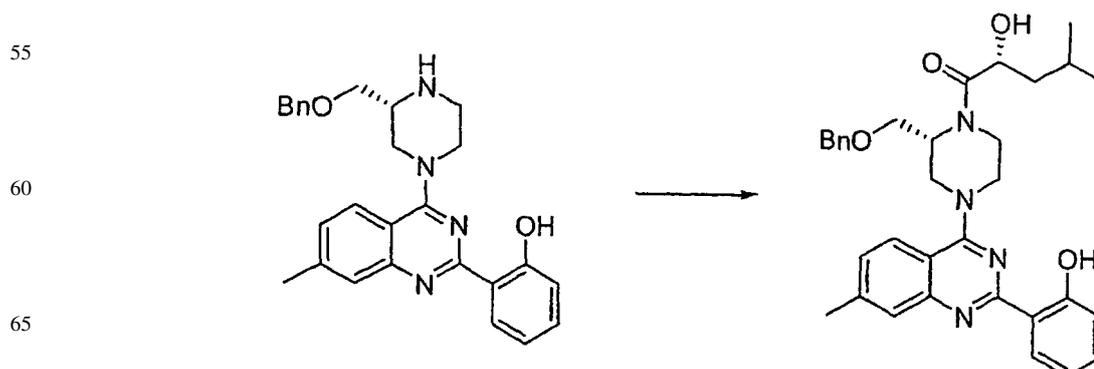
20 A una disolución de 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (450 mg, 1,66 mmol) en 10 ml DMF se le añadió una disolución de 2-((benciloxi)metil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (610 mg, 1,99 mmol) en DMF y trietilamina (0,46 ml). A continuación se sometió la mezcla de reacción a refluxo a 85°C durante 30 minutos, se extinguió con agua, se extrajo dos veces con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 2-((benciloxi)metil)-4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (760 mg, 85%). Este material se usó en la siguiente etapa sin otra purificación. CL/EM: *m/z* 541,5 (M+H)⁺ a los 3,37 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

25 2-(4-((*R*)-3-((Benciloxi)metil)piperazin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol



45 A una disolución de 2-((benciloxi)metil)-4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (760 mg, 1,72 mmol) en 15 ml de CH₂Cl₂ se le añadió 10 ml de TFA. La reacción se agitó durante 1 hora. Se eliminó el TFA bajo vacío y la reacción se neutralizó usando a disolución de NaOH 1 M. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener 2-(4-((*R*)-3-((benciloxi)metil)piperazin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (570 mg, 92%). Este material se usó en la siguiente etapa sin otra purificación. CL/EM: *m/z* 441,5 (M+H)⁺ a los 2,44 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

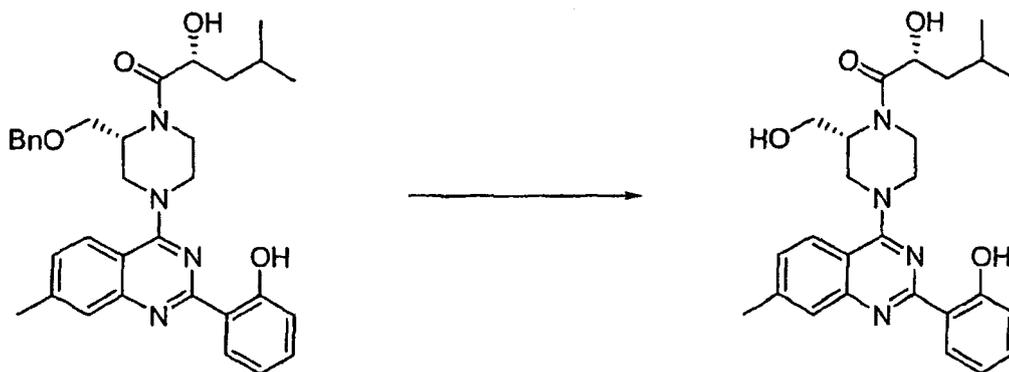
50 (*R*)-1-((*R*)-2-((Benciloxi)metil)-4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona



ES 2 327 945 T3

A una disolución de 2-(4-((*R*)-3-((benciloxi)metil)piperazin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (100 mg, 0,22 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió ácido (*R*)-2-hidroxi-4-metilpentanoico (30 mg, 0,22 mmol) seguido por la adición de trietilamina (61 μ l), a continuación HATU (109 mg) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (*R*)-1-((*R*)-2-((benciloxi)metil)-4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 555,7 (M+H)⁺ a los 3,13 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

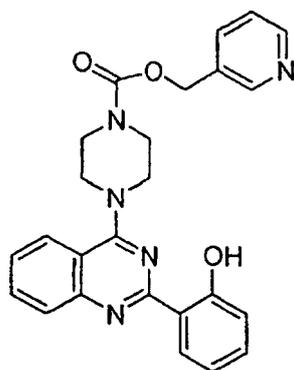
(*R*)-2-Hidroxi-1-((*R*)-2-(hidroximetil)-4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona



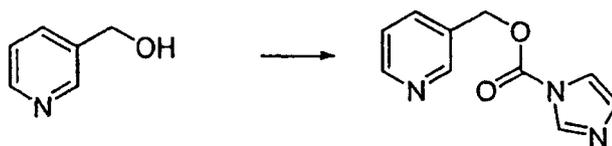
A una disolución de trifluoroacetato de (*R*)-1-((*R*)-2-((benciloxi)metil)-4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona (29,6 mg, 0,053 mmol) en etanol se le añadió Pd(OH)₂ (188 mg) y la reacción se calentó a 50°C bajo atmósfera de H₂ a presión ambiental. Se filtró la reacción y la purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (*R*)-2-hidroxi-1-((*R*)-2-(hidroximetil)-4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 465,50 (M+H)⁺ a los 2,47 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 107

4-(2-(2-Hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (piridin-3-il)metilo



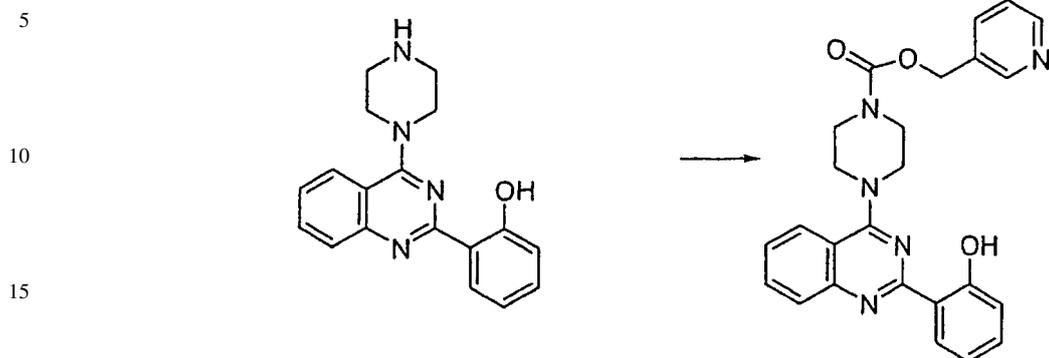
1*H*-imidazol-1-carboxilato de (piridin-3-il)metilo



Se calentó una disolución de (piridin-3-il)metanol (2 g, 18,32 mmol) y di(1*H*-imidazol-1-il)metanona (5,94 g, 36,65 mmol) en 20 ml CH₂Cl₂ durante la noche a 50°C. La reacción se extinguió con agua, se extrajo dos veces con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 10-70% en CH₂Cl₂ dio 1*H*-imidazol-1-carboxilato de (piridin-3-il)metilo (3,1 g, 84%). CL/EM: m/z 204,1 (M+H)⁺ a los 0,39 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,68 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,46 (s, 2H).

ES 2 327 945 T3

4-(2-(2-Hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (piridin-3-il)metilo

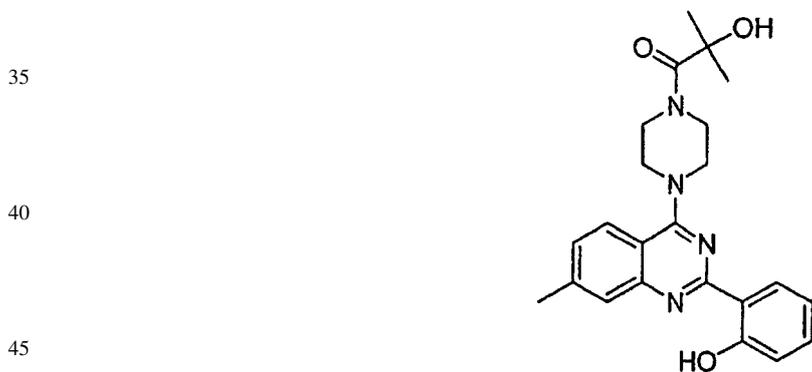


20 Se calentó una disolución de 2-(4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol), 1*H*-imidazol-1-carboxilato de (piridin-3-il)metilo (67 mg, 0,32 mmol) y trietilamina (44,6 μ l, 0,32 mmol) en DMSO (500 μ l) en un sintetizador de microondas a 200°C durante 10 minutos. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio 4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (piridin-3-il)metilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 442,50 (M+H)⁺ a los 1,97 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

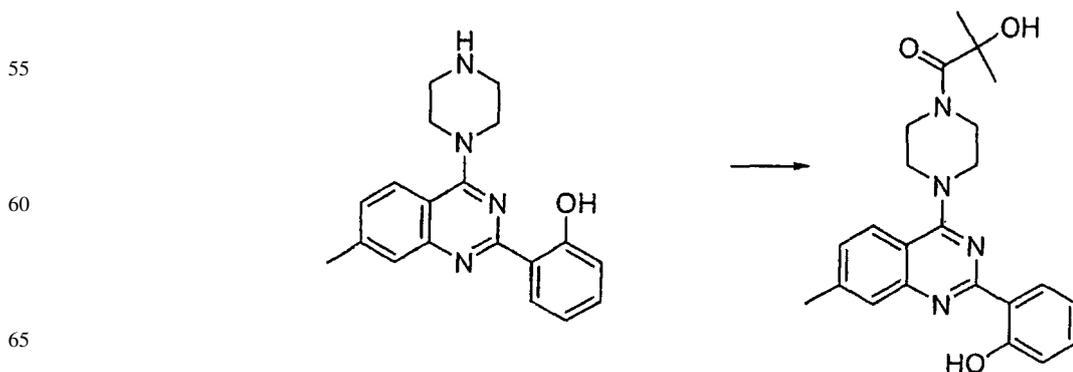
25

Ejemplo 108

30 2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona



50 2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona

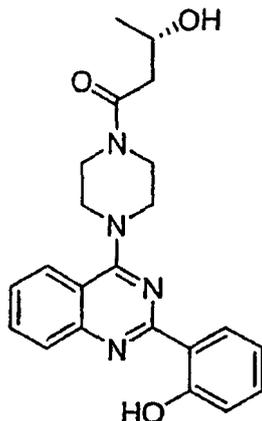


ES 2 327 945 T3

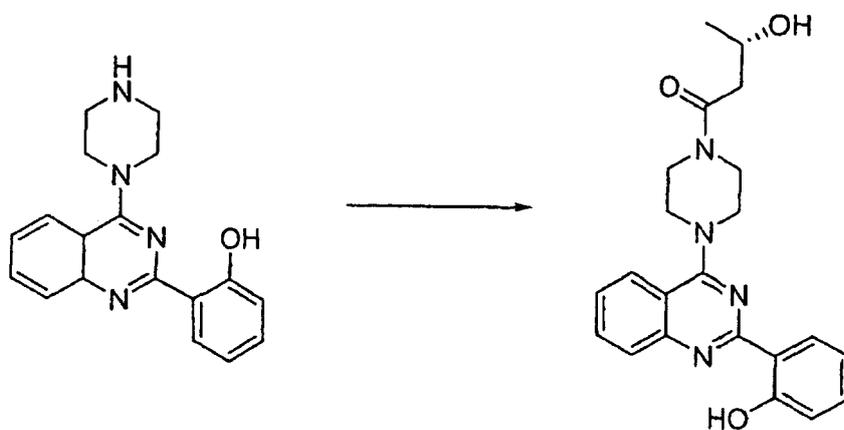
Se añadió una disolución de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (70 mg, 0,22 mmol) en DMF (0,5 ml) al ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (29,6 mg, 0,284 mmol). Se siguió por la adición de trietilamina (61 μ l), a continuación una disolución de HATU (108 mg) en 0,5 ml de DMF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio 2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 407,50 (M+H)⁺ a los 2,21 (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 109

(*S*)-3-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona



(*S*)-3-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona

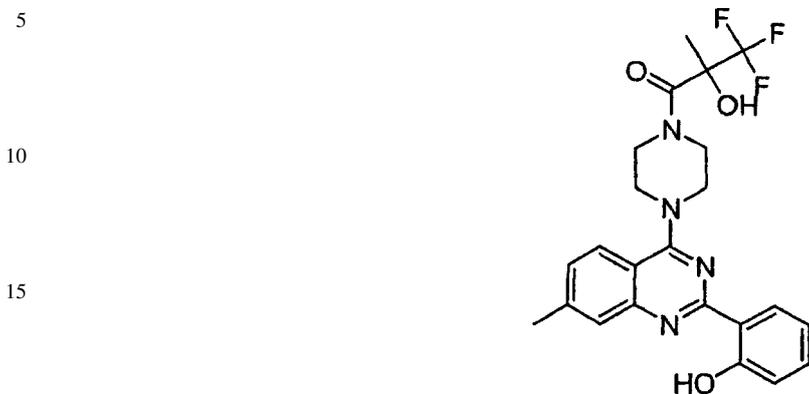


Se añadió una disolución de 2-(4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (70 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,5 ml) al ácido (*S*)-3-hidroxibutanoico (31,0 mg, 0,297 mmol). Se siguió por la adición de trietilamina (63 μ l), a continuación una disolución de HATU (113 mg) en 0,5 ml DMF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (*S*)-3-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 393,1 (M+H)⁺ a los 2,04 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

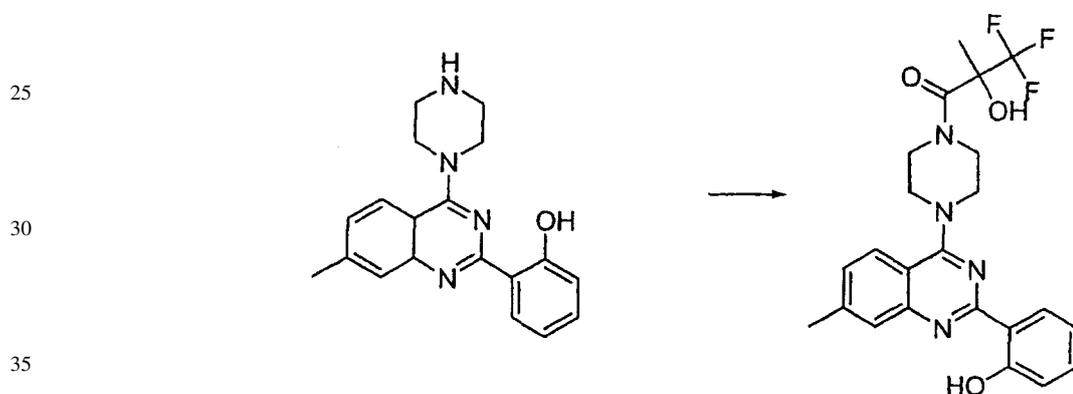
ES 2 327 945 T3

Ejemplo 110

2-(Trifluorometil)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona



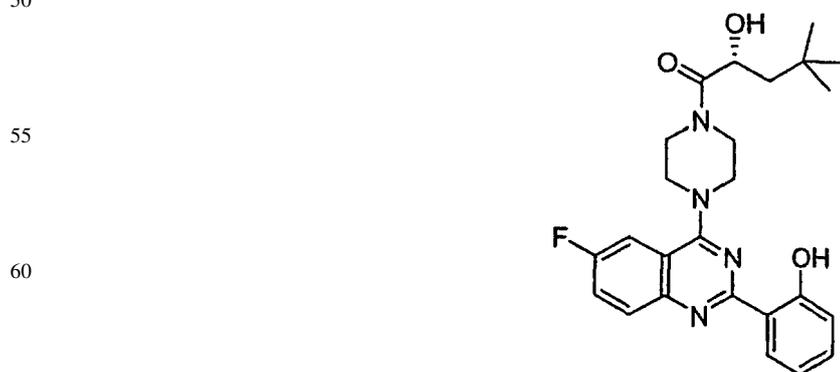
20 2-(Trifluorometil)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona



40 Se añadió una disolución de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (70 mg, 0,22 mmol) en DMF (0,5 ml) al ácido 2-(trifluorometil)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (45 mg, 0,284 mmol). Se siguió por la adición de trietilamina (61 μ l) y a continuación una disolución de HATU (108 mg) en 0,5 ml de DMF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) dio 2-(trifluorometil)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 461,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 2,56 minutos ((CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

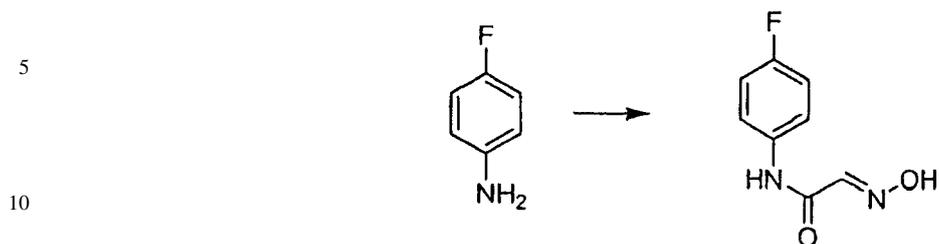
Ejemplo 111

50 (*R*)-1-(4-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-1-ona



ES 2 327 945 T3

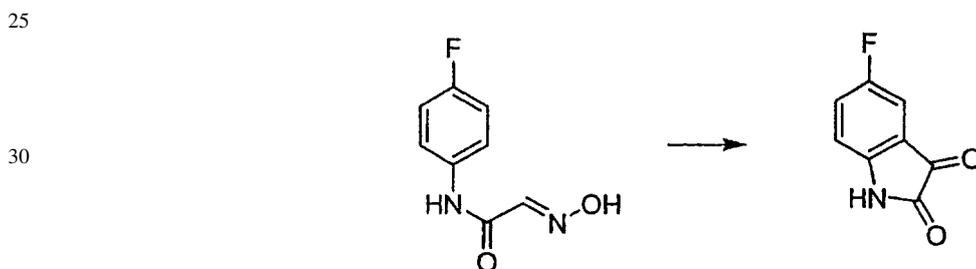
(E)-N-(4-Fluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetamida



15 Se añadió lentamente 4-fluoroanilina (58,2 g, 0,50 mol) a una disolución acuosa de HCl al 10%. Esta suspensión se añadió a una mezcla de hidrato de cloral (95 g, 0,55 mol) y sulfato de sodio (0,5 kg) en 750 ml agua con agitación mecánica. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (116 g, 1,63 mol) disuelto en agua (250 ml) y la suspensión resultante se calentó a 100°C. Tras alcanzar esta temperatura, se retiró inmediatamente el manto calefactor y se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente. El precipitado formado se recogió por medio de filtración, se lavó con agua (2 x 300 ml) y se secó en un horno de vacío a 60°C. Rendimiento: 78,2 g de N-(4-fluorofenil)-2-hidroxiiminoacetamida como un sólido blancuzco.

20

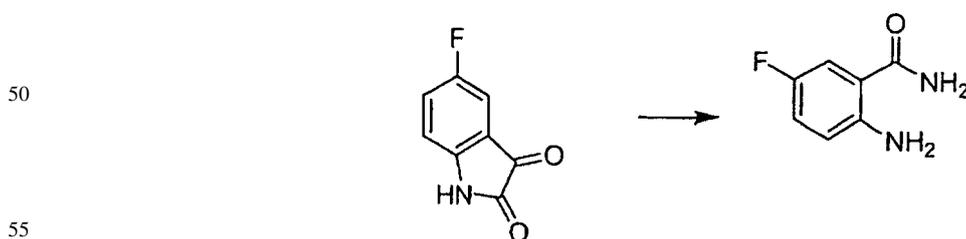
5-Fluoroindolin-2,3-diona



35 Se calentó ácido sulfúrico concentrado (200 ml) a 50°C y se añadió lentamente N-(4-fluorofenil)-2-hidroxiiminoacetamida. La disolución negra se calentó cuidadosamente a 90°C. A esta temperatura, fue necesario enfriar ligera para mantener la temperatura a 90°C. Cuando no hubo más desarrollo de calor, la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante otra media hora. La disolución rojo oscuro se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 3 l de agua helada y 1 l de acetato de etilo con agitación vigorosa. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (1 x 1 l, 1 x 0,5 l). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 35,3 g (52%) de un sólido rojo oscuro, 5-fluoro-1H-indol-2,3-diona.

40

2-Amino-5-fluorobenzamida

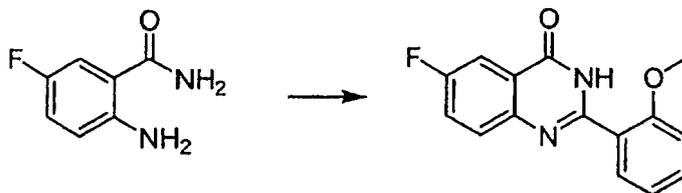


Se calentó 5-fluoro-1H-indol-2,3-diona (35,3 g, 213 mmol) en ácido acético (300 ml), 1 ml de ácido sulfúrico concentrado y 22 ml de peróxido de hidrógeno ac. al 35% a 70°C. La disolución se mantuvo a esa temperatura una hora y media, tiempo durante el que se formó un sólido en la mezcla de reacción. Tras enfriar hasta temperatura ambiente este sólido se recogió por medio de filtración y se lavó tres veces con agua. El sólido húmedo se suspendió en 150 ml de agua y se añadieron 40 ml de una disolución de amoníaco ac. al 25%. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido formado se recogió mediante filtración y se lavó dos veces con agua. El sólido se secó por medio de destilación azeotrópica con tolueno (3 x 100 ml) para dar 2-amino-5-fluorobenzamida (9,5 g). Los filtrados combinados se extrajeron con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 2-amino-5-fluorobenzamida (3,5 g) como un sólido blancuzco. Se combinaron ambas fracciones para uso en la siguiente etapa de la reacción.

60

65

6-Fluoro-2-(2-metoxifenil)-3H-quinazolin-4-ona



5

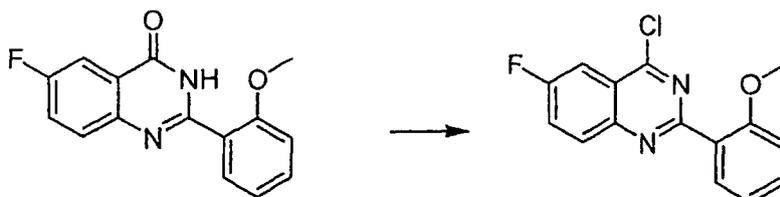
10

Se añadió gota a gota cloruro de o-anisólo (15,7 g, 92 mmol) a una disolución de 2-amino-5-fluorobenzamida de aminobenzamida (13,0 g, 84 mmol) y trietilamina (16 ml, 110 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) enfiada en un baño de hielo. Inmediatamente comenzó a formarse un precipitado. La agitación de la disolución continuó durante 5 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado se recogió mediante filtración y se lavó dos veces con éter dietílico y se secó a 50°C en vacío. El sólido seco se suspendió en una disolución de hidróxido de sodio acuosa 2 N (250 ml) y se calentó a reflujo hasta que se obtuvo una disolución transparente (3 horas). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se acidificó hasta pH<1 con HCl acuoso concentrado. El precipitado formado se recogió mediante filtración y se lavó dos veces con agua, dos veces con metanol y dos veces con éter dietílico. El sólido se secó en un horno a 45°C para dar 6-fluoro-2-(2-metoxifenil)-3H-quinazolin-4-ona (18,2 g, 80%) como un sólido blanco.

15

20

4-Cloro-6-fluoro-2-(2-metoxifenil)quinazolina



30

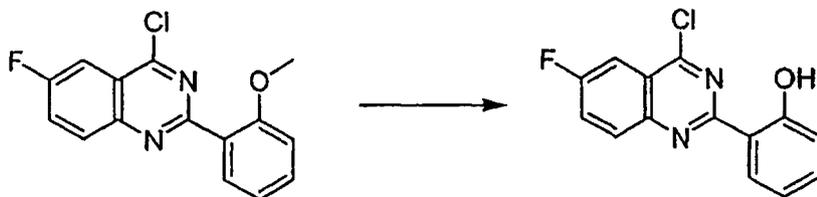
35

Se calentó una suspensión de 6-fluoro-2-(2-metoxifenil)-3H-quinazolin-4-ona (14,0 g, 52 mmol), *N,N*-dimetilanilina (6,6 ml, 52 mmol) y oxiclorigo de fósforo (4,8 ml, 52 mmol) en benceno (100 ml) a reflujo hasta que se obtuvo una disolución oscura, transparente (1 hora). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se redujo el volumen bajo presión reducida. El residuo oleoso, negro se vertió en 300 g de hielo. Se añadió diclorometano (600 ml) con agitación vigorosa y se mantuvo la temperatura en todo momento por debajo de 5°C. Se controló el pH y se añadió el hidróxido de sodio acuoso 1 N hasta que el pH fue 10-11. La mezcla se agitó durante una hora a una temperatura inferior a 5°C y el pH se mantuvo entre 10 y 11 por adición de hidróxido de sodio acuoso 1 N. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó hidróxido de sodio acuoso 1 N helado (2 x 200 ml). Se añadieron heptanos (300 ml) a la fase orgánica. Esta mezcla se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/heptanos (2:1). Se combinaron todas las fracciones que contenían el producto y se evaporó hasta sequedad. El residuo se trituró con heptanos para dar 4-cloro-6-fluoro-2-(2-metoxifenil)-quinazolina (11,5 g, 76%) como un sólido blanco.

40

45

2-(4-Cloro-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol



55

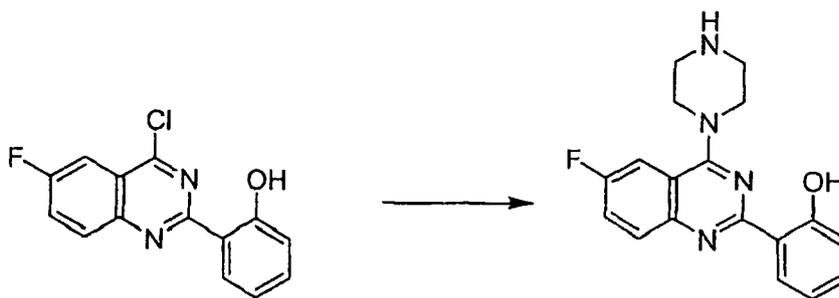
60

Se enfrió una disolución de 4-cloro-6-fluoro-2-(2-metoxifenil)quinazolina (3,0 g, 10,3 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) hasta -78°C. A continuación, se añadió gota a gota BBr₃ 1 M (51,95 ml, 59,95 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se extinguió con NaHCO₃ y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂ al 5-20% en hexanos dio 2-(4-cloro-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (1,61 g, 57%). CL/EM: *m/z* 275,1 (M+H)⁺ a los 3,8 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

65

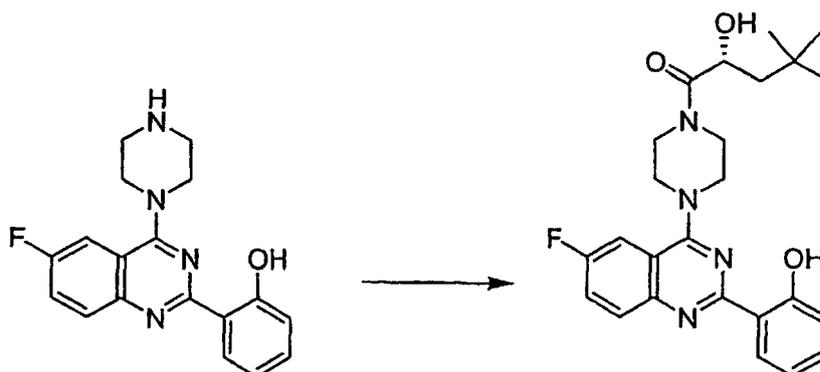
ES 2 327 945 T3

2-(6-Fluoro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol



A una disolución en agitación de 2-(6-fluoro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (500 mg, 1,82 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0°C , bajo una atmósfera de N_2 se le añadió rápidamente una disolución de piperazina (0,263 g, 7,28 mmol) y trietilamina (0,35 ml, 2,55 mmol) en CH_2Cl_2 . La mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se extinguió con H_2O , se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-5% en CH_2Cl_2 dio 2-(6-fluoro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (400 mg, 68%). CL/EM: m/z 325,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 2,12 minutos ((CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,42 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 3,83 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,92 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H).

(*R*)-1-(4-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-1-ona



Procedimiento A

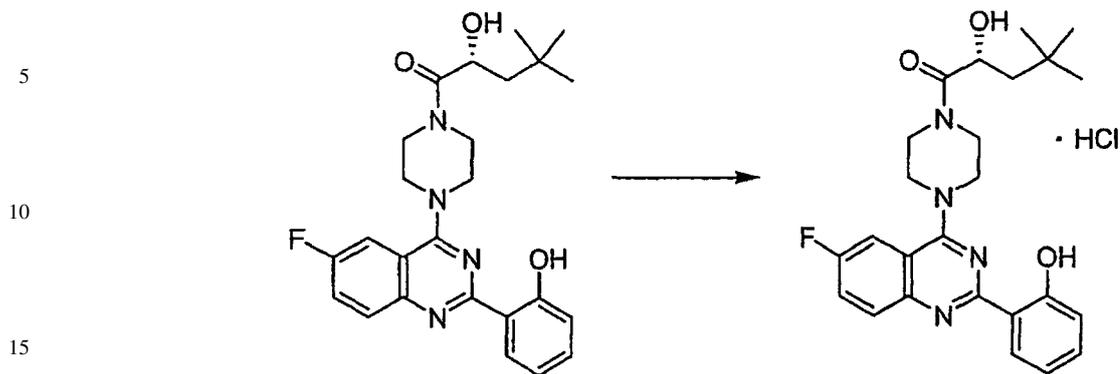
A una disolución de 2-(6-fluoro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (25 mg, 0,08 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió ácido (*R*)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentanoico (20,28 mg, 0,14 mmol) seguido por la adición de trietilamina (25 μl), a continuación HATU (44 mg) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa ((CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) dio (*R*)-1-(4-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 453,52 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 3,21 minutos ((CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Procedimiento B

A una disolución de 2-(6-fluoro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (200 mg, 0,61 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió trietilamina (170 μl , 1,22 mmol) seguido por la adición de ácido (*R*)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentanoico (116 mg, 0,79 mmol), a continuación HATU (301 mg, 0,79 mmol). Se añadieron otros 3 ml de CH_2Cl_2 y la reacción se agitó durante 3 horas. Tras extinguir con agua, la mezcla se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-10% en CH_2Cl_2 :hexanos 50:50 dio (*R*)-1-(4-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-1-ona (240 mg, 86%). m/z : $\text{M}+1$ *obs* = 453,5; t_R = 3,19 minutos RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,46 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 4,89 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,97 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 1,56 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 0,97 (s, 9H).

ES 2 327 945 T3

Clorhidrato de (R)-1-(4-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-1-ona

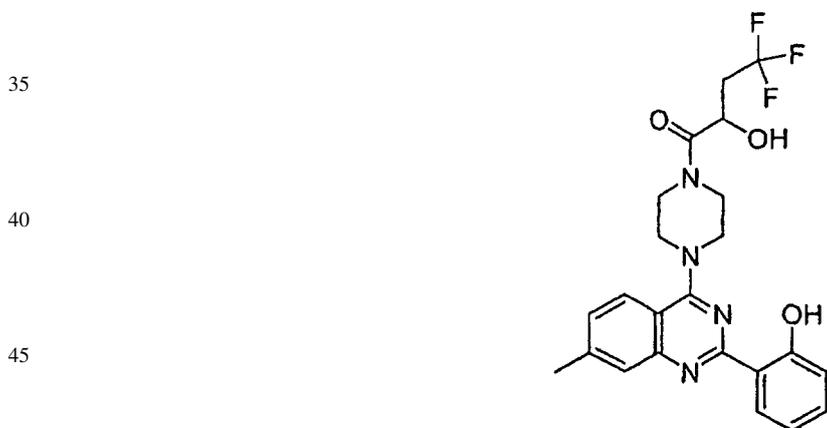


20 A una disolución de (R)-1-(4-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-1-ona (230 mg, 0,51 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) bajo una atmósfera inerte se le añadió gota a gota una disolución de HCl 2 M en éter (2,55 ml, 0,51 mmol). A continuación se le añadió éter (15 ml) que dio como resultado la formación de un precipitado que se dejó en agitación durante una hora. El producto se recogió por medio de filtración en vacío y se secó para dar clorhidrato de (R)-1-(4-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-1-ona (230 mg, 92%). CLEM: *m/z* 453,5 (M+H)⁺ a los 3,19 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 4,45 (dd, *J* = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 4,02 (m, 4H), 3,79 (m, 4H), 1,56 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 0,97 (s, 9H).

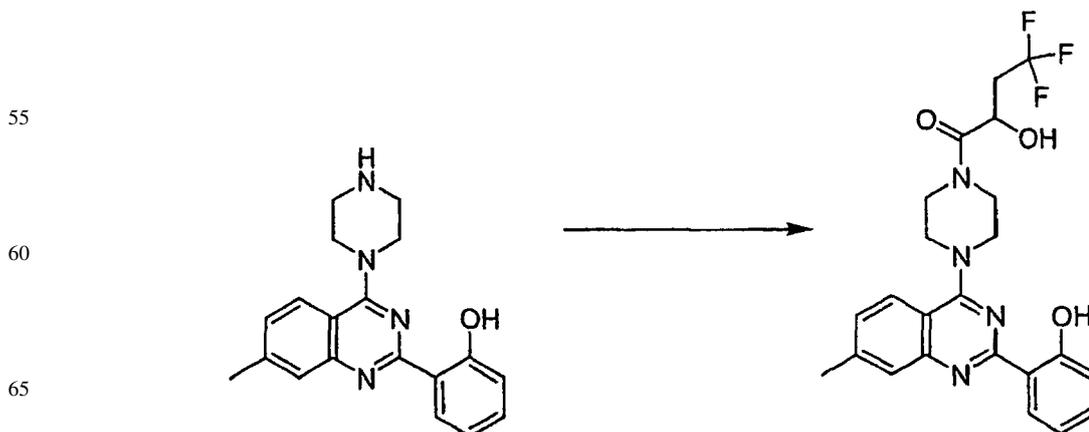
25

Ejemplo 112

30 4,4,4-Trifluoro-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona



50 4,4,4-Trifluoro-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona

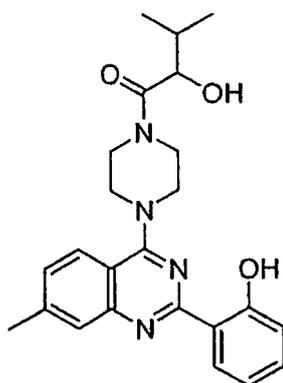


ES 2 327 945 T3

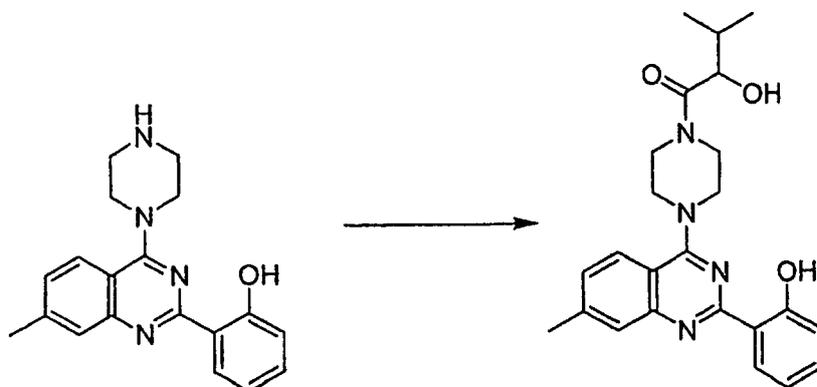
Se agitó 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (87 mg, 0,27 mmol), ácido 4,4,4-trifluoro-2-hidroxibutanoico (43 mg, 0,27 mmol), HATU (0,12 g, 0,33 mmol) y trietilamina (45 μ l, 0,33 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-20% en CH_2Cl_2 :hexanos 1:1 dio 4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona como un sólido blancuzco (86 mg, 66%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,07-3,68 (m, 9H), 2,56 (s, 3H), 2,50-2,39 (m, 2H); CL/EM: m/z 461,3 (M+H) $^+$ a los 2,49 minutos ((CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 113

2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



Procedimiento A

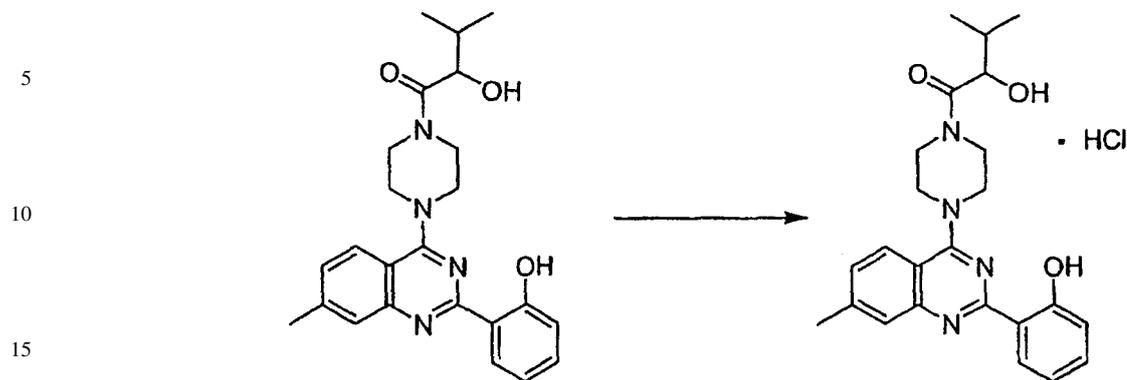
Se agitó una mezcla de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (25 mg, 0,08 mmol), ácido 2-hidroxi-3-metilbutanoico (9 mg, 0,08 mmol), BOP (35 mg, 0,08 mmol), trietilamina (22 μ l, 0,16 mmol) y DMF (0,2 ml), bajo una atmósfera de N_2 a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó a continuación por medio de HPLC preparativa en fase inversa usando CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%) para dar 2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3-metilbutan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 421,10 (M+H) $^+$ a los 2,76 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Procedimiento B

A una disolución de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (250 mg, 0,78 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) se le añadió trietilamina (217 μ l, 1,56 mmol) seguido por la adición de ácido 2-hidroxi-3-metilbutanoico (120 mg, 1,0 mmol) y HATU (380 mg, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se extinguió con H_2O . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-10% en CH_2Cl_2 :hexanos 50:50 dio 2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (230 mg, 70%). CL/EM: m/z 421,3 (M+H) $^+$ a los 2,43 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (m, 1H), 8,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 4,79 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 7,0, 5,9$ Hz, 1H), 3,87 (m, 8H), 2,52 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 0,88 (dd, $J = 22,8, 6,7$ Hz, 6H).

ES 2 327 945 T3

Clorhidrato de 2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



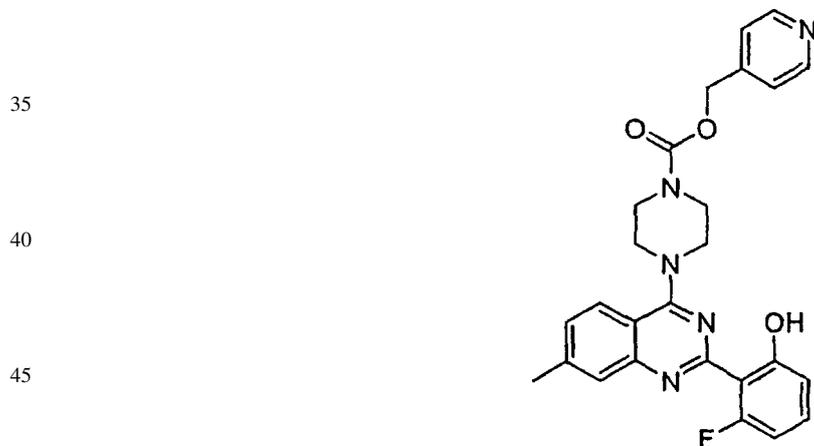
A una disolución de 2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (230 mg, 0,54 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) bajo una atmósfera inerte, se le añadió éter (12 ml) seguido por la adición gota a gota de disolución de HCl 2 M en éter (0,27 ml, 0,54 mmol) que dio como resultado la formación de un precipitado que se agitó durante una hora y a continuación se recogió por medio de filtración en vacío y se secó para dar clorhidrato de 2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (205 mg, 83%). CL/EM: m/z 421,3 (M+H)⁺ a los 2,48 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,04 (m, 2H), 4,10 (m, 5H), 3,79 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 0,87 (dd, $J = 16,3, 6,7$ Hz, 6H).

20

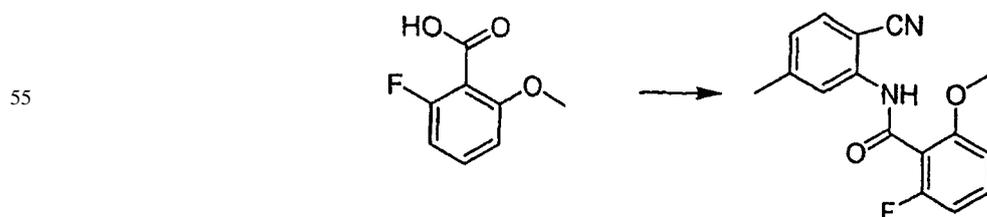
25

Ejemplo 114

30 4-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (piridin-4-il)metilo



50 N-(2-Ciano-5-metil-fenil)-2-fluoro-6-metoxi-benzamida



Se añadió ácido 6-fluoro-2-anisoico (110 g, 0,70 mol) en porciones durante 15 minutos a una mezcla de cloruro de tionilo (230 ml, 3,2 mol), tolueno (200 ml) y DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó la disolución hasta sequedad y se añadió gota a gota a una disolución de antranilonitrilo enfriada en baño de hielo (92,5 g, 0,70 mol) en piridina (200 ml). Se aclaró el embudo del goteo con una mínima cantidad de acetonitrilo. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y se vertió posteriormente en 2 l de agua helada. La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 1 hora. El sólido formado se recogió mediante filtración y se lavó dos veces con agua. La torta del filtrado se disolvió en 2 l de

65

ES 2 327 945 T3

diclorometano y esta disolución se lavó con HCl ac. 1 N (400 ml) y con NaCl ac. saturado (400 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar *N*-(2-ciano-5-metilfenil)-2-fluoro-6-metoxibenzamida (186 g, 93%) como un sólido parduzco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): 9,09 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,59-7,42 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,94-6,83 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,57 (s, 3H) ppm.

5

2-(2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-7-metil-3H-quinazolin-4-ona

10

15



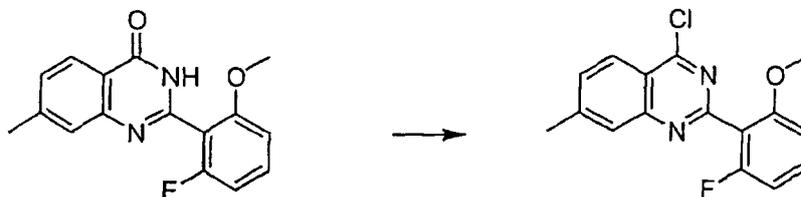
A una suspensión de *N*-(2-ciano-5-metilfenil)-2-fluoro-6-metoxibenzamida (31,5 g, 111 mmol) en etanol (626 ml) se le añadió disolución de NaOH acuosa 6 M (205 ml). Tras 10 minutos, se añadió H_2O_2 acuoso al 30% (60 ml), formando una suspensión. La reacción se calentó hasta reflujo durante 18 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió NaOH (22,2 g, 0,56 mol) y H_2O_2 acuoso al 30% (26 ml) y se calentó la reacción hasta reflujo durante seis horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió H_2O_2 acuoso al 30% (45 ml) y la reacción se calentó hasta reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió NaOH (10 g, 0,25 mol) y H_2O_2 acuoso al 30% (70 ml) y se calentó la reacción hasta reflujo durante seis horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo (800 ml). Se ajustó el pH hasta 3-4 añadiendo disolución de HCl conc. y el precipitado sólido blancuzco se filtró y se lavó con agua (3 x 40 ml). El sólido se secó bajo vacío para dar 2-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-7-metil-3H-quinazolin-4-ona (28 g, 89%).

30

4-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-7-metilquinazolina

35

40



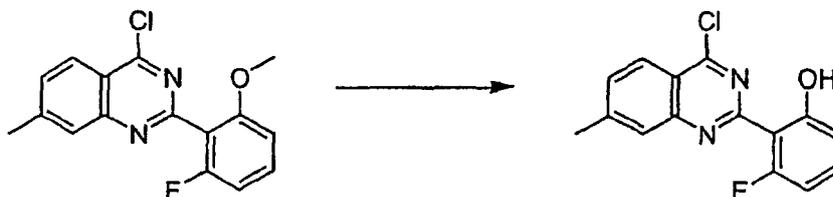
Se suspendió 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-7-metilquinazolin-4(3H)-ona (20 g, 70,35 mmol) en benceno (300 ml) bajo una atmósfera de N_2 , se siguió por la adición de *N,N*-dimetilanilina (26,8 ml, 211,05 mmol), a continuación POCl_3 (13,11 ml, 140,7 mmol). La reacción se calentó a reflujo y se observó la completa formación del producto tras 1,5 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió lentamente sobre 1 litro de hielo. A continuación se diluyó la disolución con CH_2Cl_2 y se ajustó el pH hasta 7 usando una disolución de NaHCO_3 acuosa saturada. Se repartieron las fases, se separaron y se extrajeron con CH_2Cl_2 . Se combinaron todas las fases orgánicas, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta obtener un aceite oscuro. El material bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice usando CH_2Cl_2 al 75%/hexanos al 25% para obtener 4-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-7-metilquinazolina como un sólido amarillo (18,82 g, 88%). CL/EM: m/z 302,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ a los 3,28 minutos (10%-99% CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

55

2-(4-Cloro-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol

60

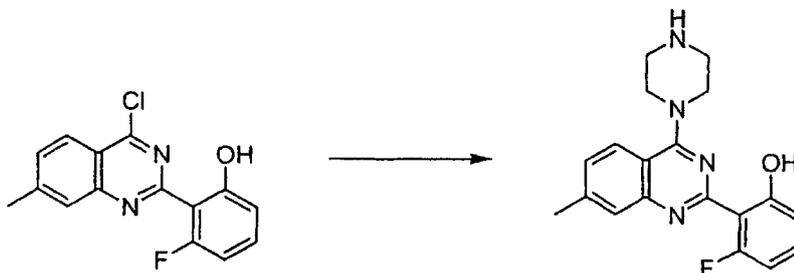
65



ES 2 327 945 T3

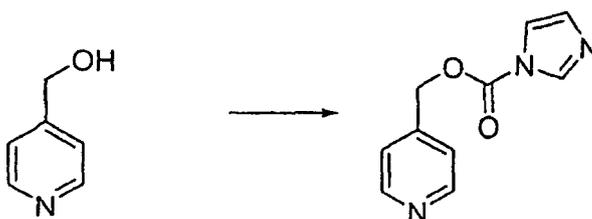
Se disolvió 4-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-7-metilquinazolina (7,0 g, 23,12 mmol) en CH_2Cl_2 (110 ml) bajo una atmósfera de N_2 y se enfrió hasta una temperatura interna de -50°C usando un baño de hielo seco/acetona. Se añadió gota a gota una disolución de BBr_3 1,0 M en CH_2Cl_2 (115,6 ml, 115,6 mmol) por medio de un embudo del goteo manteniendo la temperatura interna a -50°C . La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C y se completó la reacción tras 1,5 horas. A continuación se extinguió lentamente con disolución de NaHCO_3 acuosa saturada hasta pH 7. Tras repartir entre CH_2Cl_2 y H_2O , la mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta obtener un sólido marrón. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando CH_2Cl_2 al 75%/hexanos al 25% dio 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol como un sólido amarillo (4,37 g, 66%). CL/EM: m/z 289,1 (M+H)⁺ a los 3,71 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 6,86-6,82 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

3-Fluoro-2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol



Se suspendió 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (4,37 g, 15,14 mmol) en CH_2Cl_2 (65 ml) bajo una atmósfera de N_2 y se colocó en un baño de agua helada. A esta disolución se le añadió una disolución de piperazina (4,00 g, 45,42 mmol) y trietilamina (4,2 ml, 30,28 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) en una porción. Tras agitar la reacción durante 30 minutos, se repartió entre CH_2Cl_2 y H_2O y se separó, se extrajo la fase acuosa dos veces más con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta un sólido amarillo brillante que se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95%/5% para dar 3-fluoro-2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (4,32 g, 85%) como un sólido amarillo brillante. CL/EM: m/z 339,3 (M+H)⁺ a los 1,80 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 6,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,74-6,69 (m, 1H), 3,83 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,88 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H).

1H-imidazol-1-carboxilato de (piridin-4-il)metilo



Se calentó una disolución de (piridin-4-il)metanol (2,0 g, 18,3 mmol) y di(1H-imidazol-1-il)metanona (5,94 g, 36,6 mmol) en 20 ml CH_2Cl_2 durante la noche a 50°C . La reacción se extinguió con agua, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 10-70% en CH_2Cl_2 dio 1H-imidazol-1-carboxilato de (piridin-4-il)metilo (3 g, 81%). CL/EM: m/z 204,3 (M+H)⁺ a los 0,38 minutos (v). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (dd, $J = 4,4, 1,6$ Hz, 2H), 8,20 (t, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 4,4, 1,6$ Hz, 2H), 7,11 (dd, $J = 1,6, 0,8$ Hz, 1H), 5,45 (s, 2H).

ES 2 327 945 T3

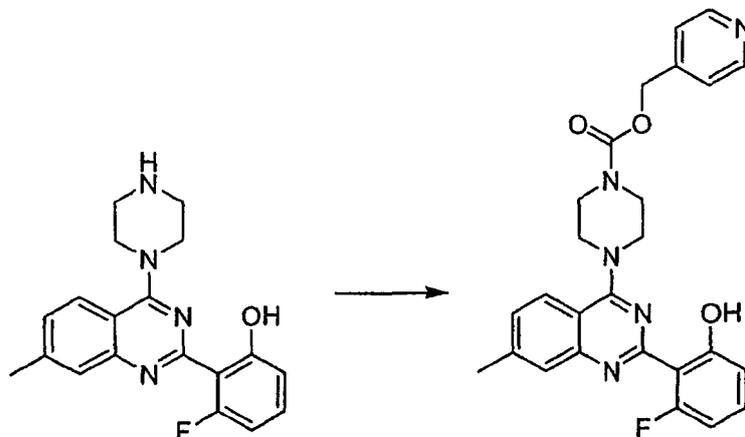
4-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (piridin-4-il)metilo

5

10

15

20



25

Se añadió 3-fluoro-2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,15 mmol), 1*H*-imidazol-1-carboxilato de (piridin-4-il)metilo (53 mg, 0,26 mmol) y trietilamina (30,4 mg, 0,3 mmol) en un tubo, seguido por la adición de DMSO (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se filtró y se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dando 4-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (piridin-4-il)metilo. CL/EM: *m/z* 474,30 (M+H)⁺ a los 1,19 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

30

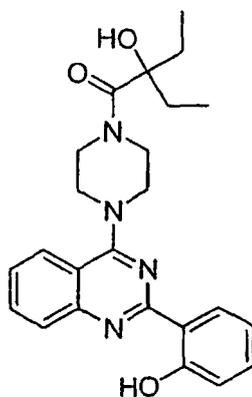
Ejemplo 115

2-Etil-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona

35

40

45



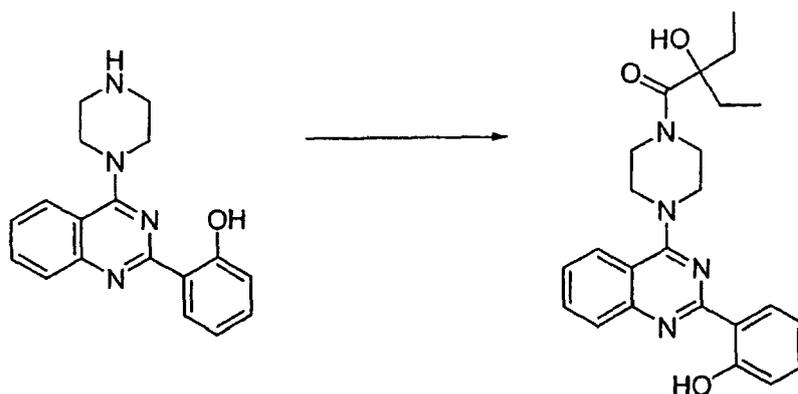
50

2-Etil-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona

55

60

65

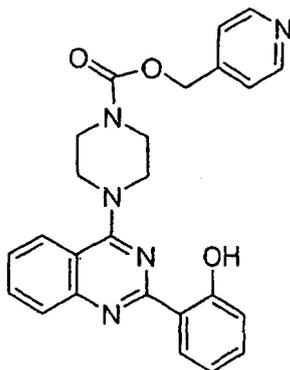


ES 2 327 945 T3

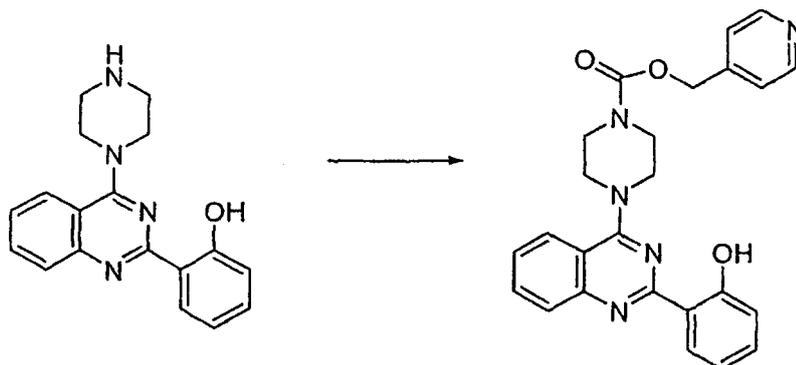
A una disolución de 2-(4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (70 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió ácido 2-etil-2-hidroxibutanoico (39,30 mg, 0,297 mmol). A continuación se añadió trietilamina (63 μ l), posteriormente una disolución de HATU (113 mg) en 0,5 ml DMF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) dio 2-etil-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 421,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 2,51 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 116

4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (piridin-4-il)metilo



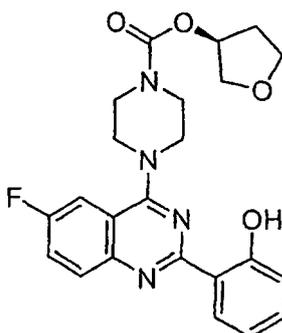
4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (piridin-4-il)metilo



Se calentó una disolución de 2-(4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol), 1*H*-imidazol-1-carboxilato de (piridin-4-il)metilo (67 mg, 0,32 mmol) y trietilamina (45 μ l, 0,32 mmol) en DMSO (500 μ l) en un sintetizador de microondas a 200°C durante 10 minutos. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) dio 4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (piridin-4-il)metilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 442,50 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 1,96 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 117

4-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (*S*)-tetrahidrofurano-3-ilo



ES 2 327 945 T3

Clorofornato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo

5



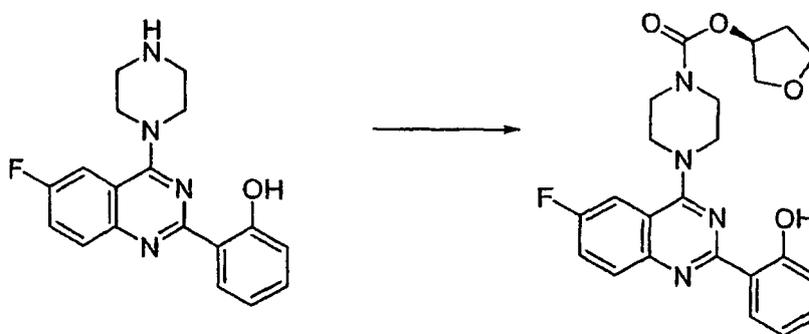
10

Se enfrió una disolución de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ol (7,9 g, 90 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (50 ml) bajo una atmósfera de N₂ en un baño de hielo y se añadió lentamente una disolución de fosgeno al 20% en tolueno (134 ml, 270 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche se eliminó y el disolvente bajo vacío para dar clorofornato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (12,1 g, 85%) como un líquido transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,42-5,39 (m, 1H), 4,01-3,84 (m, 4H), 2,31-2,13 (m, 2H).

15

4-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo

20



25

30

35

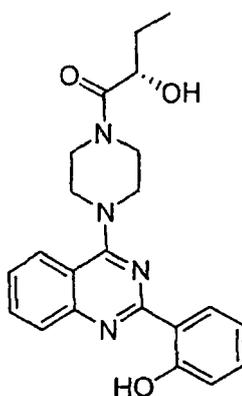
A una disolución de 2-(6-fluoro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (25 mg, 0,08 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió trietilamina (22 μl, 0,16 mmol) seguido por la adición gota a gota de clorofornato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (12 mg, 0,08 mmol) a 0°C. La reacción se completó inmediatamente tras la adición del clorofornato. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio 4-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 439,5 (M+H)⁺ a los 2,79 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

40

45 Ejemplo 118

(*R*)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona

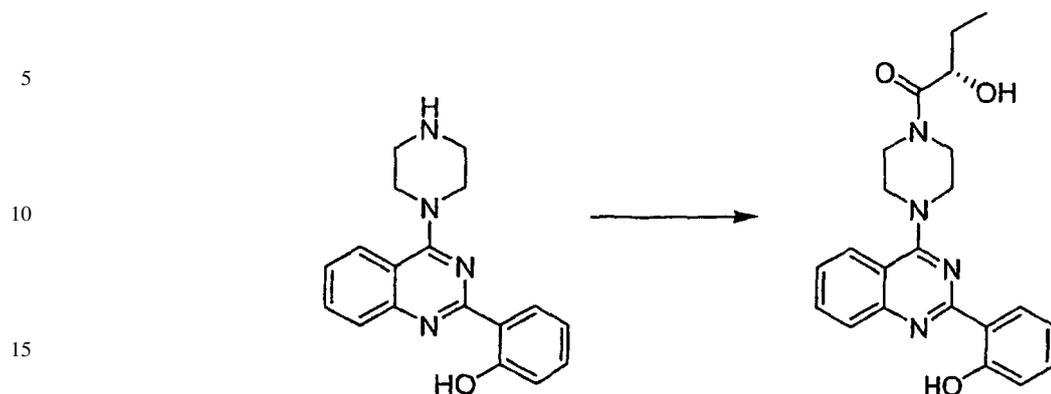
50



55

60

65

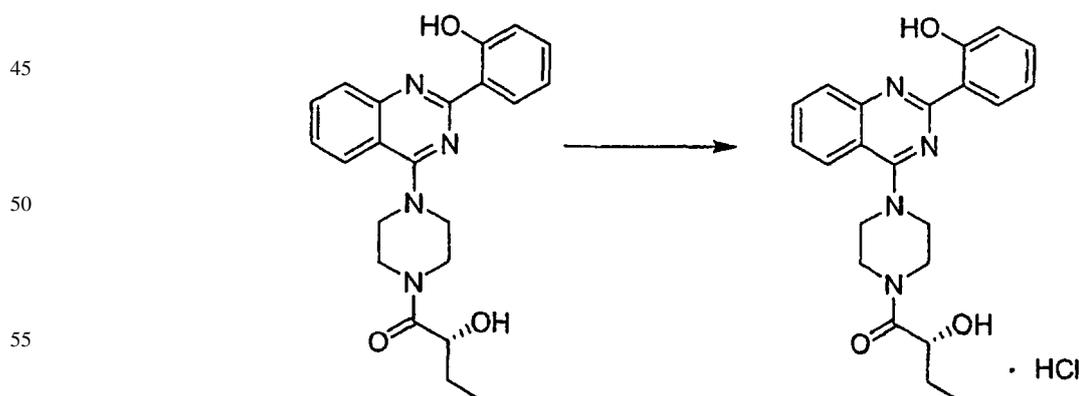
(R)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona

Procedimiento A

20 Se añadió una disolución de 2-(4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (70 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,5 ml) al ácido *(R)*-2-hidroxi-butanoico (31 mg, 0,297 mmol), seguido por la adición de trietilamina (63 μ l), a continuación una disolución de HATU (113 mg) en 0,5 ml DMF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio *(R)*-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 421,30 (M+H)⁺ a los 2,51 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Procedimiento B

30 A una disolución de 2-(4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (250 mg, 0,82 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) se le añadió trietilamina (227 μ l, 1,63 mmol) seguido por la adición de ácido *(R)*-2-hidroxi-butanoico (110 mg, 1,06 mmol) y HATU (380 mg, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se extinguió con H₂O. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-10% en CH₂Cl₂:hexanos 50:50 dio *(R)*-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona (280 mg, 88%). CL/EM: m/z 393,3 (M+H)⁺ a los 2,17 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (m, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 4,92 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,88 (m, 8H), 1,67 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Clorhidrato de *(R)*-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona

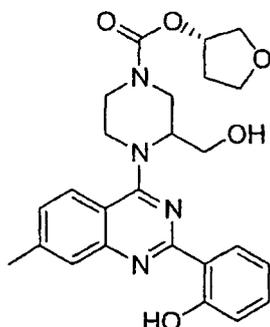
60 A una disolución de *(R)*-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona (280 mg, 0,71 mmol) en CH₂Cl₂ bajo una atmósfera de N₂ se le añadió una disolución de HCl 2 M en éter (0,355 ml, 0,71 mmol), seguido por la adición de éter que dio como resultado la formación de un precipitado que se agitó durante una hora y a continuación se filtró y se secó para dar clorhidrato de *(R)*-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona (272 mg, 90%). CL/EM: m/z 393,1 (M+H)⁺ a los 2,23 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 4,26 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 4,03 (m, 4H), 3,79 (m, 5H), 1,65 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

65

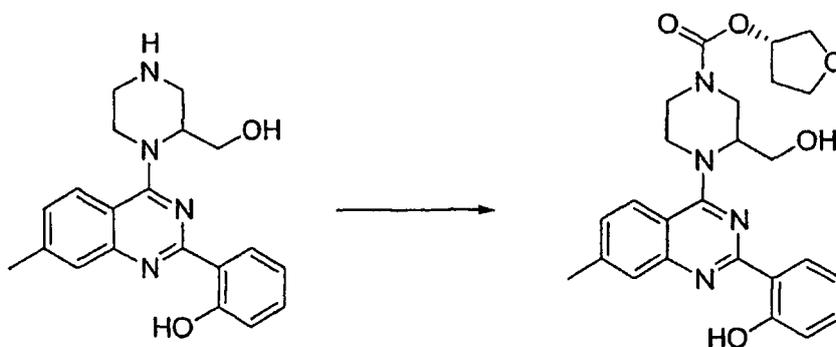
ES 2 327 945 T3

Ejemplo 119

Tetrahidro-furan-3-il éster del ácido (S)-3-hidroximetil-4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-carboxílico



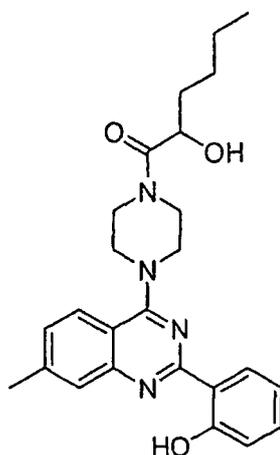
Tetrahidro-furan-3-il éster del ácido (S)-3-hidroximetil-4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-carboxílico



A 2-[4-(2-hidroximetil-piperazin-1-il)-7-metil-quinazolin-2-il]-fenol (69,2 mg, 0,19 mmol) en 650 μ l de CH_2Cl_2 a 0°C se le añadió cloroformato (S)-tetrahidro-furan-3-ol (26,8 mg, 0,17 mmol), seguido por trietilamina (30 μ l, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora y a continuación se diluyó con 5 ml de CH_2Cl_2 y 5 ml de agua y se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se sometió a purificación usando EtOAc al 30-100%-hexanos para dar el producto deseado. CL/EM: m/z 465,2 (M+H)⁺ a los 2,5 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 120

2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)hexan-1-ona



ES 2 327 945 T3

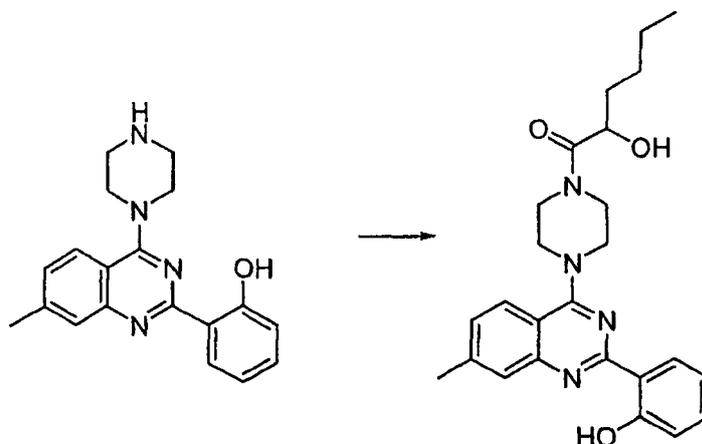
2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)hexan-1-ona

5

10

15

20



25

Se añadió una disolución de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (70 mg, 0,22 mmol) en DMF (0,5 ml) al ácido 2-hidroxihexanoico (37,5 mg, 0,284 mmol). A continuación se añadió trietilamina (61 μ l) y a continuación una disolución de HATU (108 mg) en 0,5 ml de DMF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio 2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)hexan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 435,3 (M+H)⁺ a los 2,65 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

30

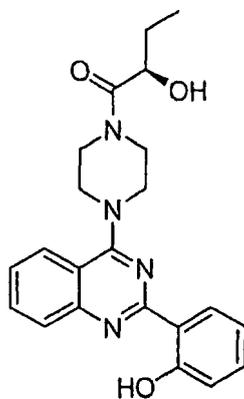
Ejemplo 121

(*R*)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona

35

40

45



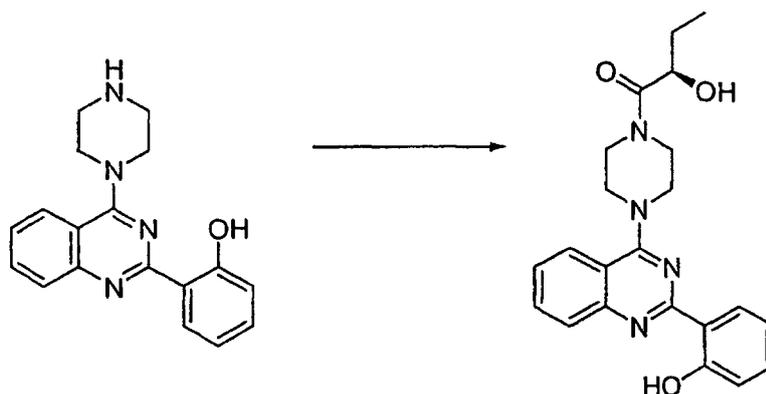
50

(*R*)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona

55

60

65

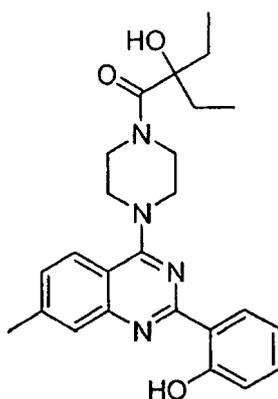


ES 2 327 945 T3

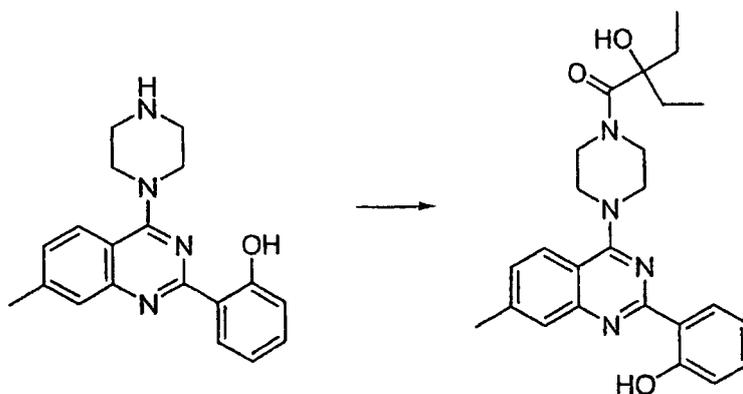
Se añadió una disolución de 2-(4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (70 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,5 ml) al ácido (*R*)-2-hidroxi-butanoico (31 mg, 0,297 mmol). A continuación se añadió trietilamina (63 μ l), posteriormente una disolución de HATU (113 mg) en 0,5 ml DMF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (*R*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 393,3 (M+H)⁺ a los 2,21 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 122

2-Etil-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona



2-Etil-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona

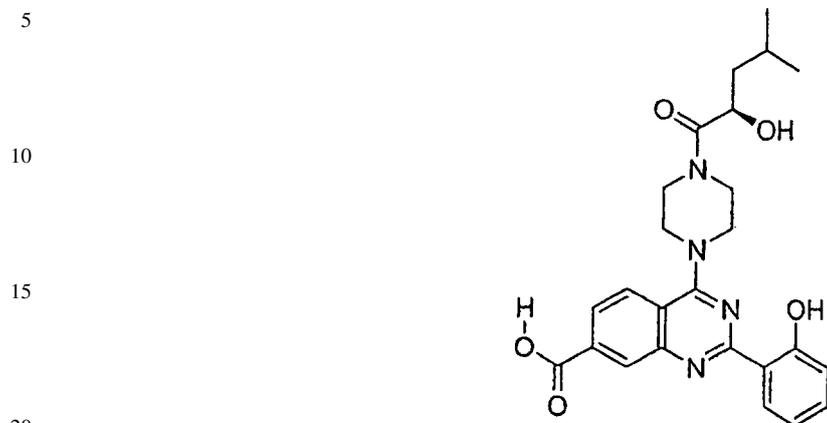


Se añadió una disolución de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (70 mg, 0,22 mmol) en DMF (0,5 ml) al ácido 2-etil-2-hidroxi-butanoico (37,5 mg, 0,284 mmol). A continuación se añadió trietilamina (61 μ l) y posteriormente una disolución de HATU (108 mg) en 0,5 ml de DMF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio 2-etil-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 435,3 (M+H)⁺ a los 2,56 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

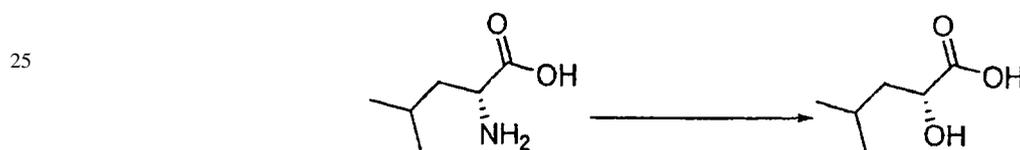
ES 2 327 945 T3

Ejemplo 123

Ácido 4-[4-((*R*)-2-hidroxi-4-metil-pentanoil)-piperazin-1-il]-2-(2-hidroxifenil)-quinazolin-7-carboxílico



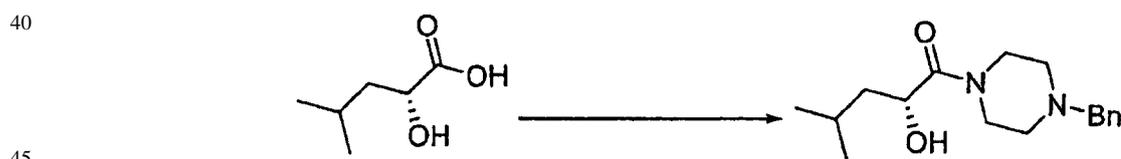
Ácido (*R*)- α -hidroxiisocaproico



30 A una disolución enfriada (0-5°C) de D-leucina (200 g, 1,5 mol) en ácido sulfúrico (3 l, 1 M) se le añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (240 g, 3,5 mol) en agua (1 l) manteniendo la temperatura entre 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con metiléter de terc-butilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente en vacío. Se aisló el ácido (*R*)- α -hidroxiisocaproico como un sólido blanco en un rendimiento del 67% (132 g).

35

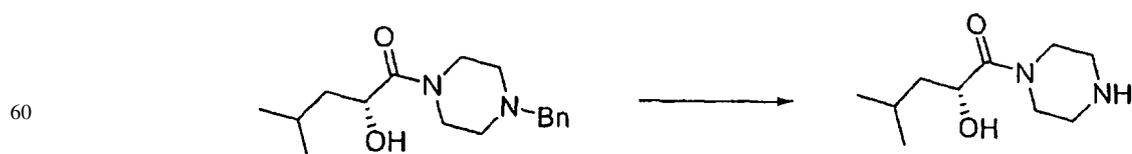
1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metil-pentan-1-ona



A una disolución enfriada (0-5°C) de ácido (*R*)- α -hidroxiisocaproico (64,5 g, 0,5 mol), 1-bencilpiperazina (88 g, 0,5 mol) y trietilamina (71 ml, 0,5 mol) en CH₂Cl₂ (850 ml) se le añadió en porciones HOBt (68 g, 0,5 mol) y EDCI·HCl (96 g, 0,5 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La fase orgánica se lavó con agua (3x) y una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente en vacío. La 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metil-pentan-1-ona bruta (132 g, 91%) se usó en la siguiente etapa sin otra purificación.

50

2-Hidroxi-4-metil-1-piperazin-1-il-pentan-1-ona

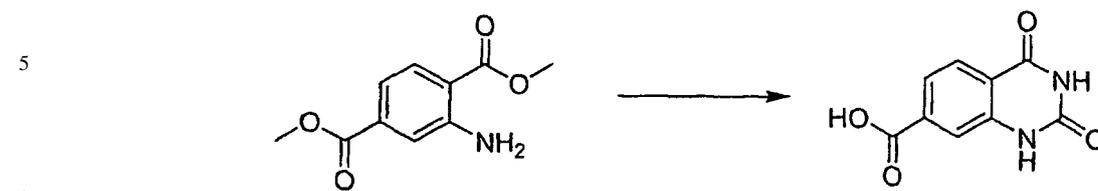


A una disolución de 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metil-pentan-1-ona (132 g) en metanol (1 l) se le añadió Pd/C (20 g, Pd al 10% en peso sobre carbono). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se eliminó el disolvente en vacío. Se obtuvo 2-hidroxi-4-metil-1-piperazin-1-il-pentan-1-ona como un aceite (68 g, 74%).

65

ES 2 327 945 T3

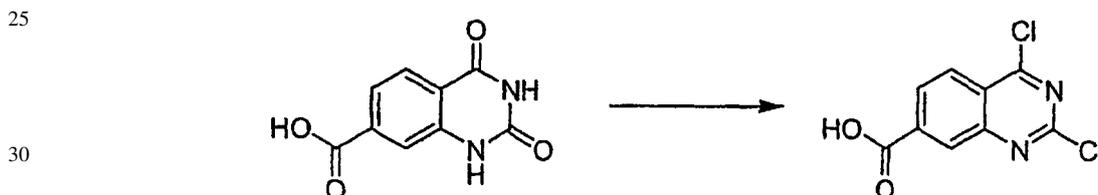
Ácido 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxoquinazolin-7-carboxílico



15 A una mezcla en agitación de 2-aminobenceno-1,4-dioato de dimetilo (10,5 g, 50 mmol) y AcOH (3,4 ml, 60 mmol) en H₂O (200 ml) se le añadió KOCN (8,1 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 horas. Tras enfriar en un baño de hielo, se añadió lentamente NaOH (24 g, 600 mmol) a la mezcla y se agitó durante otras 3 horas a temperatura ambiente. La acidificación con HCl concentrado dio como resultado la formación de un sólido amarillo que se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío (8,3 g). Los datos de la RMN mostraron que el sólido estaba constituido por una mezcla 3:1 del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxoquinazolin-7-carboxílico deseado y un subproducto. Esta mezcla se usó en la siguiente etapa sin otra purificación. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H).

20

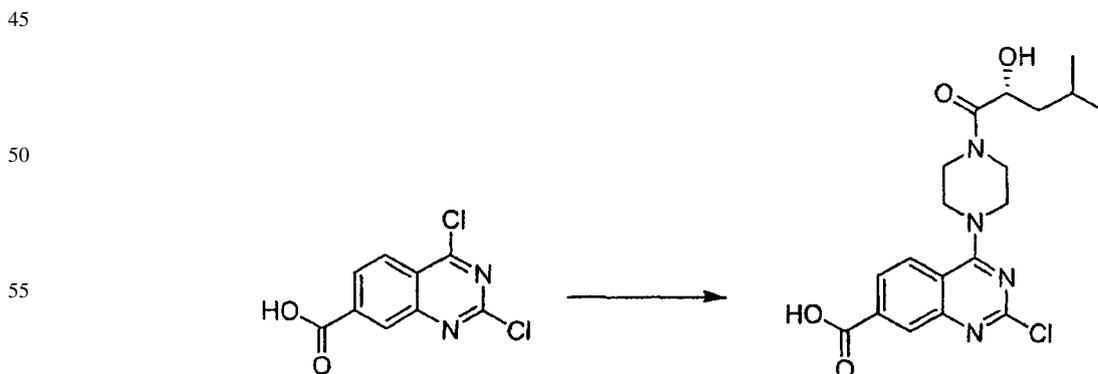
Ácido 2,4-dicloroquinazolin-7-carboxílico



35 Se calentó una mezcla de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxoquinazolin-7-carboxílico (1,0 g, 4,9 mmol), POCl₃ (10 ml) y dimetilanimilina (0,5 ml, 3,94 mmol) a 90°C durante 3 horas. Tras enfriar y verter la mezcla de reacción sobre hielo, se la extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂ proporcionó ácido 2,4-dicloroquinazolin-7-carboxílico como un sólido amarillo (0,45 g, 38%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 1H); CL/EM: *m/z* 243,1 (M+H)⁺ a los 2,49 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

40

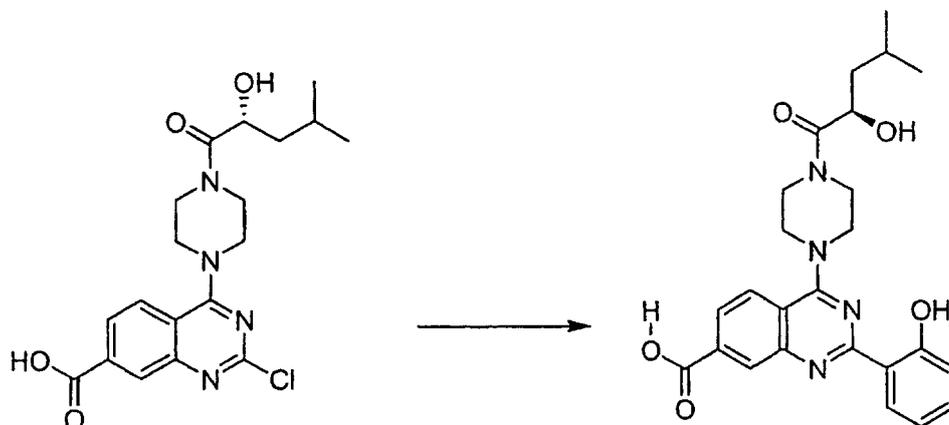
Ácido 2-cloro-4-[4-((*R*)-2-hidroxi-4-metil-pentanoil)-piperazin-1-il]-quinazolin-7-carboxílico



65 A una disolución de ácido 2,4-dicloroquinazolin-7-carboxílico (0,45 g, 1,9 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió (*R*)-2-hidroxi-4-metil-1-piperazin-1-il-pentan-1-ona (0,37 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,52 ml, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂ para obtener ácido 2-cloro-4-[4-((*R*)-2-hidroxi-4-metil-pentanoil)-piperazin-1-il]-quinazolin-7-carboxílico (0,58 g, 77%). CL/EM: *m/z* 407,3 (M+H)⁺ a los 2,44 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

ES 2 327 945 T3

Ácido 4-[4-((*R*)-2-hidroxi-4-metil-pentanoil)-piperazin-1-il]-2-(2-hidroxifenil)-quinazolin-7-carboxílico

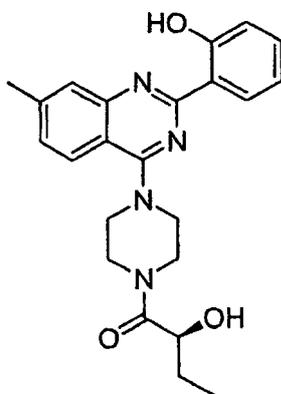


20 Se calentó una mezcla de ácido 2-cloro-4-[4-((*R*)-2-hidroxi-4-metil-pentanoil)-piperazin-1-il]-quinazolin-7-carboxílico (114 mg, 0,28 mmol), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (88 μ l, 0,42 mmol) Pd(dppf)Cl₂ (14 mg, 0,017 mmol) y K₂CO₃ (155 mg, 1,1 mmol) en DMF (4 ml) y H₂O (1 ml) en un vial de microondas sellado a 170°C durante 6 minutos. Tras la filtración y evaporación de los disolventes, la mezcla se purificó usando HPLC preparativa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar ácido 4-[4-((*R*)-2-hidroxi-4-metil-pentanoil)-piperazin-1-il]-2-(2-hidroxi-fenil)-quinazolin-7-carboxílico como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 465,3 (M+H)⁺ a los 2,50 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

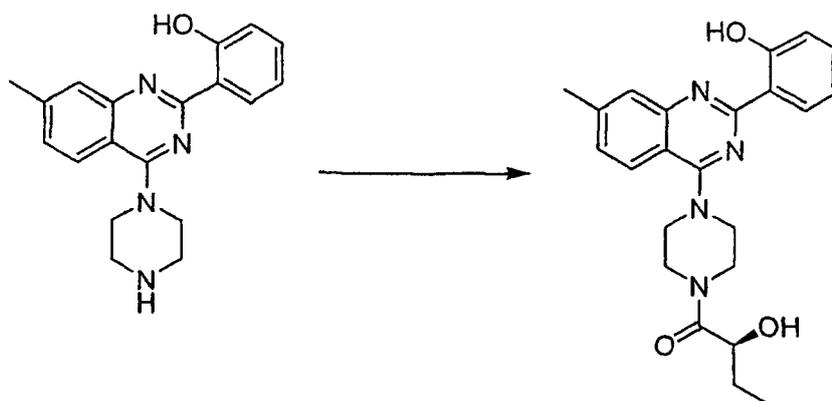
25

Ejemplo 124

30 (*S*)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona



50 (*S*)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona



ES 2 327 945 T3

Procedimiento A

Se añadió una disolución de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (70 mg, 0,22 mmol) en DMF (0,5 ml) al ácido (*S*)-2-hidroxi-butanoico (31 mg, 0,297 mmol). A continuación se añadió trietilamina (63 μ l), posteriormente una disolución de HATU (113 mg) en 0,5 ml de DMF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (*S*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 407,5 (M+H)⁺ a los 2,31 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

10

Procedimiento B

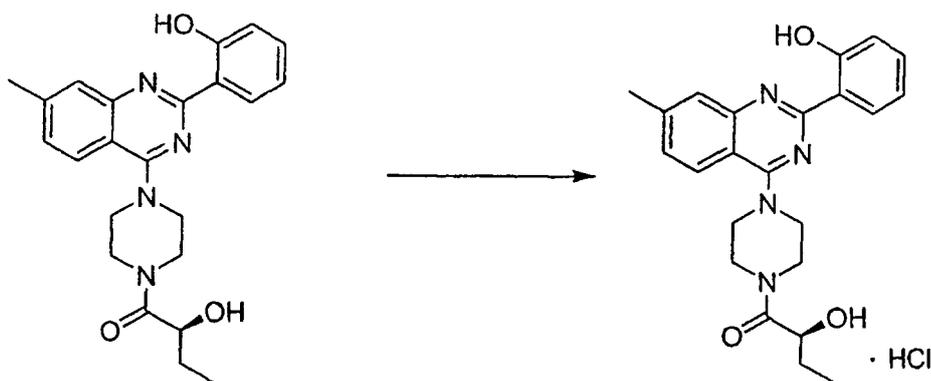
A una disolución de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (250 mg, 0,78 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) se le añadió trietilamina (217 μ l, 1,56 mmol) seguido por la adición de ácido (*S*)-2-hidroxi-butanoico (105 mg, 1,0 mmol) y HATU (380 mg, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se extinguió con H₂O. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-10% en CH₂Cl₂:hexanos 50:50 dio (*S*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona (300 mg, 95%). CL/EM: m/z 407,5 (M+H)⁺ a los 2,31 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,4 (m, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 4,92 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,28 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,89 (m, 8H), 2,52 (s, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 0,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H)

15

20

Clorhidrato de (S)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona

25



30

35

40

A una disolución de (*S*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona (300 mg, 0,73 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadió una disolución de HCl 2 M en éter (0,365 ml, 0,73 mmol), seguido por la adición de éter hasta que precipitó la sal, que se agitó durante una hora, se recogió por medio de filtración en vacío y se secó para dar clorhidrato de (*S*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona (270 mg, 84%). CL/EM: m/z 407,5 (M+H)⁺ a los 2,31 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 4,26 (dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,79 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 0,89 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

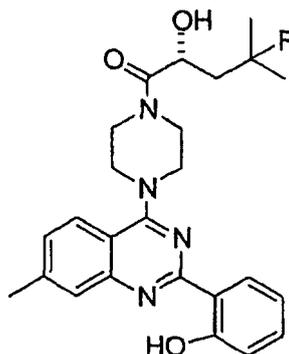
45

50

Ejemplo 125

(R)-4-Fluoro-2-hidroxi-1-{4-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-metil-pentan-1-ona

55

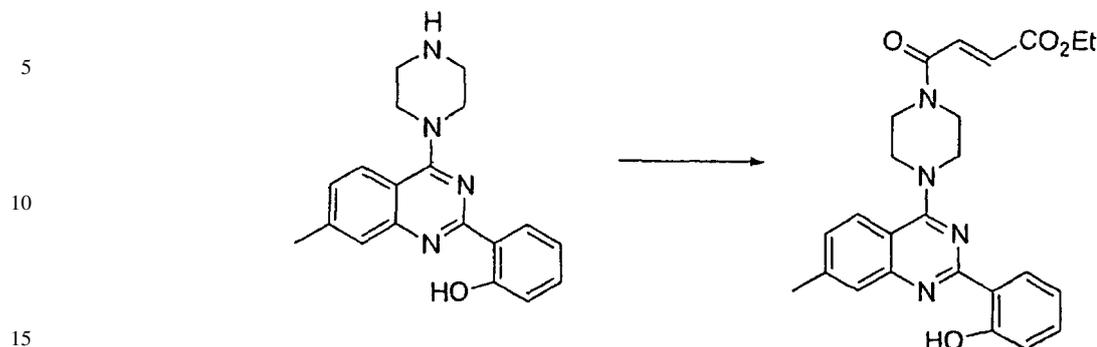


60

65

ES 2 327 945 T3

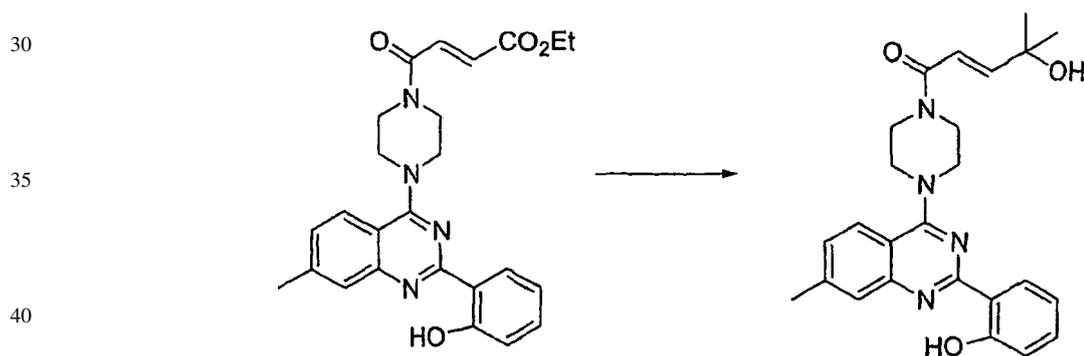
Etil éster del ácido 4-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-oxo-but-2-enoico



20 A 2-(7-metil-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il)-fenol (787 mg, 2,46 mmol) en 8 ml de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente se le añadió de manera secuencial monoetiléster del ácido but-2-enodioico (531 mg, 3,69 mmol), trietilamina (686 μl , 4,92 mmol), BOP (1,63 g, 3,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y se diluyó con agua y CH_2Cl_2 . Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar un aceite. El residuo se sometió a purificación por CL en fase normal usando EtOAc al 10-100%-hexanos para dar etiléster del ácido 4-{4-[2-(2-Hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-oxo-but-2-enoico (1,00 g, rendimiento: 91%). CL/EM: m/z 447,3 (M+H)⁺ a los 2,93 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

25

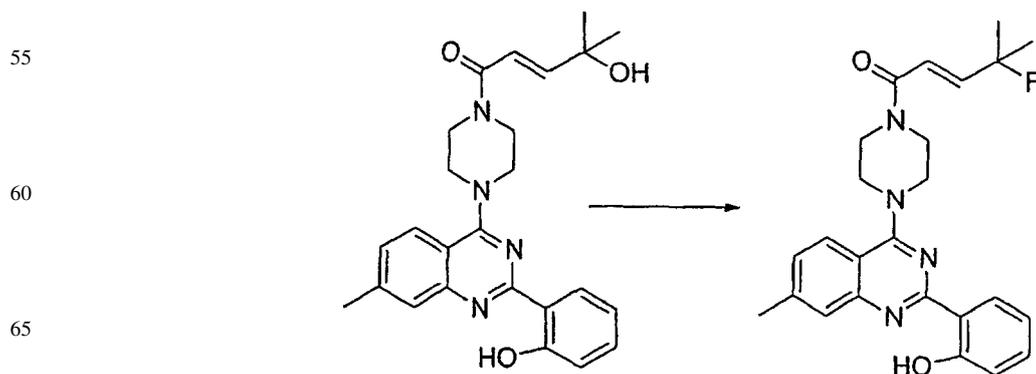
4-Hidroxi-1-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-metil-pent-2-en-1-ona



45 A etiléster del ácido 4-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-oxo-but-2-enoico (655 mg, 1,47 mmol) en 2 ml de éter dietílico a -20°C se le añadió bromuro de metil magnesio (8,4 ml, 11,7 mmol, THF 1,4 M/Tolueno) y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 0°C durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con 10 ml de agua y 15 ml de CH_2Cl_2 . Se filtró la emulsión resultante, se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó bajo presión reducida dando el alcohol. CL/EM: m/z 433,5 (M+H)⁺ a los 2,56 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

50

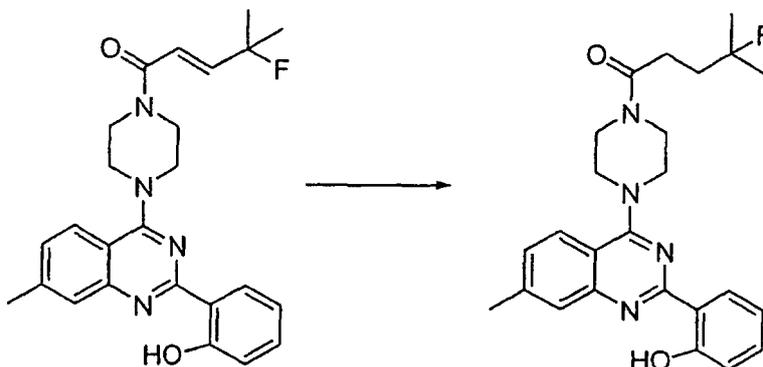
4-Fluoro-1-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-metil-pent-2-en-1-ona



ES 2 327 945 T3

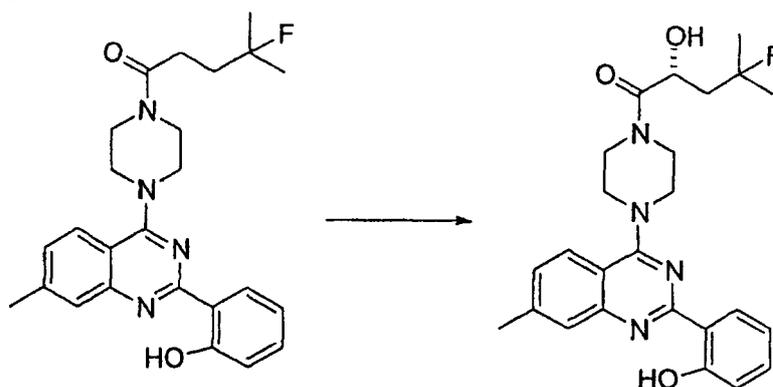
A 4-hidroxi-1-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-metil-pent-2-en-1-ona (330 mg, 0,76 mmol) a -78°C en 3 ml de CH_2Cl_2 , se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (185 mg, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de agua y 10 ml de CH_2Cl_2 . Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó bajo presión reducida dando un aceite. El residuo se sometió a purificación por medio de CL en fase normal usando EtOAc al 10-100%-hexanos para dar 4-fluoro-1-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-metil-pent-2-en-1-ona (133 mg, 40% rendimiento). CL/EM: m/z 435,4,3 (M+H)⁺ a los 2,92 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

4-Fluoro-1-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-metil-pentan-1-ona



A 4-fluoro-1-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-metil-pent-2-en-1-ona (228 mg) en 1,5 ml de metanol se le añadió Pd/C (34 mg, Pd al 10% en peso sobre carbono) y se hidrogenó la mezcla de reacción con un balón de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla resultante se filtró a través de Celite y se eliminó el disolvente para dar 4-fluoro-1-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-metil-pentan-1-ona. CL/EM: m/z 437,4 (M+H)⁺ a los 2,86 minutos ((CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

(R)-4-Fluoro-2-hidroxi-1-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-metil-pentan-1-ona



A 4-fluoro-1-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-metil-pentan-1-ona (225 mg, 0,53 mmol) en 500 μl de THF se le añadió una disolución de LDA 2,7 M (0,8 ml, 2,1 mmol) a -78°C . La disolución resultante se agitó a -78°C durante 25 minutos y a continuación se añadió lentamente (1R)-(-)-(10-canforsulfonil) oxaziridina (361 mg, 1,6 mmol) en 1,5 ml de THF. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta -45°C durante 30 minutos y a continuación se diluyó con agua y CH_2Cl_2 . Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 , el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa usando CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%) para dar (R)-4-fluoro-2-hidroxi-1-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-metil-pentan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 453,4 (M+H)⁺ a los 2,79 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

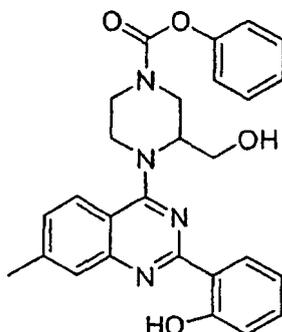
Ejemplo 126

Feniléster del ácido 3-hidroximetil-4-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

5

10

15



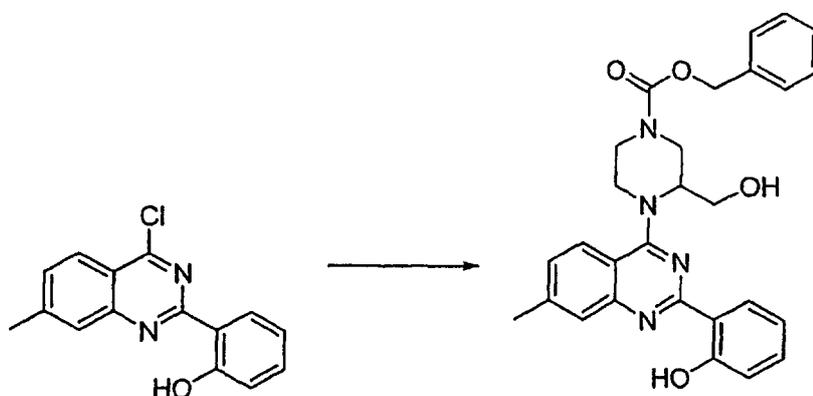
20

Benciléster del ácido 3-hidroximetil-4-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

25

30

35



40

45

A 2-(4-cloro-7-metil-quinazolin-2-il)-fenol (245 mg, 0,91 mmol) en 3,0 ml de CH_2Cl_2 se le añadió benciléster del ácido 3-hidroximetil-piperazin-1-carboxílico (226 mg, 0,58 mmol) y trietilamina (190 μl , 1,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, se añadió más benciléster del ácido 3-hidroximetil-piperazin-1-carboxílico (100 mg, 0,4 mmol) y trietilamina (200 μl , 1,4 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 40°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con 5 ml de CH_2Cl_2 y 5 ml de agua, se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-85%/hexanos para dar benciléster del ácido 3-hidroximetil-4-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-carboxílico (216 mg, 65%). CLEM: m/z 485 (M+H)⁺ a los 3,03 minutos (CH_3CN al 10%-99%/H₂O).

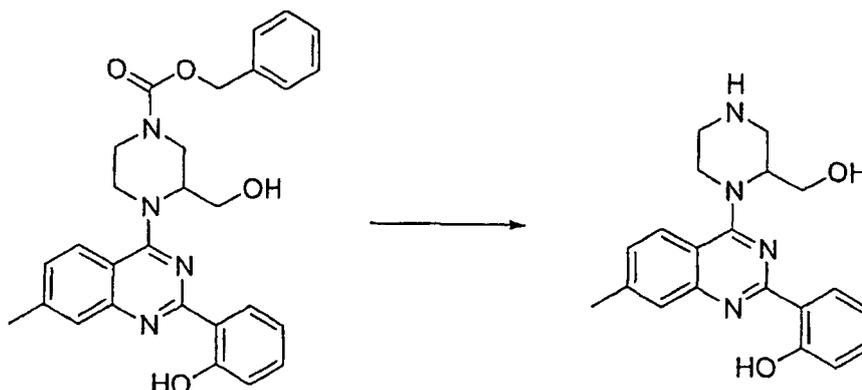
50

2-[4-(2-Hidroximetil-piperazin-1-il)-7-metil-quinazolin-2-il]-fenol

55

60

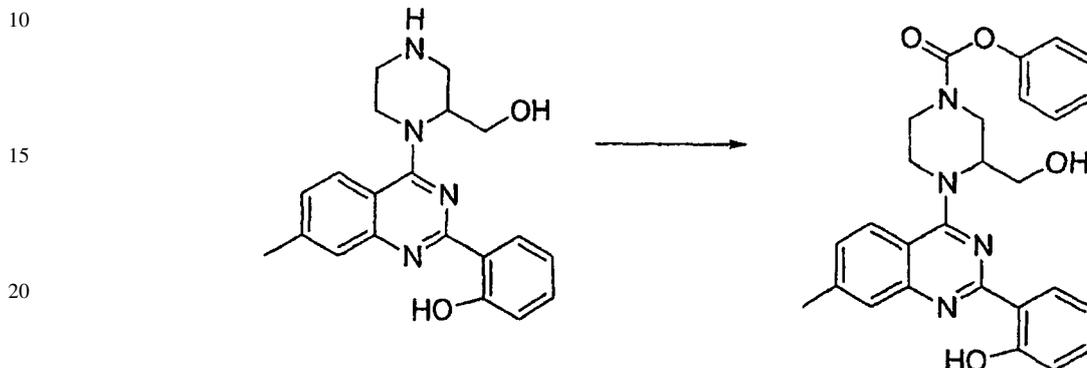
65



ES 2 327 945 T3

Al benciléster del ácido 3-hidroximetil-4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-carboxílico (200 mg, 0,41 mmol) en 1,7 ml de metanol se le añadieron 39 mg de Pd/C (Pd al 10% en peso sobre carbono). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se eliminó el disolvente para dar 2-[4-(2-hidroximetil-piperazin-1-il)-7-metil-quinazolin-2-il]-fenol. CLEM: m/z 351,2 (M+H)⁺ a los 2,11 minutos (CH₃CN al 10%-99%/H₂O).

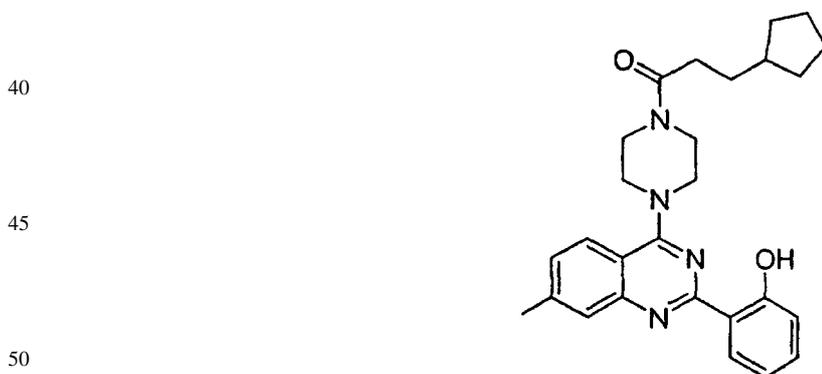
Feniléster del ácido 3-hidroximetil-4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-carboxílico



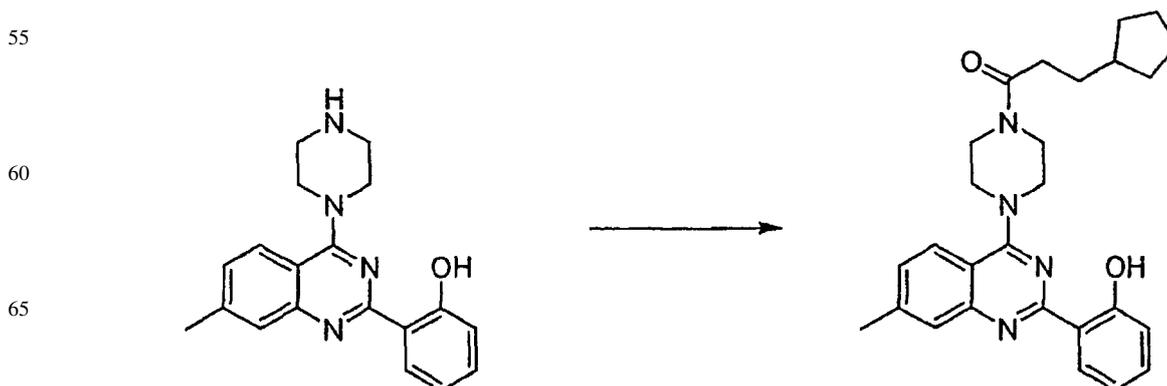
25 A 2-[4-(2-hidroximetil-piperazin-1-il)-7-metil-quinazolin-2-il]-fenol (31,9 mg, 0,091 mmol) en 300 μ l de CH₂Cl₂ se le añadió a 0°C de manera secuencial trietilamina (13,9 μ l) y cloroformato de fenilo (14,3 mg, 0,091 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otros 40 minutos. A final de este período, se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en DMSO y se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa usando CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%) como eluyente para dar feniléster del ácido 3-hidroximetil-4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-carboxílico como la sal TFA. CL/EM: m/z 471,2 (M+H)⁺ a los 2,93 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 127

35 *3-Ciclopentil-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona*



3-Ciclopentil-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona



ES 2 327 945 T3

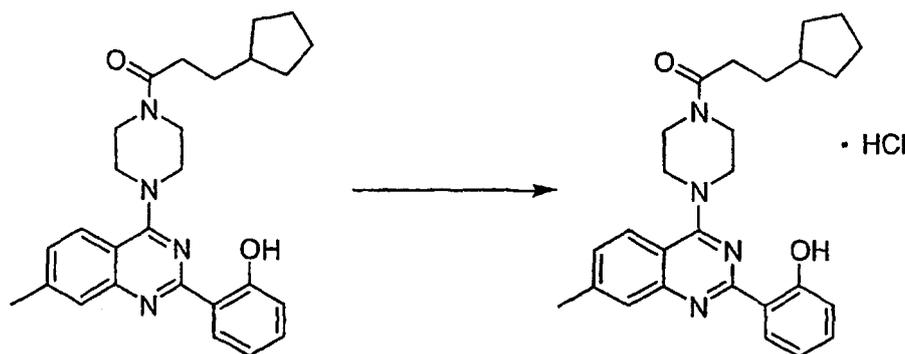
Procedimiento A

A 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (53 mg, 0,17 mmol) se le añadió de manera secuencial clorhidrato de 3-ciclopentilpropanoílo (29 mg, 0,19 mmol) en 550 μ l de CH_2Cl_2 y trietilamina (28 μ l, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos. Tras añadir H_2O y CH_2Cl_2 , se separaron las fases y se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo vacío. La purificación usando HPLC preparativa en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) dio 3-ciclopentil-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 445,5 (M+H)⁺ a los 2,32 minutos ((CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Procedimiento B

Se agitó una disolución de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (200 mg, 0,62 mmol) en CH_2Cl_2 (6,0 ml) bajo una atmósfera de N_2 . A continuación se añadió trietilamina (170 μ l, 1,24 mmol) y se enfrió la reacción hasta -10 a -20°C. Tras añadir cloruro de 3-ciclopentilpropanoílo (96 μ l en 600 μ l de THF, 0,62 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió CH_2Cl_2 y se lavó la fase orgánica 2 x con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-10% en CH_2Cl_2 :hexanos 50:50 dio 3-ciclopentil-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (240 mg, 86%). CL/EM: m/z 445,50 (M+H)⁺ a los 3,07 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 3,95 (dd, $J = 19,9, 5,6$ Hz, 4H), 3,74 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,76 (m, 3H), 1,55 (m, 6H), 1,16 (m, 2H).

Clorhidrato de 3-ciclopentil-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona



Bajo una atmósfera de N_2 , se añadió gota a gota una disolución de HCl 1 M en éter dietílico (0,54 ml, 0,54 mmol) a una disolución en agitación de 3-ciclopentil-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (240 mg, 0,54 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml). Tras 10 minutos, se añadió éter hasta que se formó un precipitado. El sólido se recogió por medio de filtración y se secó bajo vacío para dar clorhidrato de 3-ciclopentil-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (230 mg, 88%). CL/EM: m/z 445,30 (M+H)⁺ a los 3,08 minutos ((CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 4H), 3,79-3,74 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,37 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,82-1,74 (m, 3H), 1,60-1,45 (m, 6H), 1,12-1,08 (m, 2H).

Ejemplo 128

1-(4-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanona



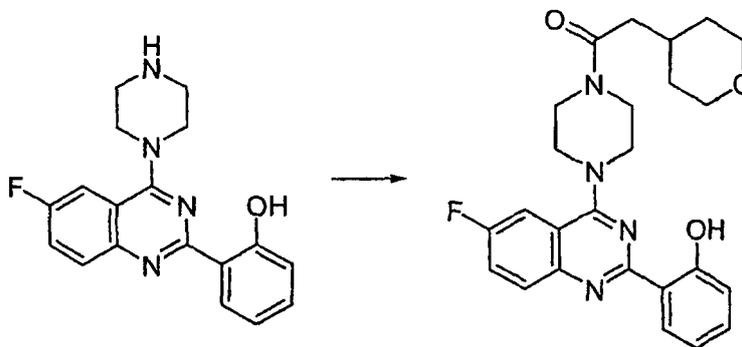
ES 2 327 945 T3

1-(4-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanona

5

10

15



20

Se agitó 2-(6-fluoro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (25 mg, 0,077 mmol), ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (14,3 mg, 0,10 mmol), trietilamina (22 μ l, 0,154 mmol) y HATU (38 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 ml) durante la noche. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) dio 1-(4-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanona. CL/EM: m/z 451,5 (M+H)⁺ a los 2,60 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

25

Ejemplo 129

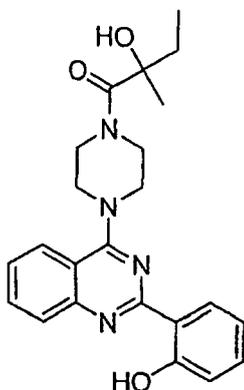
30

2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-metilbutan-1-ona

35

40

45



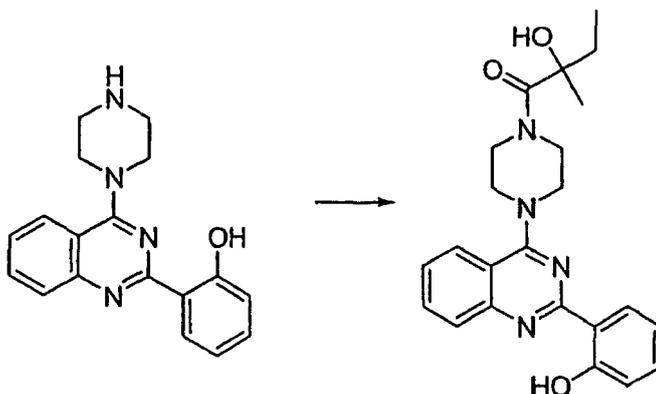
50

2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-metilbutan-1-ona

55

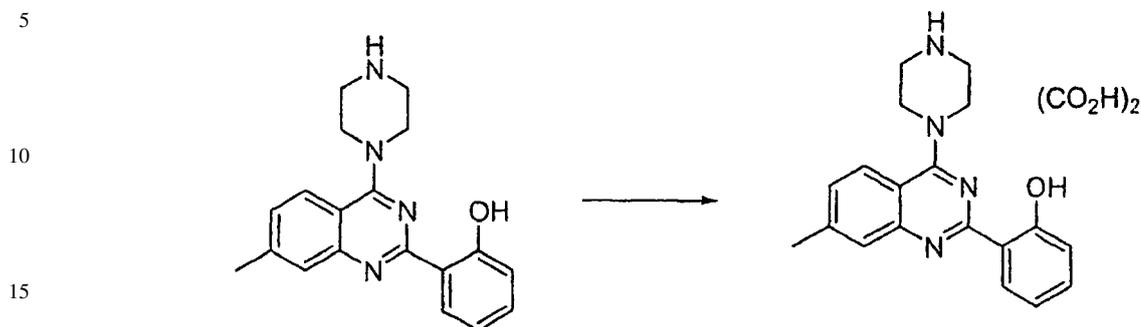
60

65



ES 2 327 945 T3

Se añadió una disolución de 2-(4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (70 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,5 ml) al ácido 2-hidroxi-2-metilbutanoico (39,3 mg, 0,297 mmol). A continuación se añadió trietilamina (63 μ l) y una disolución de HATU (113 mg) en 0,5 ml



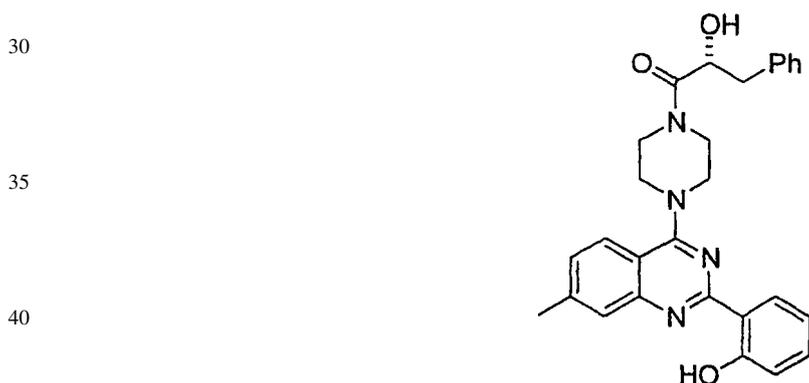
de DMF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) dio 2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-metilbutan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 407,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 2,31 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

20

Ejemplo 130

25

(R)-2-Hidroxi-1-(4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona



Sal oxalato de 2-(7-metil-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il)-fenol

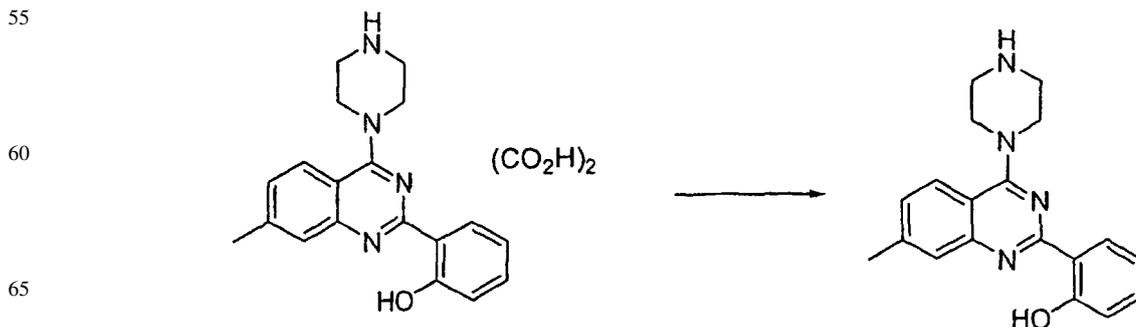
45

A 2-(7-metil-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il)-fenol (30,6 g, 95,4 mmol) en 900 ml de CH_2Cl_2 se le añadió ácido oxálico (9,45 g, 105 mmol, 1,1 eq.) disuelto en 36 ml de metanol. La disolución turbia resultante se agitó durante 3 horas y se filtró el sólido resultante, se lavó con hexanos y se secó para dar 29,3 g (75%) de la sal oxalato de 2-(7-metil-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il)-fenol. CL/EM: m/z 321,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 2,36 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

50

2-(7-Metil-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il)-fenol

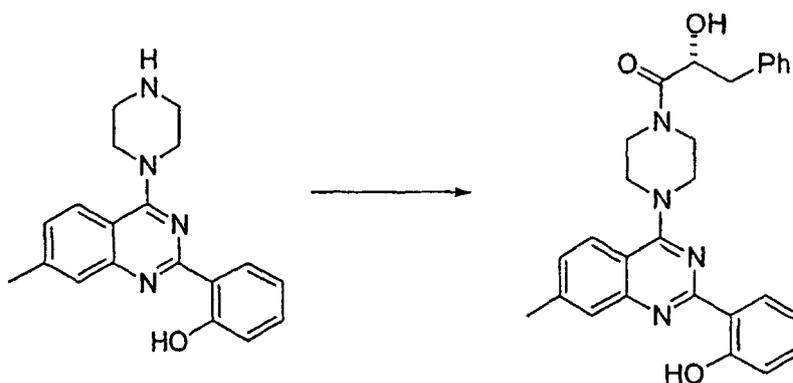
55



ES 2 327 945 T3

A la sal oxalato de 2-(7-metil-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il)-fenol (1,32 g, 3,2 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se le añadió trietilamina (2,2 ml, 16,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de agua, se separó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar 2-(7-metil-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il)-fenol como un aceite que se usó sin otra purificación.

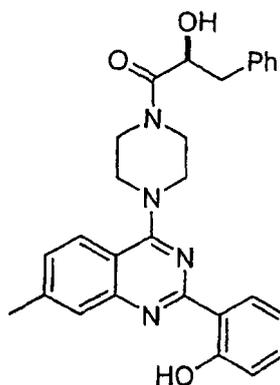
(R)-2-Hidroxi-1-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-2-fenil-etanona



A 2-(7-metil-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il)-fenol (64 mg, 0,19 mmol) en 600 μ l de CH₂Cl₂ se le añadió de manera secuencial ácido 3-(*R*)-fenil láctico (35 mg, 0,21 mmol), BOP (93 mg, 0,21 mmol) y trietilamina (27,7 μ l, 0,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas, se diluyó con 10 ml de cloruro de metileno y se lavó con agua (2 x 10 ml). El disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar un aceite que se purificó por medio de CL en fase normal (EtOAc al 35%-100%/hexanos) para dar *(R)*-2-hidroxi-1-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-2-fenil-etanona. CL/EM: *m/z* 469,3 (M+H)⁺ a los 2,87 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

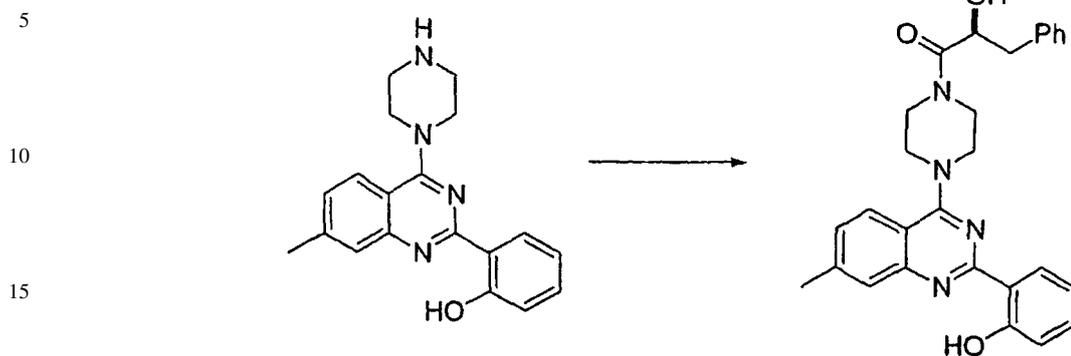
Ejemplo 131

(S)-2-Hidroxi-1-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-2-fenil-etanona



ES 2 327 945 T3

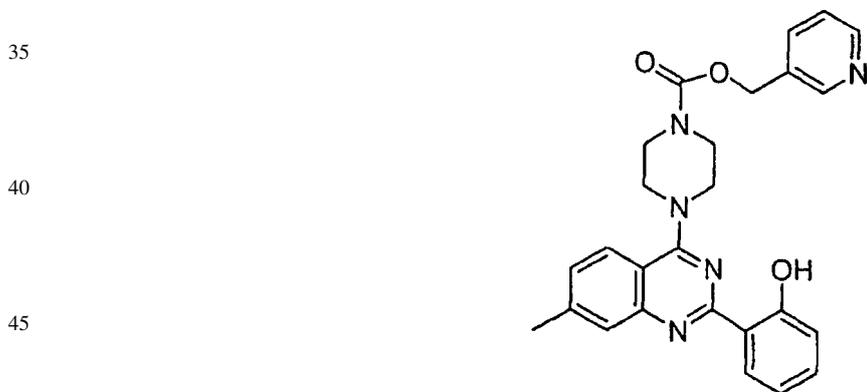
(S)-2-Hidroxi-1-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-2-fenil-etanona



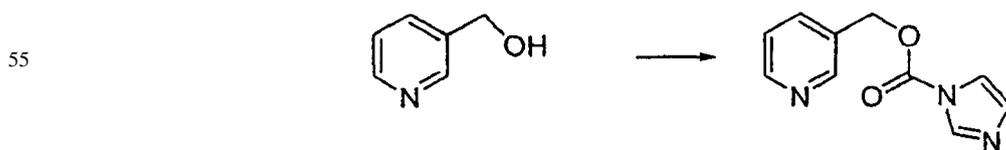
20 A 2-(7-metil-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il)-fenol (79,9 mg, 0,25 mmol) en 800 μ l de CH_2Cl_2 se le añadió de manera secuencial ácido 3-(R)-fenil láctico (41,4 mg, 0,25 mmol), BOP (110 mg, 0,25 mmol), trietilamina (34,7 μ l, 0,25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas, se diluyó con 10 ml de cloruro de metileno y se lavó con agua (2 x 10 ml). El disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar un aceite que se purificó por medio de CL en fase normal (EtOAc al 35%-100%/hexanos) para dar (S)-2-hidroxi-1-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-2-fenil-etanona. CL/EM: m/z 469,4 (M+H)⁺ a los 2,88 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 132

30 4-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (piridin-3-il)metilo



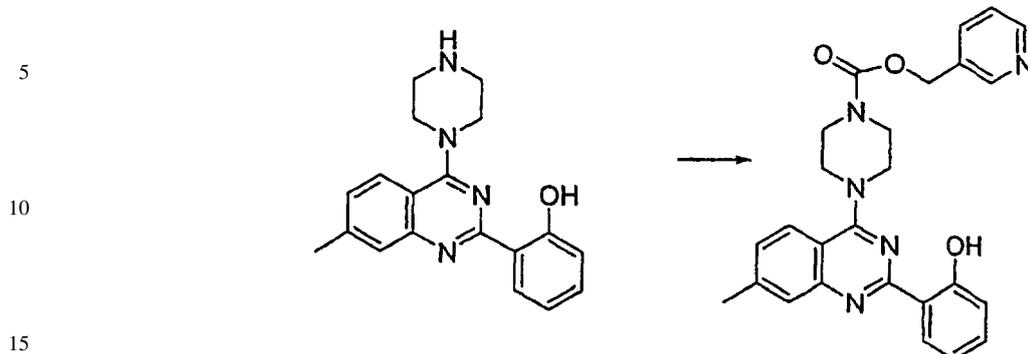
50 1H-indazol-1-carboxilato de (piridin-3-il)metilo



60 Se calentó una disolución de (piridin-3-il)metanol (2 g, 18,32 mmol) y di(1H-imidazol-1-il)metanona (5,94 g, 36,65 mmol) en 20 ml CH_2Cl_2 durante la noche a 50°C. La reacción se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 10-70% en CH_2Cl_2 dio 1H-imidazol-1-carboxilato de (piridin-3-il)metilo (3 g, 81%). CL/EM: m/z 204,1 (M+H)⁺ a los 0,39 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,74 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,68 (dd, $J = 4,8, 1,4$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,46 (s, 2H).

ES 2 327 945 T3

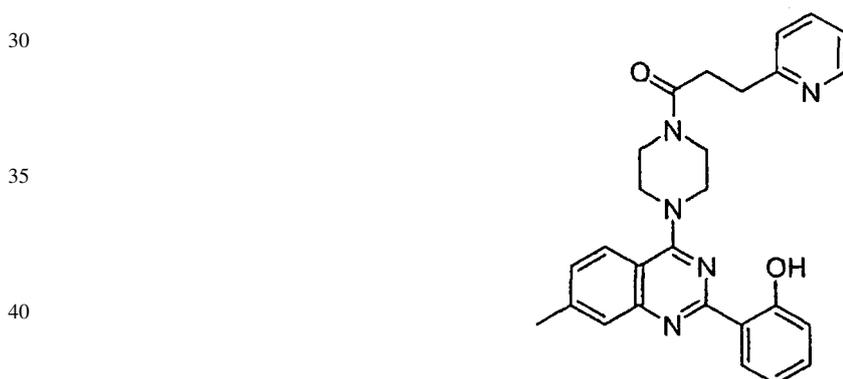
4-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (piridin-3-il)metilo



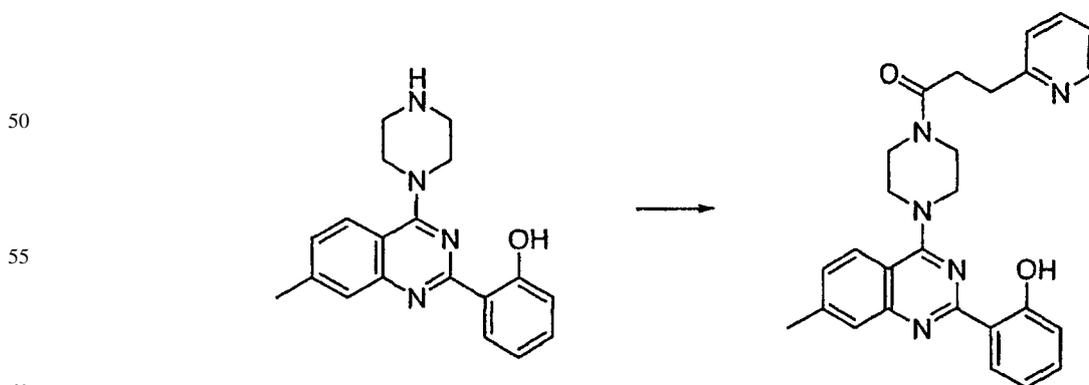
20 Se calentó una disolución de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol), 1*H*-imidazol-1-carboxilato de (piridin-3-il)metilo (67 mg, 0,32 mmol) y trietilamina (44,6 μ l, 0,32 mmol) en DMSO (500 μ l) en un sintetizador de microondas a 200°C durante 10 minutos. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio 4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (piridin-3-il)metilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 456,5 (M+H)⁺ a los 2,04 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

25 Ejemplo 133

1-(4-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piridin-2-il)propan-1-ona



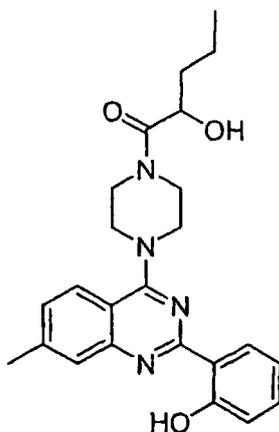
45 1-(4-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piridin-2-il)propan-1-ona



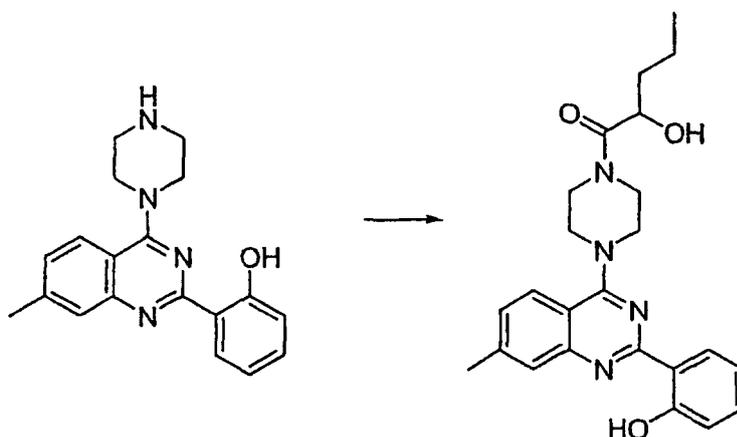
65 Se añadió una disolución de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (30 mg, 0,09 mmol) en DMF (0,5 ml) al ácido 3-(piridin-2-il)propanoico (21,23 mg, 0,14 mmol). Se añadió trietilamina (25 μ l), seguido por una disolución de HATU (45 mg) en 0,5 ml DMF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio 1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piridin-2-il)propan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 454,3 (M+H)⁺ a los 1,94 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 134

2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)pentan-1-ona



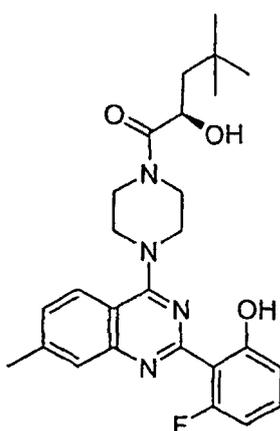
2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)pentan-1-ona



Se añadió una disolución de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (70 mg, 0,22 mmol) en DMF (0,5 ml) al ácido 2-hidroxipentanoico (33,6 mg, 0,28 mmol). A continuación se añadió trietilamina (61 μ l) y una disolución de HATU (108 mg) en 0,5 ml DMF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) dio 2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)pentan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 421,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 2,46 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

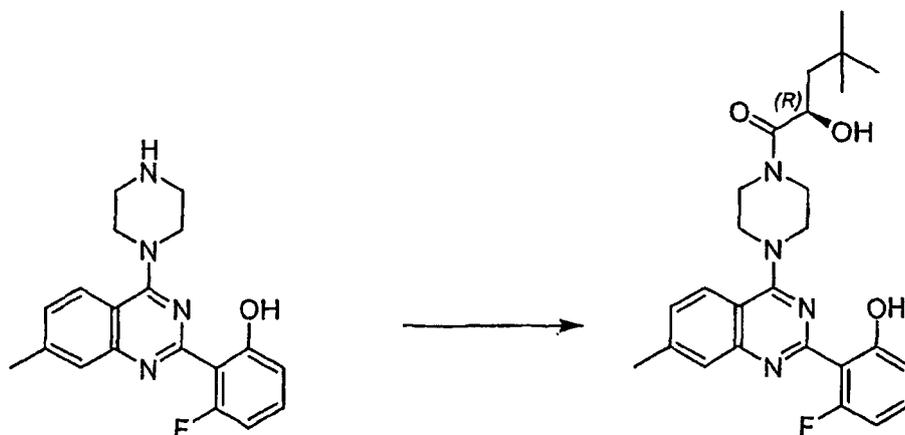
Ejemplo 135

(*R*)-1-(4-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-1-ona



ES 2 327 945 T3

(*R*)-1-(4-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-1-ona



Procedimiento A

25 Se colocó 3-fluoro-2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,15 mmol) en un tubo cargado con una varilla de agitación y con ácido (*R*)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentanoico (26 mg, 0,18 mmol) en 1 ml de DMF y trietilamina (30 mg, 41 μ l, 0,29 mmol) y se enfrió el tubo hasta 0°C. Se añadió HATU (68 mg, 0,18 mmol) y se agitó la reacción a 0°C durante 10 minutos y a continuación se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Tras 40 minutos, la reacción se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar la sal TFA de (*R*)-1-(4-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-1-ona. CL/EM: m/z 467,1 (M+H)⁺ a los 2,59 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

30

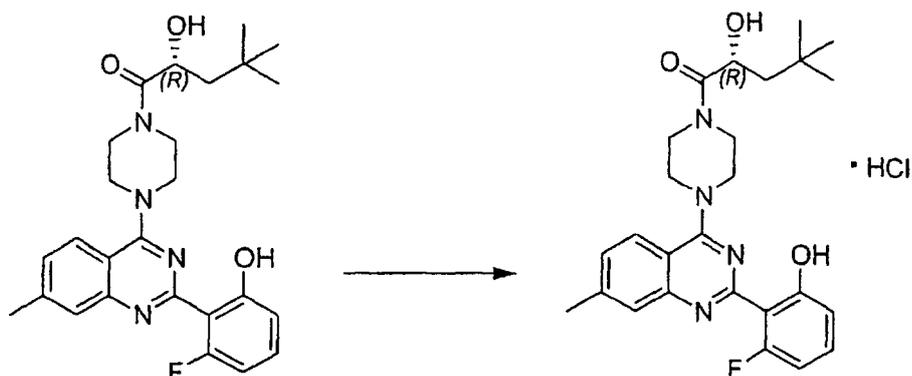
Procedimiento B

35 Se suspendió 3-fluoro-2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (250 mg, 0,74 mmol) en DMF anhidro (5 ml) y se enfrió hasta 0°C (temperatura interna). Bajo una atmósfera de N₂, se añadió ácido (*R*)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentanoico (118,4 mg, 0,81 mmol) seguido por trietilamina (0,207 ml, 1,48 mmol). A esta disolución en agitación se le añadió HATU (337 mg, 0,888 mmol). Tras la adición completa de HATU, se dejó la mezcla calentar hasta 10°C. Tras 45 minutos se completó la reacción y se extinguió con una porción igual de agua helada. Se formó un precipitado amarillo que se recogió por medio de filtración en vacío, se disolvió en CH₂Cl₂ y se secó la disolución de CH₂Cl₂ con Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite amarillo-naranja. El material bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂ al 70%/hexanos (1:1) y EtOAc al 30% para dar (*R*)-1-(4-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-1-ona como un sólido amarillo (171 mg, 50%). CL/EM: m/z 467,1 (M+H)⁺ a los 2,63 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 4,87 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,01-3,75 (m, 8H), 2,52 (s, 3H), 1,55 (dd, J = 14,3, 3,0 Hz, 1H), 1,40 (dd, J = 14,3, 8,8 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H).

40

45

50 Clorhidrato de (*R*)-1-(4-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-1-ona

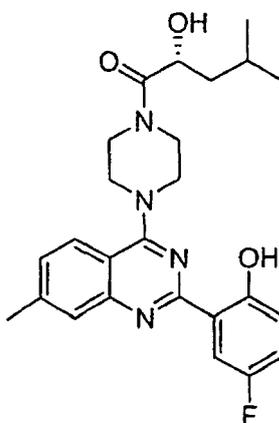


ES 2 327 945 T3

Se disolvió (*R*)-1-(4-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-1-ona (171 mg, 0,367 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (2 ml) seguido por la adición de Et₂O (6 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se añadió una disolución de HCl 2,0 M en Et₂O (0,184 ml, 0,367 mmol) durante un período de 1 minuto. La disolución de reacción cambió de una disolución amarilla transparente a una suspensión lechosa blanca. Tras completar la adición de la disolución de HCl, se dejó agitar la reacción durante otros 10 minutos. El producto se recogió por medio de filtración en vacío y se secó bajo vacío para obtener clorhidrato de (*R*)-1-(4-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-1-ona como un sólido amarillo claro (170 mg, 92%). CL/EM: *m/z* 467,3 (M+H)⁺ a los 2,60 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 6,92-6,83 (m, 2H), 4,44-4,41 (m, 1H), 3,87-3,68 (m, 8H), 2,56 (s, 3H), 1,55 (dd, *J* = 14,3, 3,0 Hz, 1H), 1,41 (dd, *J* = 14,3, 8,8 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H).

Ejemplo 136

(*R*)-1-(4-(2-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona



7-Metilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



A una suspensión de ácido 2-amino-4-metilbenzoico (58,9 g, 390 mmol) en agua (1,5 l) y ácido acético glacial (50 ml) se le añadió gota a gota a una disolución de cianato de potasio (80,5 g, 993 mmol) en agua (300 ml). Tras completar la adición y agitar a temperatura ambiente durante media hora, se añadieron perlas de hidróxido de sodio (500 g) a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo por debajo de 50°C (enfriando con hielo). Durante la adición la mezcla se volvió una disolución transparente durante un corto período y, tras continuar con la adición del hidróxido de sodio, comenzó a formarse un precipitado color crema. Se enfrió la suspensión hasta 0-5°C y se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó dos veces con agua (150 ml). El sólido se vertió en agua (1 l) y se acidificó con HCl acuoso concentrado (al 30%, 150 ml). El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua (150 ml) para dar 7-metilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (57,0 g, 83%) tras secar a 45°C bajo vacío.

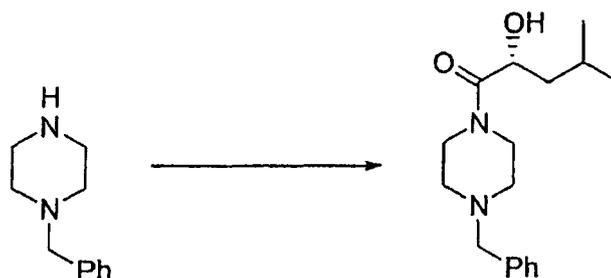
2,4-Dicloro-7-metil-quinazolina



ES 2 327 945 T3

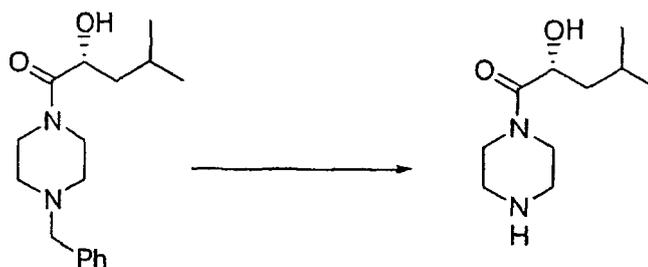
Se sometió a reflujo durante la noche 7-metilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (57,0 g, 324 mmol) en oxiclورو de fósforo (250 ml) en un matraz equipado con un tubo de protección de cloruro de calcio. La disolución oscura, transparente se enfrió en un baño de hielo y se vertió lentamente en 2 l de agua helada. El sólido de color marrón chocolate se recogió mediante filtración y se lavó con agua fría (150 ml). El sólido se disolvió en diclorometano (500 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad dando 43,0 g de 2,4-dicloro-7-metilquinazolina bruta. Este material se disolvió en heptanos calientes (0,5 l) y se filtró mientras estaba caliente y, tras enfriar hasta temperatura ambiente, se recogió el sólido precipitado mediante filtración y se lavó con pentano (100 ml). El sólido se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice con diclorometano como el eluyente para dar 2,4-dicloro-7-metilquinazolina (28,5 g, 41%) como un sólido blancuzco.

1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-(*R*)-hidroxi-4-metil-pentan-1-ona



Se añadió ácido (*R*)- α -hidroxiisocaproico (52,1 g, 0,394 mol) a una disolución de 1-bencilpiperazina (69,46 g, 0,394 mol) en CH₂Cl₂ (500 ml). La mezcla se enfrió en hielo y se añadió Et₃N (57 ml, 0,5 mol), seguido por HOBt (53,25 g, 0,394 mol) y EDCI·HCl (76,0 g, 0,396 mol). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante la noche. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 200 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(*R*)-hidroxi-4-metil-pentan-1-ona como un aceite marrón (109 g, 0,375 mol, 95%). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,35-7,24 (m, 5H); 4,35 (dd, *J* = 10 Hz, 2 Hz, 1H); 3,77-3,55 (m, 4H); 3,52 (s, 2H); 3,36 (m, 2H); 4,45 (m, 4H); 1,97 (m, 1H); 1,47-1,38 (m, 1H); 1,29-1,21 (m, 1H); 0,96 (d, *J* = 6 Hz, 3H); 0,94 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

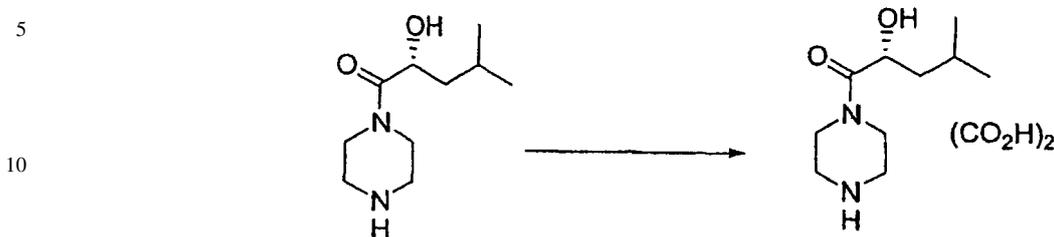
2-(*R*)-hidroxi-4-metil-1-piperazin-1-il-pentan-1-ona



Se disolvió 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(*R*)-hidroxi-4-metil-pentan-1-ona (109 g, 0,375 mol) en MeOH (0,5 l). Tras la adición de Pd al 10%/C (16 gramos) se formaron cristales. La mezcla se hidrogenó bajo presión de hidrógeno de 1-4 bares durante dos días. Se eliminó el catalizador por filtración, se concentró el filtrado para dar 2-(*R*)-hidroxi-4-metil-1-piperazin-1-il-pentan-1-ona como un aceite de color parduzco (72,7 g, 0,363 mol, 97%). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,36 (dd, *J* = 10 Hz, 2 Hz, 1H); 3,76-3,66 (m, 1H); 3,62-3,52 (m, 1H); 3,37 (m, 2H); 2,99 (s a, 2H); 2,89 (m a, 4H); 1,96 (m, 1H); 1,48-1,38 (m, 1H); 1,29-1,21 (m, 1H); 0,96 (d, *J* = 9 Hz, 3H); 0,94 (d, *J* = 9 Hz, 3H).

ES 2 327 945 T3

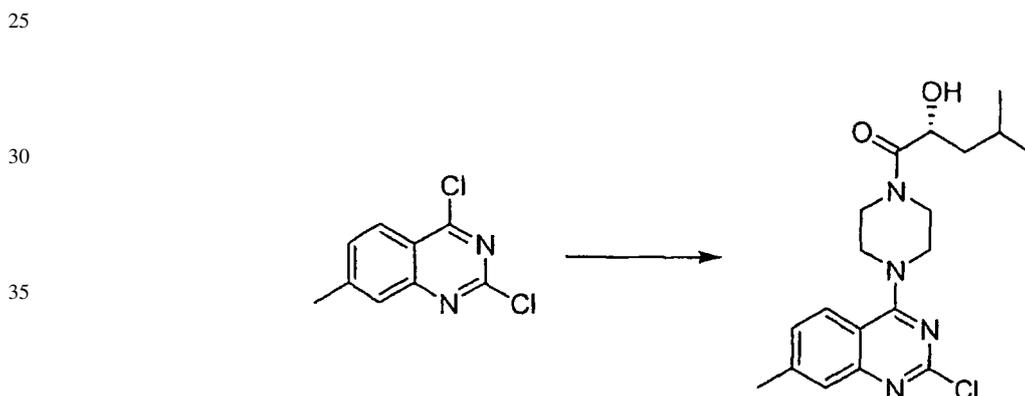
Oxalato de 2-(R)-hidroxi-4-metil-1-piperazin-1-il-pentan-1-ona



15 Se disolvió el producto anterior en etanol (250 ml). Se añadió ácido oxálico dihidratado (45,76 g, 0,363 mol). Se diluyó la suspensión espesa con etanol (250 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó la sal por filtración, se lavó con etanol (2 x 100 ml) y se secó en vacío sobre perlas de secado. Rendimiento: 89,0 gramos (0,307 mol, 84%) de oxalato de 2-(R)-hidroxi-4-metil-1-piperazin-1-il-pentan-1-ona como un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O): δ 4,68 (dd, $J = 3,3, 9,9$ Hz, 1H); 3,95 (m, 4H); 3,35 (m, 4H); 1,80 (m, 1H); 1,59 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 0,96 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); 0,95 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

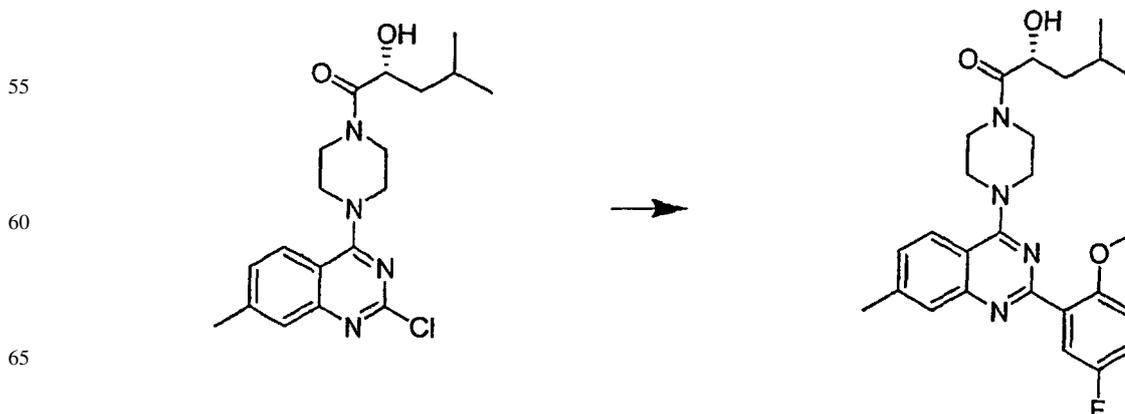
20

(R)-1-(4-(2-Cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona



45 A una disolución de 2,4-dicloro-7-metilquinazolina (2,09 g, 9,83 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (2,74 ml, 19,66 mmol), seguido por la adición de (R)-2-hidroxi-4-metil-1-(piperazin-1-il)pentan-1-ona (1,97 g, 9,83 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación se extinguió la mezcla con agua y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener (R)-1-(4-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona (6,78 g, 95%). CL/EM: m/z 377,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ a los 2,61 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

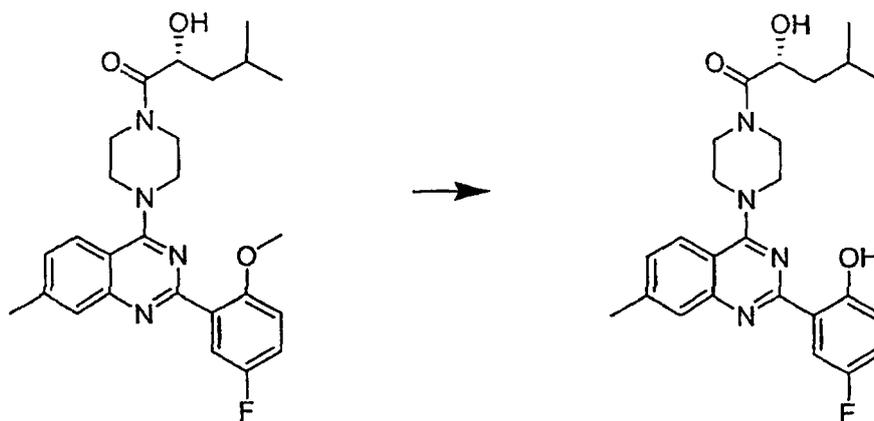
(R)-1-(4-(2-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona



ES 2 327 945 T3

Se colocó (*R*)-1-(4-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona (50 mg, 0,13 mmol), ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico (27 mg, 0,16 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (9,2 mg, 0,008 mmol) y K₂CO₃ (37 mg, 0,27 mmol) en un tubo para microondas cargado con una varilla de agitación. Se añadió acetonitrilo (2 ml) y H₂O (400 μ l), se tapó el recipiente y se calentó a 160°C durante 12 minutos en el reactor de microondas. La reacción se repartió entre EtOAc y H₂O, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa una vez más con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta obtener un gel color naranja. La reacción se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 10%-30% en CH₂Cl₂/hexanos (2:1) para dar (*R*)-1-(4-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona como una espuma blanca (70%). CL/EM: *m/z* 467,30 (M+H)⁺ a los 2,38 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

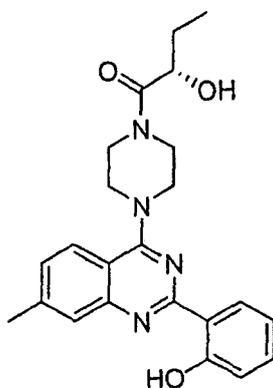
(R)-1-(4-(2-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona



Se disolvió (*R*)-1-(4-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona (30 mg, 0,064 mmol) en 1,5 ml CH₂Cl₂ anhidro. Se selló el matraz con un séptum, se colocó bajo una atmósfera de N₂ y se enfrió hasta -78°C, se añadieron 0,32 ml de una disolución de BBr₃ 1 M en CH₂Cl₂ durante 2 minutos. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Tras 5 horas, se extinguió la reacción con NaHCO₃ acuoso saturado y se repartió entre CH₂Cl₂ y agua y se separaron las fases. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite rojo. La reacción se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar (*R*)-1-(4-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 453,30 (M+H)⁺ a los 3,02 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

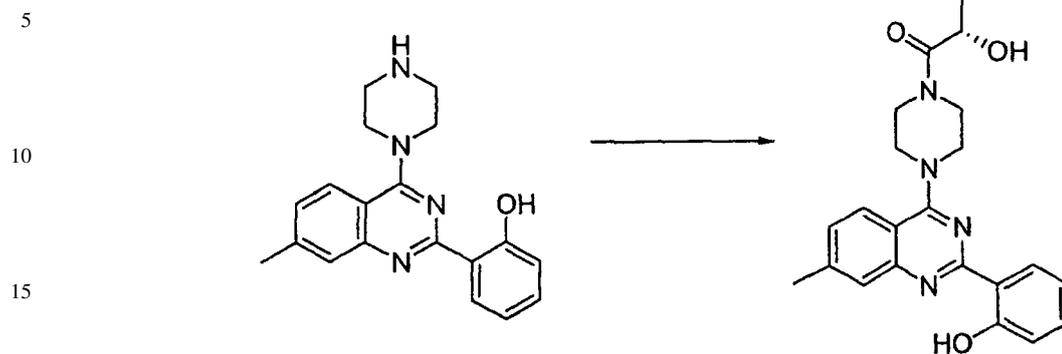
Ejemplo 137

(S)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona



ES 2 327 945 T3

(S)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona

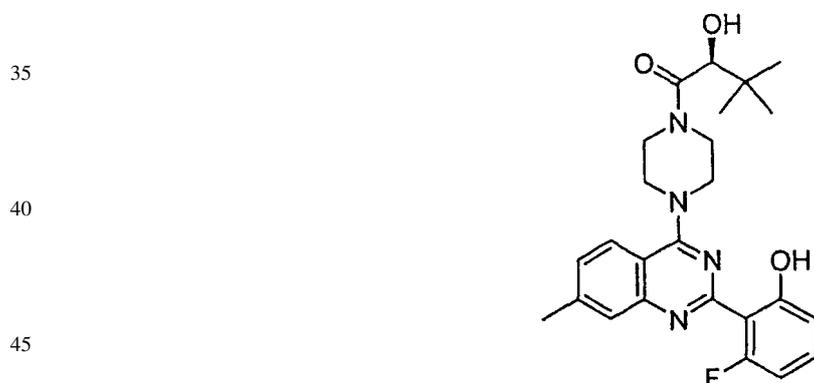


20 A una disolución de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (70 mg, 0,22 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió ácido (S)-2-hidroxi-butanoico (29,6 mg, 0,284 mmol). A continuación se añadió trietilamina (61 μ l) y una disolución de HATU (108 mg) en 0,5 ml de DMF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) dio (S)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 407,3 (M+H)⁺ a los 2,28 minutos ((CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

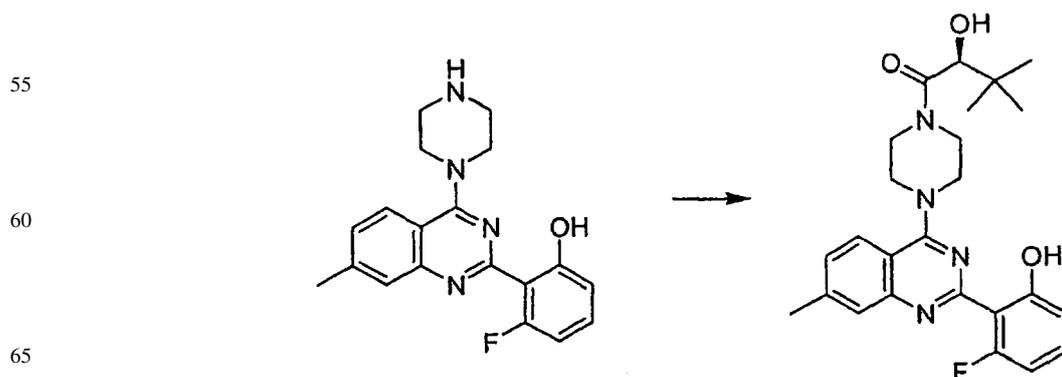
25

Ejemplo 138

30 (S)-1-(4-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutan-1-ona



50 (S)-1-(4-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutan-1-ona

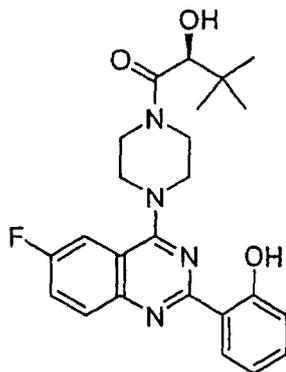


ES 2 327 945 T3

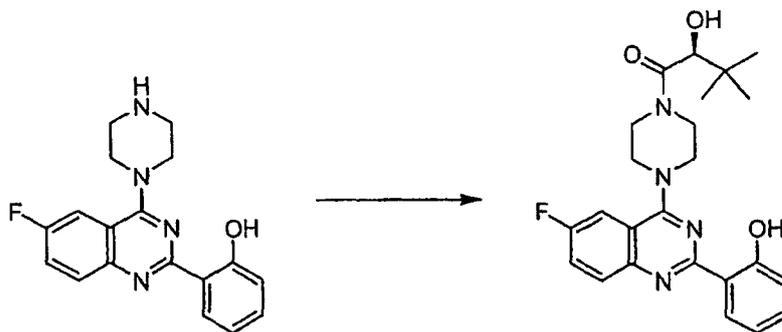
Se agitó 3-fluoro-2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (30 mg, 0,09 mmol), ácido (*S*)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutanoico (15,24 mg, 0,12 mmol), trietilamina (25 μ l, 0,18 mmol) y HATU (45,6 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) durante la noche. La purificación por medio de HLC de fase inversa ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (*S*)-1-(4-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 453,3 (M+H)⁺ a los 2,43 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 139

(*S*)-1-(4-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutan-1-ona



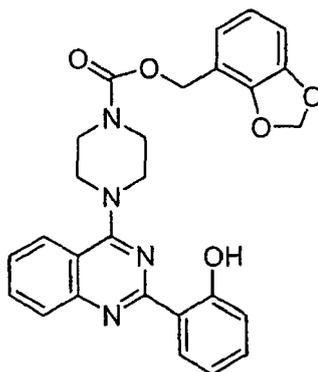
(*S*)-1-(4-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutan-1-ona



Se agitó 2-(6-fluoro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (30 mg, 0,09 mmol), ácido (*S*)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutanoico (16 mg, 0,12 mmol), trietilamina (25 ml, 0,18 mmol) y HATU (45,6 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) durante la noche. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (*S*)-1-(4-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 439,5 (M+H)⁺ a los 2,95 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 140

4-(2-(2-Hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (benzo[*d*][1,3] dioxol-7-il)metilo



ES 2 327 945 T3

1H-imidazol-1-carboxilato de (benzo[d][1,3]dioxol-7-il)metilo

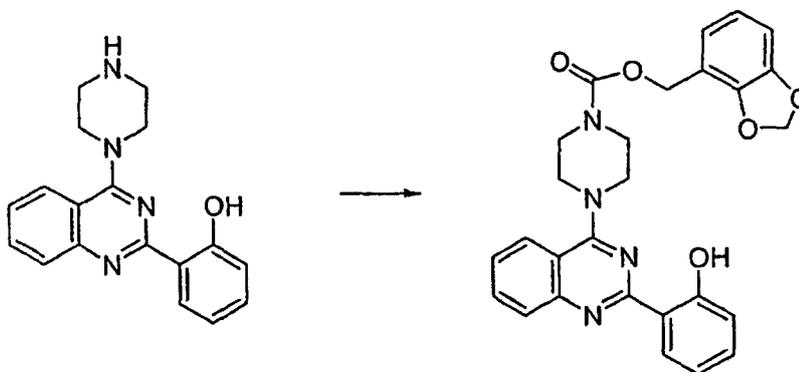
5



10 Se calentó una disolución de (benzo[d][1,3]dioxol-7-il)metanol (2,0 g, 13,1 mmol) y di(1H-imidazol-1-il)metano-
na (4,26 g, 26,2 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ durante la noche a 50°C La reacción se extinguió con agua y se extrajo
con CH₂Cl₂ y se secaron las fases combinadas sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de
cromatografía en gel de sílice usando 10-70% EtOAc en CH₂Cl₂ dio 1H-imidazol-1-carboxilato de (benzo[d][1,3]
15 dioxol-7-il)metilo (2,8 g, 86%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 1,4 Hz, 1H),
7,07 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,33 (s, 2H).

4-(4a,8a-Dihidro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (benzo[d][1,3]dioxol-7-il)metilo

20



25

30

35

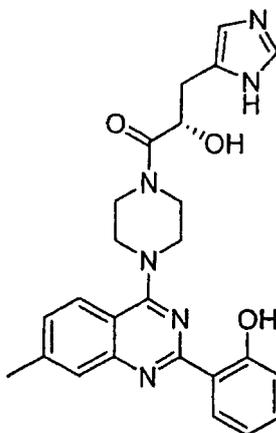
Se calentó una disolución de 2-(4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol), 1H-imidazol-1-carbo-
xilato de (benzo[d][1,3]dioxol-7-il)metilo (78 mg, 0,32 mmol) y trietilamina (44,6 μl, 0,32 mmol) en DMSO (500 μl)
en un sintetizador de microondas a 200°C durante 10 minutos. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN
40 al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio 4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxila-
to de (benzo[d][1,3]dioxol-7-il)metilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 485,5 (M+H)⁺ a los 2,94 minutos (CH₃CN al
10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 141

45

(S)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3-(1H-imidazol-5-il)propan-1-ona

50



55

60

65

ES 2 327 945 T3

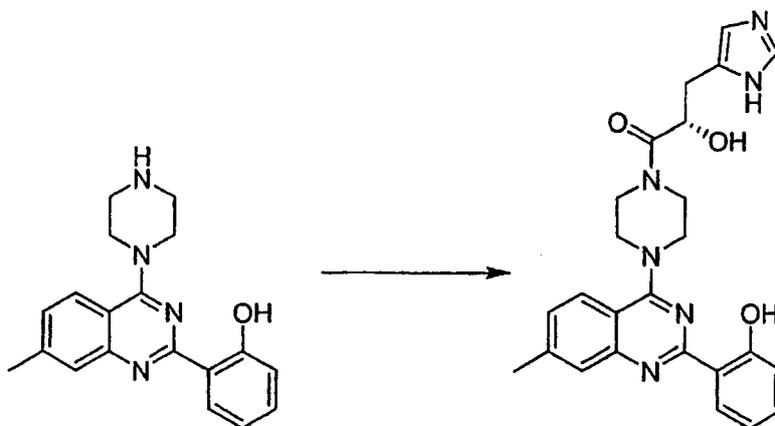
(*S*)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3-(1*H*-imidazol-5-il)propan-1-ona

5

10

15

20



25

Se agitó 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (87 mg, 0,27 mmol), ácido (*S*)-2-hidroxi-3-(1*H*-imidazol-5-il) propanoico (64 mg, 0,41 mmol), trietilamina (76 μ l, 0,54 mmol) y BOP (180 mg, 0,41 mmol) en 1 ml de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación usando MeOH al 1-15% en CH_2Cl_2 dio (*S*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3-(1*H*-imidazol-5-il)propan-1-ona. CL/EM: m/z 459,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 2,13 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

30

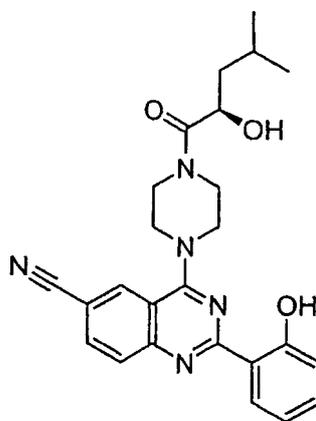
Ejemplo 142

4-[4-((*R*)-2-Hidroxi-4-metil-pentanoil)-piperazin-1-il]-2-(2-hidroxifenil)-quinazolin-6-carbonitrilo

35

40

45

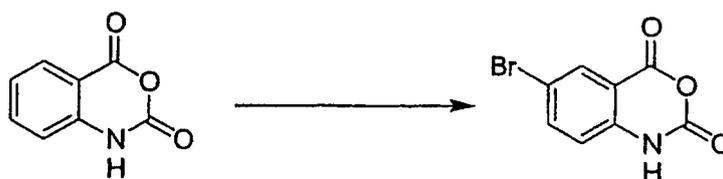


50

6-Bromo-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona

55

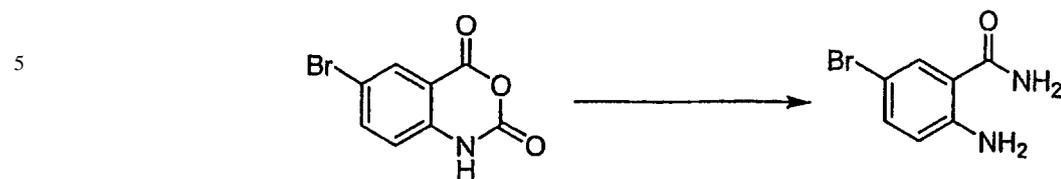
60



65

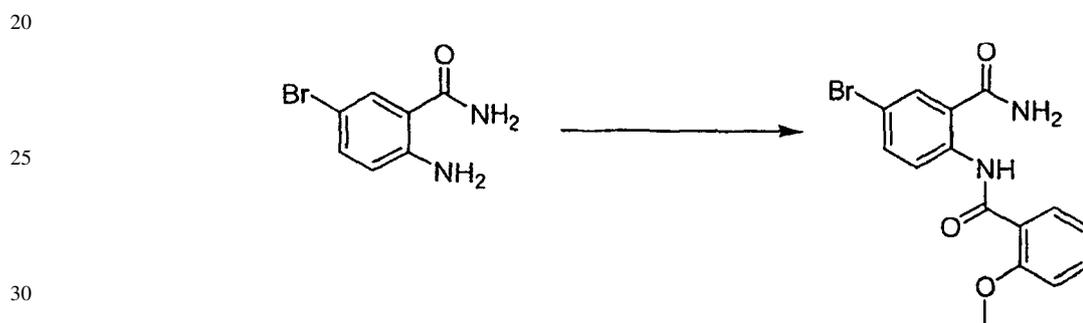
Se añadió gota a gota bromo (35 ml, 660 mmol) a una suspensión de anhídrido isatoico (100 g, 610 mmol) en 1,6 l de agua a 50°C. Se mantuvo esta temperatura durante otras 2 horas. Tras enfriar la disolución hasta temperatura ambiente, el sólido se filtró y se lavó dos veces con agua y dos veces con acetona, dando 125,6 g (85%) 6-bromo-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona como un sólido rosa.

2-Amino-5-bromo-benzamida



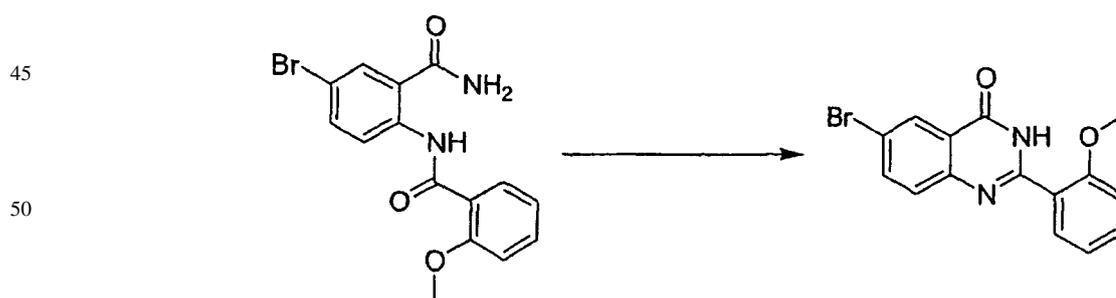
15 Se suspendió 6-bromo-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (56,0 g, 230 mmol) en NH_4OH ac. 1 N (600 ml, 2,6 equivalentes) y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 3 días. Tras filtrar, se recogió el sólido, se lavó con agua y posteriormente se disolvió en tetrahidrofurano. Se filtró esta disolución, se evaporó hasta sequedad y se secó por medio de destilación azeotrópica repetida con tolueno. El sólido se suspendió en CH_2Cl_2 , se filtró y se lavó una vez con CH_2Cl_2 dando 35,4 g (71,2%) de 2-amino-5-bromo-benzamida.

2-(o-Anisoil)-amino-5-bromo-benzamida



35 A una disolución de 2-amino-5-bromo-benzamida (29,2 g, 136 mmol) y trietilamina (25,0 ml, 173 mmol) en THF (500 ml) se le añadió gota a gota cloruro de o-anisoilo (24,0 g, 140 mmol). Se siguió agitando a temperatura ambiente durante 3 horas, a continuación se filtró el precipitado formado y se lavó una vez con THF y dos veces con diclorometano dando 2-(o-anisoil)-amino-5-bromo-benzamida (51,4 g, 84%) con 1 equivalente de clorhidrato de trietilamina.

6-Bromo-2-(2-metoxi-fenil)-3H-quinazolin-4-ona



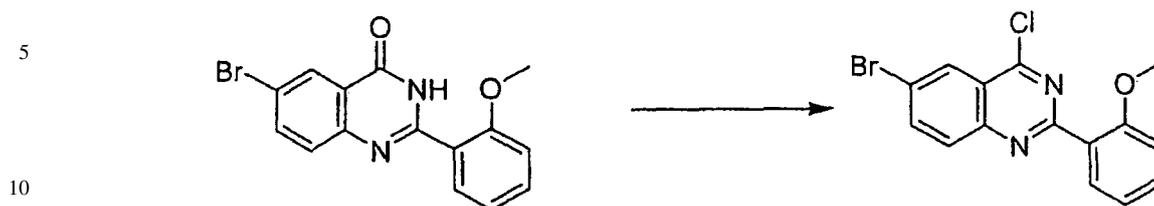
55 Se suspendió 2-(o-anisoil)-amino-5-bromo-benzamida (50,8 g, 105 mmol) en NaOH ac. 2 N (500 ml) y se calentó hasta reflujo hasta que se obtuvo una disolución transparente (1,5 horas). La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se acidificó con HCl ac. conc. y el precipitado formado se filtró y se lavó dos veces con HCl ac. 1 N y dos veces con agua. El sólido se secó por medio de destilación azeotrópica repetida con tolueno dando 6-bromo-2-(2-metoxifenil)-3H-quinazolin-4-ona (31,3 g, 91%).

60

65

ES 2 327 945 T3

6-Bromo-4-cloro-2-(2-metoxifenil)quinazolina



Procedimiento A

15

20

Se disolvió 6-bromo-2-(2-metoxifenil)quinazolin-4(3H)-ona (674 mg, 2,0 mmol), POCl₃ (624 mg, 4 mmol) y *N,N*-dimetilanimilina (740 mg, 6,1 mmol) en benceno (12 ml) y se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado (1x) y H₂O (2x), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando en CH₂Cl₂ al 0-5% EtOAc/hexanos (1:1) dio 6-bromo-4-cloro-2-(2-metoxifenil)quinazolina. CL/EM: *m/z* 348,9 (M+H)⁺ a los 3,66 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Procedimiento B

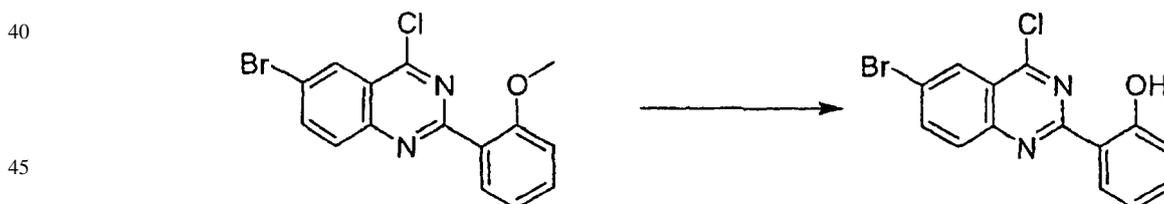
25

30

35

Se sometió a reflujo 6-bromo-2-(2-metoxifenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,31 g, 0,94 mmol), POCl₃ (86 μl, 0,94 mmol) y *N,N*-dimetilanimilina (180 μl, 1,4 mmol) en tolueno seco durante 3 horas. Se añadió más POCl₃ (0,94 mmol) y la reacción se sometió a reflujo durante otra hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se alcalinizó con NaHCO₃ y se separaron las fases. A continuación la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, la purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-50% en hexanos:CH₂Cl₂ 1:1 dio 6-bromo-4-cloro-2-(2-metoxifenil)quinazolina como un sólido amarillo (144 mg, 44%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45-8,45 (m, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,82 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H); CL/EM: *m/z* 350,9 (M+H)⁺ a los 3,56 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

2-(6-Bromo-4-cloroquinazolin-2-il)fenol



Procedimiento A

50

55

Se disolvió 6-bromo-4-cloro-2-(2-metoxifenil)quinazolina (393 mg, 1,12 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) y se limpió el matraz con N₂. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta -78°C, se añadió gota a gota BBr₃ 1 M en CH₂Cl₂ (3,37 ml, 3,37 mmol), a continuación se calentó la reacción lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Tras extinguir la mezcla con NaHCO₃ acuoso saturado (1x), se transfirió a un embudo de separación con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con H₂O (2x), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-5% y CH₂Cl₂:hexanos (1:1) dio 2-(6-bromo-4-cloroquinazolin-2-il)fenol (229 mg, 61%). CL/EM: *m/z* 335,30 (M+H)⁺ a los 4,18 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

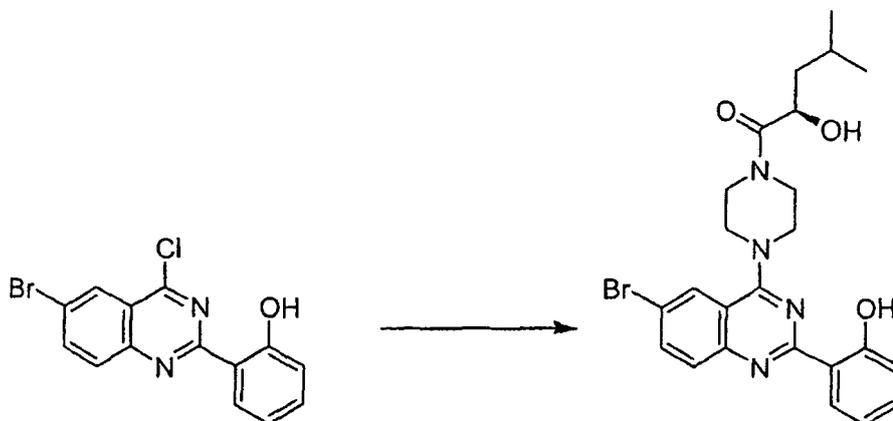
Procedimiento B

60

65

Se enfrió una disolución de 6-bromo-4-cloro-2-(2-metoxifenil)quinazolina (0,14 g, 0,4 mmol) en CH₂Cl₂ (ml) en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió lentamente una disolución de BBr₃ 1,0 M en CH₂Cl₂ (1,2 ml, 1,2 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se alcalinizó con una disolución saturada de NaHCO₃. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar 6-bromo-4-cloro-2-(2-hidroxifenil)quinazolina (0,15 g).

(R)-1-(4-(6-Bromo-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona



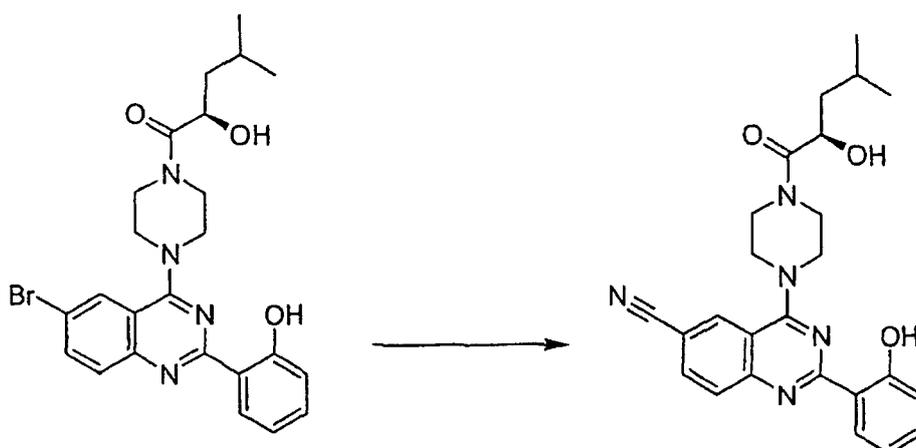
Procedimiento A

A una disolución de 2-(6-bromo-4-cloroquinazolin-2-il)fenol (228 mg, 0,68 mmol), trietilamina (129 μ l, 0,92 mmol) y CH_2Cl_2 (6 ml) se le añadió *(R)*-2-hidroxi-4-metil-1-(piperazin-1-il)pentan-1-ona (185 mg, 0,92 mmol) disuelta en CH_2Cl_2 (3 ml). El matraz se limpió con N_2 y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se transfirió a continuación a un embudo de separación con CH_2Cl_2 y se lavó la fase orgánica con H_2O (2x), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0 hasta 20% y CH_2Cl_2 :hexanos (1:1) dio *(R)*-1-(4-(6-bromo-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona (285 mg, 84%). CL/EM: m/z 500,30 (M+H)⁺ a los 3,29 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Procedimiento B

Se agitó una disolución de 6-bromo-4-cloro-2-(2-hidroxifenil)quinazolina (75 mg, 0,22 mmol), *(R)*-2-hidroxi-4-metil-1-piperazin-1-il-pentan-1-ona (60 mg, 0,3 mmol), trietilamina (42 μ l, 0,3 mmol) y CH_2Cl_2 (2 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Tras diluir con CH_2Cl_2 , la mezcla de reacción se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-10%/ CH_2Cl_2 para dar *(R)*-1-{4-[6-bromo-2-(2-metoxi-fenil)-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-2-hidroxi-4-metil-pentan-1-ona (40 mg, 36%). CL/EM: m/z 449,3 (M+H)⁺ a los 3,26 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

4-[4-((*R*)-2-Hidroxi-4-metil-pentanoil)-piperazin-1-il]-2-(2-hidroxifenil)-quinazolin-6-carbonitrilo



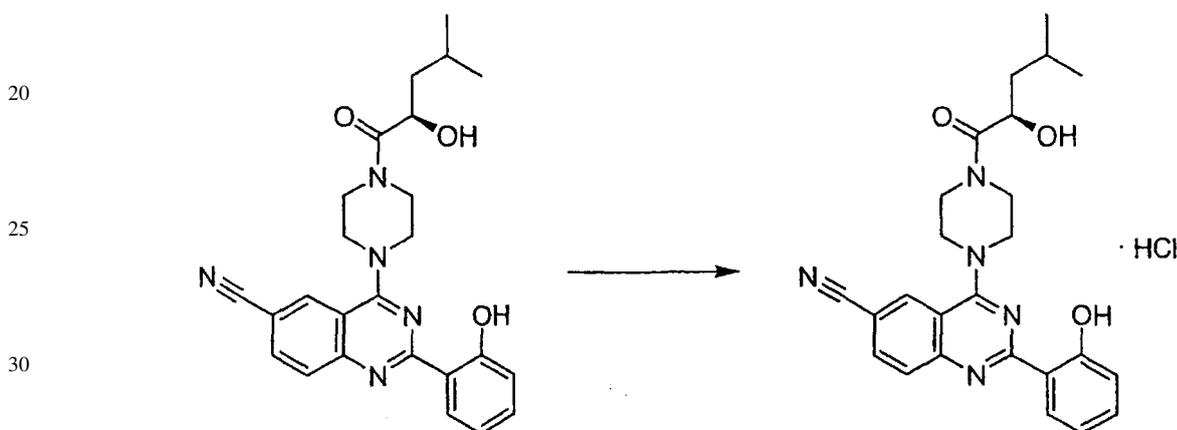
Procedimiento A

Se calentó una mezcla de *(R)*-1-{4-[6-bromo-2-(2-metoxi-fenil)-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-2-hidroxi-4-metil-pentan-1-ona (20 mg, 0,04 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (4,7 mg, 0,04 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,4 mg, 1,4 μ mol) en DMF (0,5 ml) en un sintetizador de microondas a 200°C durante 15 minutos. La purificación por medio de HPLC preparativa dio 4-[4-((*R*)-2-hidroxi-4-metil-pentanoil)-piperazin-1-il]-2-(2-hidroxifenil)-quinazolin-6-carbonitrilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 446,3 (M+H)⁺ a los 3,17 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Procedimiento B

Se disolvió (*R*)-1-(4-(6-bromo-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona (188 mg, 0,38 mmol), Zn(CN)₂ (44 mg, 0,38 mmol) y Pd(Ph₃)₄ (6,5 mg, 0,0112 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas a 200°C durante 15 minutos. Se añadió EtOAc (50 ml) y la mezcla se lavó dos veces con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-40% en CH₂Cl₂:hexanos (1:1) dio 4-[4-((*R*)-2-hidroxi-4-metil-pentanoil)-piperazin-1-il]-2-(2-hidroxi-fenil)-quinazolin-6-carbonitrilo (127 mg, 75%). CL/EM: *m/z* 446 (M+H)⁺ a los 3,24 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 4,94 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,14-4,04 (m, 4H), 3,89-3,67 (m, 4H), 1,82-1,76 (m, 1H), 1,47-1,37 (m, 2H), 0,93-0,91 (m, 6H).

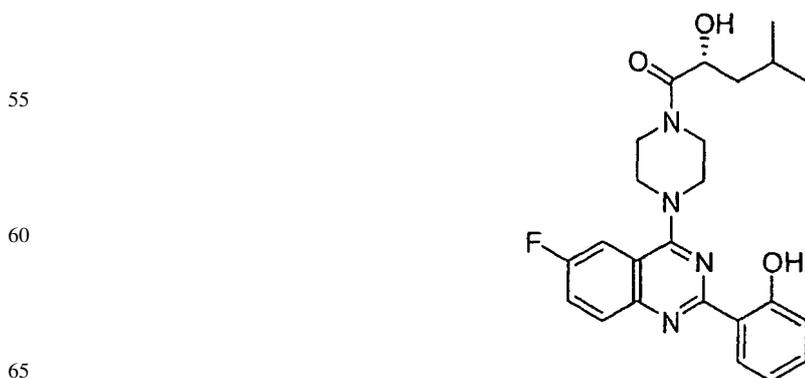
15 Clorhidrato de 4-[4-((*R*)-2-hidroxi-4-metil-pentanoil)-piperazin-1-il]-2-(2-hidroxifenil)-quinazolin-6-carbonitrilo

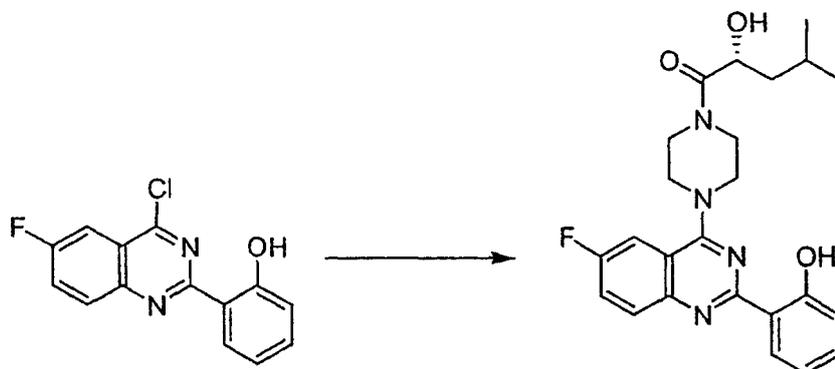


35 Se disolvió 4-[4-((*R*)-2-hidroxi-4-metil-pentanoil)-piperazin-1-il]-2-(2-hidroxi-fenil)-quinazolin-6-carbonitrilo (137 mg, 0,31 mmol) en una mínima cantidad de CH₂Cl₂. Tras agitar la disolución bajo una atmósfera de N₂ durante 30 minutos, se añadió gota a gota HCl 1 M en éter (0,31 ml, 0,31 mmol) a la disolución y se agitó durante 10 minutos. Se añadió éter para precipitar la sal clorhidrato de 4-[4-((*R*)-2-hidroxi-4-metil-pentanoil)-piperazin-1-il]-2-(2-hidroxi-fenil)-quinazolin-6-carbonitrilo, que se filtró y se secó para obtener 136 mg del sólido (91%). CL/EM: *m/z* 446 (M+H)⁺ a los 3,21 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,43-8,41 (m, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,00-6,96 (m, 2H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 4H), 3,91-3,68 (m, 4H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,51-1,35 (m, 2H), 0,94-0,91 (m, 6H); RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 172,5, 161,7, 160,6, 135,1, 133,6, 132,4, 129,7, 126,9, 118,8, 118,4, 118,2, 117,4, 113,3, 107,3, 66,9, 48,7, 48,1, 43,5, 42,8, 41,1, 24,0, 23,4, 21,6.

Ejemplo 143

50 (*R*)-1-(4-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona



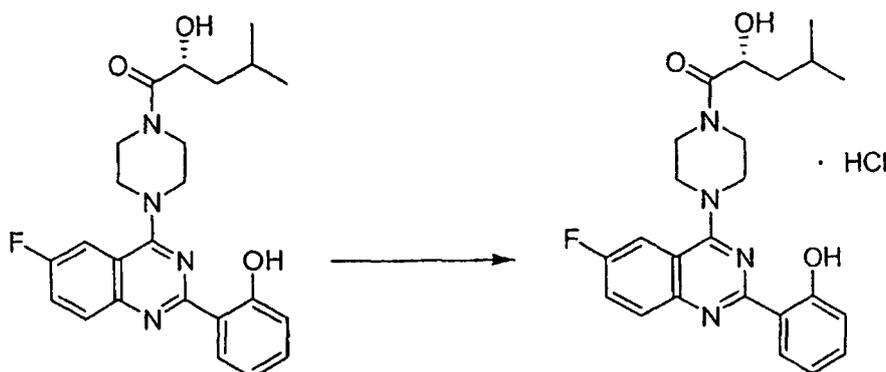
(R)-1-(4-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona

Procedimiento A

A una disolución de 2-(4-cloro-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (25 mg, 0,09 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió trietilamina (25 μ l, 0,18 mmol) seguido por la adición de oxalato de (*R*)-2-hidroxi-4-metil-1-(piperazin-1-il)pentan-1-ona (52 mg, 0,18 mmol) a 0°C. La reacción se agitó durante 2 horas, la purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (*R*)-1-(4-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 439,5 (M+H)⁺ a los 2,99 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Procedimiento B

A una mezcla de 2-(4-cloro-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (200 mg, 0,72 mmol) y CH₂Cl₂ (7 ml) se le añadió oxalato de (*R*)-2-hidroxi-4-metil-1-(piperazin-1-il)pentan-1-ona (275 mg, 0,95 mmol). La reacción se completó tras dos horas. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-10% en mezcla de CH₂Cl₂:hexanos 50:50 dio (*R*)-1-(4-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona (289 mg, 91%). CL/EM: *m/z* 439,30 (M+H)⁺ a los 3,00 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 4,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,98 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 0,92 (q, *J* = 3,8 Hz, 6H).

Clorhidrato de (*R*)-1-(4-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona

A una disolución de (*R*)-1-(4-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona (285 mg, 0,65 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) bajo una atmósfera de N₂ se le añadió éter (10 ml), seguido por la adición gota a gota de una disolución de HCl 2 M en éter (0,325 ml, 0,65 mmol). Se formó un precipitado que se agitó durante 30 minutos, se recogió por medio de filtración en vacío y se secó para dar clorhidrato de (*R*)-1-(4-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona (284 mg, 92%). CL/EM: *m/z* 439,30 (M+H)⁺ a los 3,00 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,92 (dd, *J* = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 4,37 (dd, *J* = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 4,04 (m, 4H), 3,83 (m, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 0,90 (dd, *J* = 6,6, 3,7 Hz, 6H).

ES 2 327 945 T3

Ejemplo 144

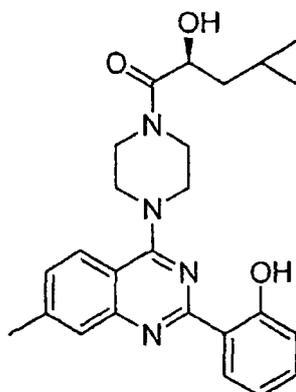
(*S*)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona

5

10

15

20

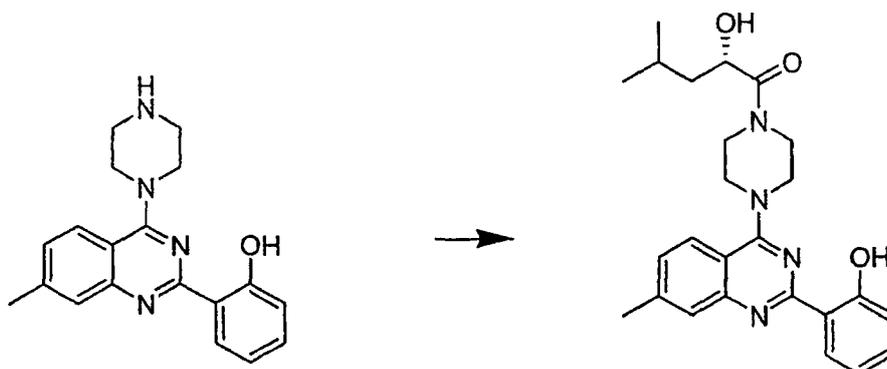


(*S*)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona

25

30

35



40

45

50

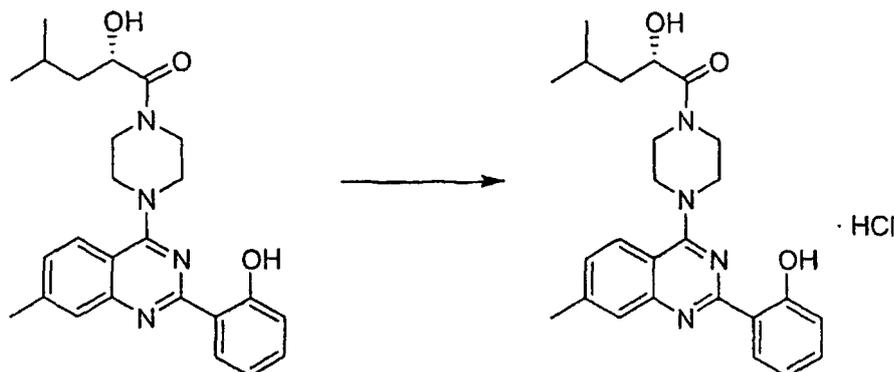
Bajo una atmósfera de N_2 , se añadió BOP (137 mg, 0,31 mmol) en una única porción a una disolución en agitación de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (100 mg, 0,31 mmol), ácido (*S*)-2-hidroxi-4-metilpentanoico (41 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (43 μ l, 0,31 mmol) en DMF (0,5 ml). Tras agitar la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, se repartió entre H_2O y éter. La fase orgánica se lavó con H_2O (3 x 20 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando 1:1 acetato de etilo/hexano dio (*S*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona como un sólido blanco. CL/EM: m/z 435,3 ($M+H$)⁺ a los 2,62 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)). RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,44 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 6,96-6,93 (m, 2H), 4,92 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H) 4,41-4,36 (m, 1H), 4,06-3,67 (m, 8H), 2,51 (s, 3H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,49-1,35 (m, 2H), 0,93-0,91 (m, 6H).

Clorhidrato de (*S*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona

55

60

65

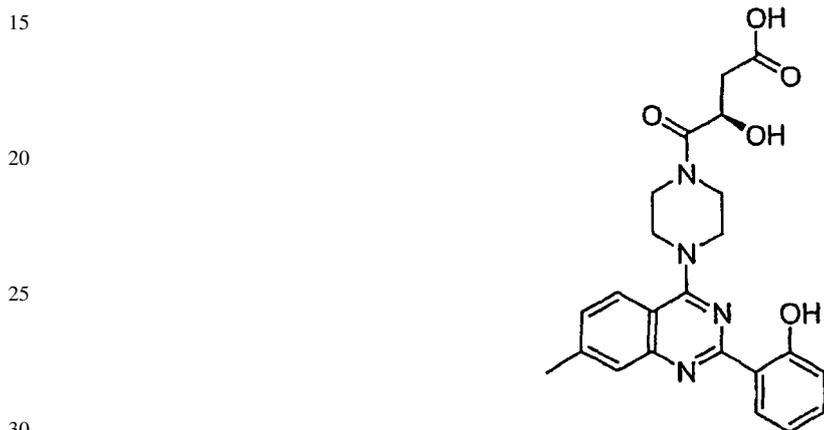


ES 2 327 945 T3

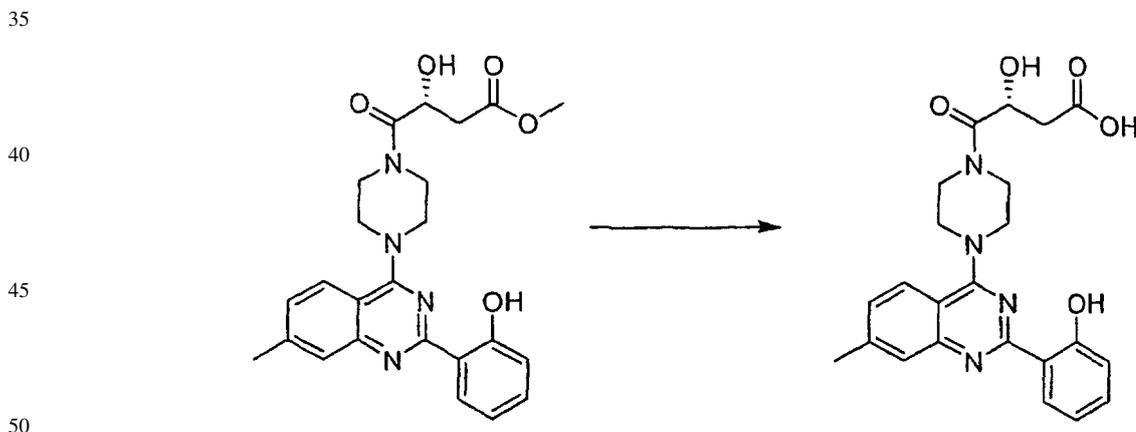
Se disolvió (*S*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona (90 mg, 0,20 mmol) en 1 ml de CH₂Cl₂ y se trató con 1 equivalente de HCl 2,0 M en éter (100 μl, 0,20 mmol). El precipitado formado se filtró y se secó en vacío para obtener clorhidrato de (*S*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona. CL/EM: *m/z* 435,5 (M+H)⁺ a los 2,62 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,16-3,68 (m, 8H), 2,54 (s, 3H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,49-1,35 (m, 2H), 0,93 (d, *J* = 2,8 Hz, 6H).

10 Ejemplo 145

Ácido (*R*)-3-hidroxi-4-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobutanoico



Ácido (*R*)-3-hidroxi-4-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobutanoico



Se agitó 3-hidroxi-4-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobutanoato de (*R*)-metilo (88 mg, 0,20 mmol) y LiOH·H₂O (33 mg, 0,78 mmol) en THF:H₂O 1:1 a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras acidificar con HCl 1 M y extraer con EtOAc, se lavaron los extractos orgánicos con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. A continuación se purificó el material bruto por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂ para obtener ácido (*R*)-3-hidroxi-4-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobutanoico (75 mg, 88%). CL/EM: *m/z* 437,3 (M+H)⁺ a los 2,04 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

60

65

Ejemplo 146

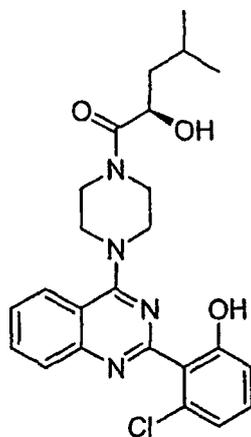
(R)-1-(4-(2-(2-Cloro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona

5

10

15

20

*2-Amino-benzamida*

25

30



35

Se suspendió anhídrido isatoico (40 g, 245 mmol) en 650 ml de NH_4OH 1 N (2,5 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El precipitado se filtró y lavó con agua. A continuación se disolvió el producto en THF, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto se secó por medio de destilación azeotrópica con tolueno y se lavó con CH_2Cl_2 para dar 10,9 g (32,7%) de 2-amino-benzamida.

40

2-Cloro-N-(ácido 2-carboxílico amido fenil)-2-metoxi-benzamida

45

50

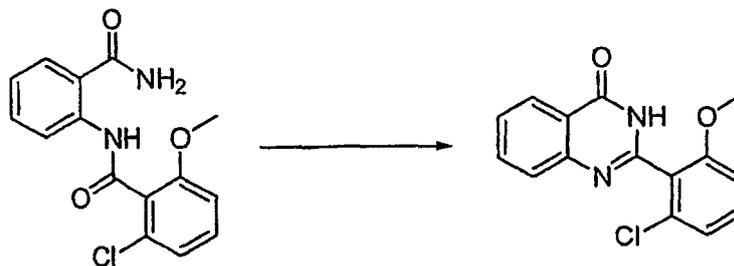


55

Se disolvió 2-amino-benzamida (6,9 g, 50,8 mmol) en 50 ml de piridina y se enfrió hasta 0°C . Se añadió cloruro de 2-cloro-6-metoxi-benzoylo gota a gota a la disolución. Tras completar la adición, se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante tres días, que dio como resultado la formación de una disolución marrón, turbia. A continuación se vertió la mezcla de reacción en 150 ml de agua helada. El precipitado se filtró y se lavó dos veces con agua, dos veces con THF y finalmente dos veces con CH_2Cl_2 para obtener 2-cloro-N-(ácido 2-carboxílico amido fenil)-2-metoxi-benzamida (13,3 g, 43,7 mmol, 86%).

65

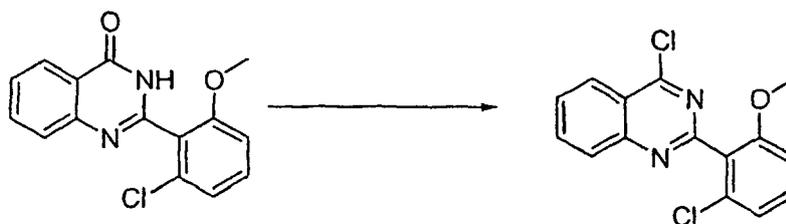
2-(2-Cloro-6-metoxi-fenil)-3H-quinazolin-4-ona



15 Se suspendió 2-cloro-*N*-(ácido 2-carboxílico amido fenil)-2-metoxi-benzamida (13 g, 42,7 mmol) en 100 ml de una disolución de NaOH 2 N y se calentó hasta reflujo. Tras someter a reflujo durante 3 horas, se añadieron otros 25 ml de una disolución de NaOH 2 N y la reacción se sometió a reflujo durante otra hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido acético hasta pH 5. El precipitado formado se recogió mediante filtración. El producto se purificó sobre alúmina usando EtOAc como un eluyente dando 1,7 g (5,9 mmol, 14%) de 2-(2-cloro-6-metoxi-fenil)-3H-quinazolin-4-ona.

20

4-Cloro-2-(2-cloro-6-metoxi-fenil)-quinazolina

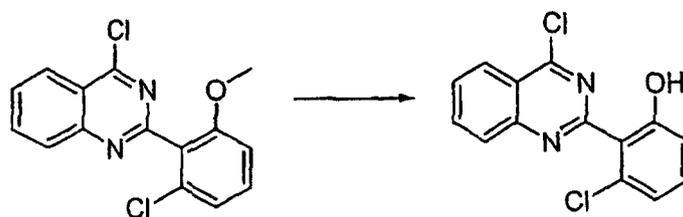


35 Se disolvió 2-(2-cloro-6-metoxi-fenil)-3H-quinazolin-4-ona (1,7 g, 5,9 mmol) en 25 ml de benceno. A continuación, se añadió *N,N*-dimetilanilina (1,15 ml, 9 mmol) y POCl₃ (1,65 ml, 17,7 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas durante las que la suspensión amarilla cambió a un color rojo oscuro. La mezcla se enfrió y se diluyó con 50 ml de tolueno. Se vertió la disolución en hielo. Se añadió NaHCO₃ ac. saturado mientras la mezcla se agitaba y se enfriaba hasta que el pH permaneció constante en 7. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con 100 ml de tolueno. Las fases de tolueno se combinaron y se lavó con 100 ml de disolución acuosa saturada de NaCl, 150 ml de HCl 0,5 N, 150 ml de NaHCO₃ ac. al 5% y disolución acuosa saturada de NaCl. Se secó la fase de tolueno sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar 1,87 g de producto impuro. El producto se purificó en gel de sílice con heptano/CH₂Cl₂ (2:1) como un eluyente para dar 4-cloro-2-(2-cloro-6-metoxifenil)-quinazolina (1,22 g, 64%).

40

45

3-Cloro-2-(4-cloroquinazolin-2-il)fenol

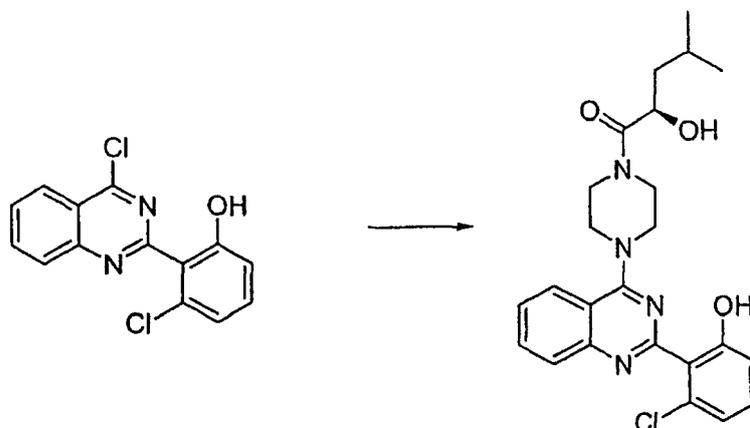


60 A una disolución de 4-cloro-2-(2-cloro-6-metoxifenil)quinazolina (300 mg, 0,98 mmol) en 10 ml CH₂Cl₂ se le añadieron 5 equivalentes de una disolución de BBr₃ 1 M en CH₂Cl₂ gota a gota a -78°C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se completó en 30 minutos. La reacción se extinguió con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta pH 7. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener 3-cloro-2-(4-cloroquinazolin-2-il)fenol. CL/EM: *m/z* 291,3 (M+H)⁺ a los 3,16 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

65

ES 2 327 945 T3

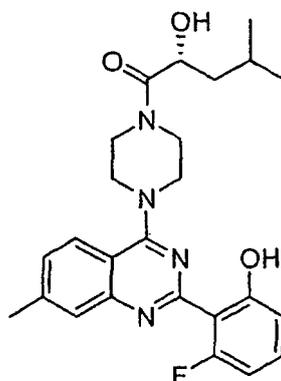
(R)-1-(4-(2-(2-Cloro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona



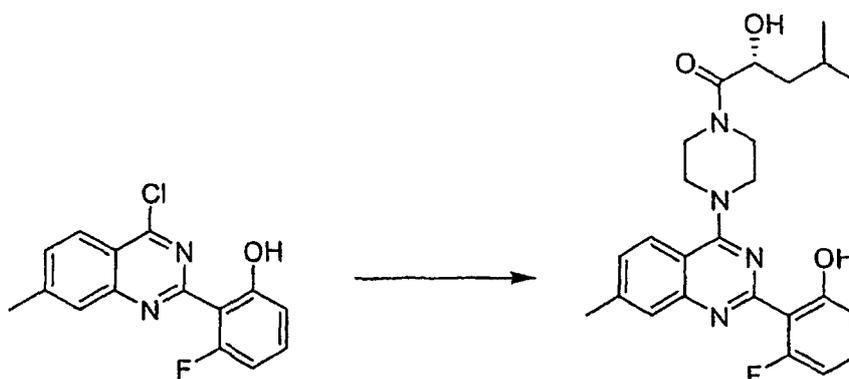
25 A una disolución de 3-cloro-2-(4-cloroquinazolin-2-il)fenol (42 mg, 0,14 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂ se le añadió trietilamina (40 μ l) seguido por la adición de (R)-2-hidroxi-4-metil-1-(piperazin-1-il)pentan-1-ona (37,5 mg, 0,187 mmol). La reacción se completó tras 1 hora. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (R)-1-(4-(2-(2-cloro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 455,5 (M+H)⁺ a los 2,45 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

30 Ejemplo 147

(R)-1-(4-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona



50 (R)-1-(4-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona



ES 2 327 945 T3

Procedimiento A

A una disolución de 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (50 mg, 0,174 mmol) en 1 ml DMF se le añadió trietilamina (35,2 mg, 0,348 mmol), seguido por la adición de (*R*)-2-hidroxi-4-metil-1-(piperazin-1-il)pentan-1-ona (42,1 mg, 0,21 mmol). Tras agitar la reacción durante 1 hora, se filtró y se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener (*R*)-1-(4-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 453,3 (M+H)⁺ a los 2,40 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

10

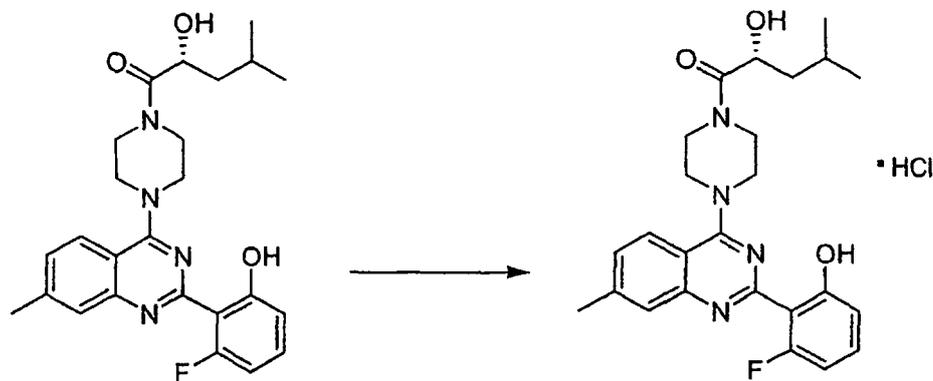
Procedimiento B

Se enfrió 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (300 mg, 1,04 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) usando un baño agua helada. A esta disolución en agitación se le añadió (*R*)-2-hidroxi-4-metil-1-(piperazin-1-il)pentan-1-ona (312 mg, 1,56 mmol), seguido por trietilamina (210 mg, 291 μl, 2,08 mmol). Tras dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente, se la agitó durante la noche. La mezcla se repartió entre agua y CH₂Cl₂, se separó y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite amarillo viscoso. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-30% en CH₂Cl₂/hexanos (2:1) dio (*R*)-1-(4-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona como una espuma/sólido amarillo brillante. (413 mg, 88%). CL/EM: *m/z* 453,1 (M+H)⁺ a los 2,44 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 4,91 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 4,02-3,65 (m, 8H), 2,52 (s, 3H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,47-1,34 (m, 2H), 0,91 (dd, *J* = 6,5, 4,1 Hz, 6H).

25

Clorhidrato de (*R*)-1-(4-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona

30



45

Se disolvió (*R*)-1-(4-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona (406 mg, 0,898 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml) seguido por la adición de Et₂O (6 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se añadió una disolución de HCl 2,0 M en Et₂O (0,449 ml, 0,898 mmol) durante un período de 2 minutos. La disolución de reacción cambió de una disolución amarilla transparente a una suspensión blanca turbia. Tras completar la adición de la disolución de HCl, la reacción se dejó en agitación durante otros 15 minutos. El producto se recogió por medio de filtración en vacío y se secó bajo vacío para obtener clorhidrato de (*R*)-1-(4-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona como un sólido blanco (403 mg, 92%). CL/EM: *m/z* 453,5 (M+H)⁺ a los 2,44 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60-7,60 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,25-3,67 (m, 8H), 2,57 (s, 3H), 1,83-1,71 (m, 1H), 1,49-1,35 (m, 2H), 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

60

65

ES 2 327 945 T3

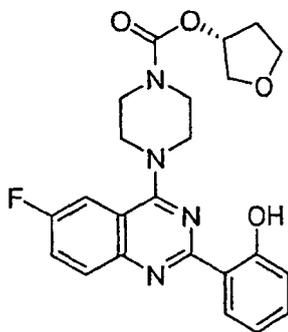
Ejemplo 148

4-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo

5

10

15



20 Cloroformato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo

25



30

Se enfrió una disolución agitada de (R)-tetrahidrofuran-3-ol (7,9 g, 90 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (50 ml) bajo una atmósfera de N_2 en un baño de hielo y se añadió lentamente una disolución de fosgeno al 20% en tolueno (134 ml, 270 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche y se eliminó el disolvente bajo vacío para dar cloroformato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo (12,1 g, 85%) como un líquido transparente.

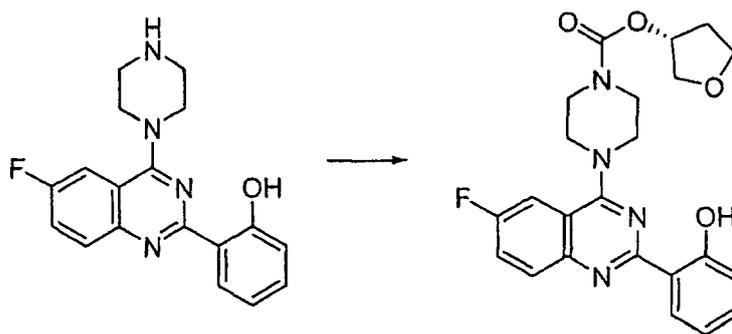
35

4-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo

40

45

50



55

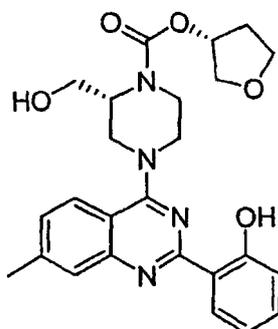
Se agitó 2-(6-fluoro-4-(piperazin-1-yl)quinazolin-2-il)fenol (25 mg, 0,08 mmol), cloroformato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo (12 mg, 0,08 mmol), trietilamina (22 μl , 0,154 mmol) y HATU (38 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 ml) durante la noche. La purificación por medio de HLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) dio 4-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 439,5 (M+H)⁺ a los 2,80 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

60

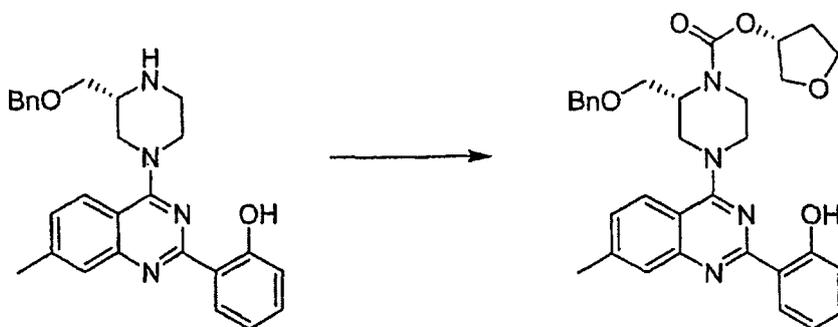
65

Ejemplo 149

2-(Hidroximetil)-4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (2R)-(R)-tetrahidrofuran-3-ilo

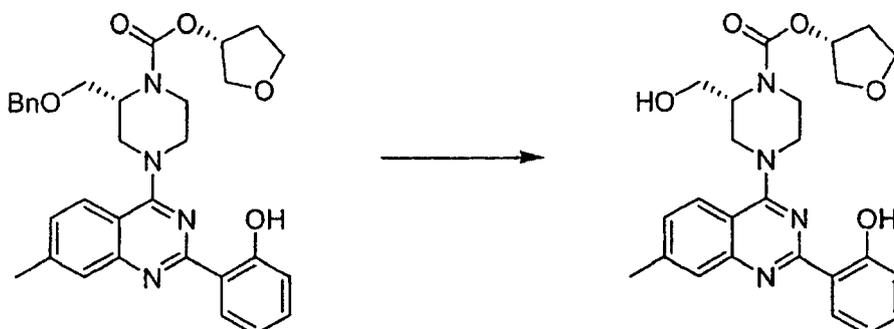


2-((Benciloxi)metil)-4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de 2R)-(R)-tetrahidrofuran-3-ilo



A una disolución de 2-(4-((R)-3-((benciloxi)metil)piperazin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (75 mg, 0,17 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió trietilamina (47 μ l) seguido por la adición de clorofornato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo (25 mg, 0,17 mmol) gota a gota a 0°C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio 2-((benciloxi)metil)-4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (2R)-(R)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 455,3 (M+H)⁺ a los 2,95 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

2-(Hidroximetil)-4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (2R)-(R)-tetrahidrofuran-3-ilo



A una disolución de sal TFA de 2-((benciloxi)metil)-4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (2R)-(R)-tetrahidrofuran-3-ilo (94 mg, 0,17 mmol) en etanol se le añadió Pd(OH)₂ (78 mg) y se calentó la reacción a 50°C bajo una atmósfera de H₂ a presión ambiente. Se filtró la reacción y la purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio trifluoroacetato de 2-(hidroximetil)-4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (2R)-(R)-tetrahidrofuran-3-ilo. CL/EM: m/z 465,5 (M+H)⁺ a los 2,23 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

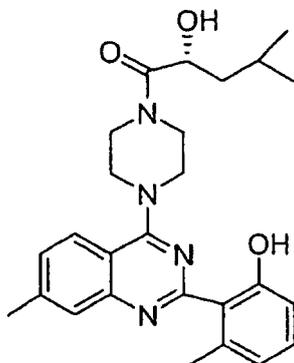
Ejemplo 150

(R)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxi-6-metilfenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona

5

10

15



20

Ácido 2-metoxi-6-metil-benzoico

25

30



35

Se añadió etil-2-metoxi-6-metilbenzoato (30,4 g, 0,157 mol) a 100 ml de NaOH 3,2 M (2 equiv.) y 150 ml de EtOH caliente. La mezcla se sometió a refluxo durante la noche tras la que se eliminó el EtOH en vacío. La mezcla acuosa se acidificó con HCl 5 M hasta pH 3. Se añadió CH₂Cl₂ (200 ml) y se separaron las fases. La fase del agua se extrajo dos veces con 200 ml de CH₂Cl₂, las fases orgánicas se combinaron y se secó sobre Na₂SO₄. El filtrado del Na₂SO₄ y la concentración del CH₂Cl₂ hasta sequedad dio 21,4 g (0,129 mol, 82,3%) del ácido 2-metoxi-6-metil-benzoico.

40

Cloruro de 2-metoxi-6-metil-benzoílo

45



50

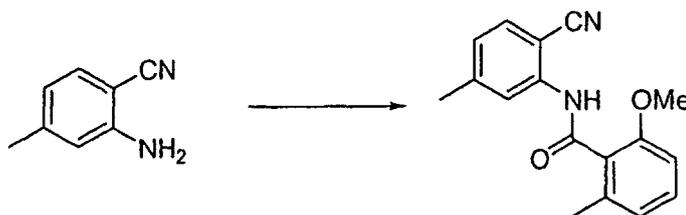
Se sometió a refluxo ácido 2-metoxi-6-metil-benzoico (21,4 g, 0,129 mol) durante 3 horas en 230 ml de cloruro de tionilo. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó bajo presión reducida. La evaporación conjunta del residuo con tolueno dio 23,8 g de cloruro de 2-metoxi-6-metil-benzoílo.

55

N-(2-Ciano-5-metil-fenil)-2-metoxi-6-metil-benzamida

60

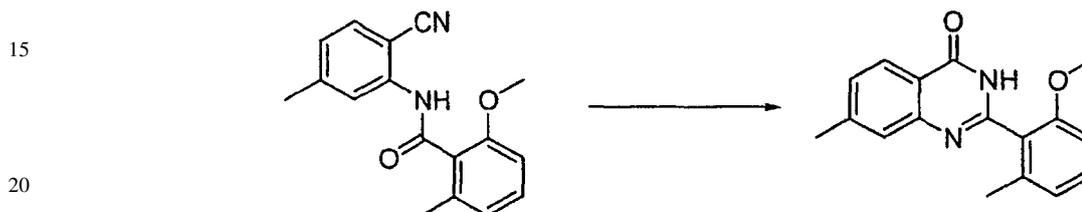
65



ES 2 327 945 T3

Se disolvió 2-amino-4-metil-benzonitrilo (15,4 g, 0,117 mol) en 100 ml de piridina y se enfrió hasta 0°C. A esta mezcla se le añadió gota a gota cloruro de 2-metoxi-6-metilbenzoílo (24 g, 0,13 mol, 1,1 equivalentes). Durante la adición la temperatura no excedió los 2°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se vertió en 400 ml de agua helada y se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con agua. El producto bruto se disolvió en 600 ml de CH₂Cl₂, se lavó disolución dos veces con 500 ml de una disolución de HCl 1 N y una vez con 400 ml de una disolución ac. saturada de NaCl. Se secó la fase de CH₂Cl₂ sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar 25,44 g (0,09 mol, 77,6%) de *N*-(2-ciano-5-metil-fenil)-2-metoxi-6-metil-benzamida.

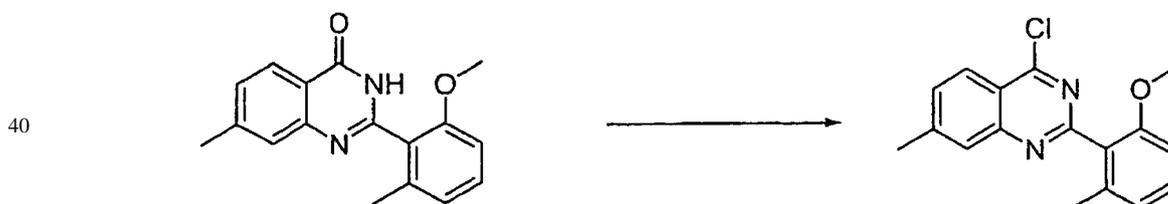
10 *2*-(2-Metoxi-6-metil-fenil)-7-metil-3*H*-quinazolin-4-ona



25 Se suspendió *N*-(2-ciano-5-metil-fenil)-2-metoxi-6-metil-benzamida (25 g, 0,09 mol) en 500 ml de EtOH y se añadieron 121,3 g de NaOH ac. al 33% (1 mol, 11 equivalentes). Se añadió a esto una disolución de H₂O₂ al 35% (50 ml, 0,58 mol) y se calentó la reacción hasta reflujo. Se añadió más H₂O₂ gota a gota hasta que la mezcla de reacción se volvió transparente. Se eliminó el EtOH bajo presión reducida y se eliminó el precipitado formado mediante filtración. Se acidificó la disolución con ácido acético hasta pH 5 y se recogió el precipitado formado mediante filtración. El precipitado se lavó dos veces con agua y una vez con éter dietílico. El producto se purificó sobre alúmina usando EtOAc/heptano (1:1) como un eluyente. Se realizó otra purificación, sobre gel de sílice con el mismo eluyente para dar 2-(2-metoxi-6-metil-fenil)-7-metil-3*H*-quinazolin-4-ona (1,61 g).

30

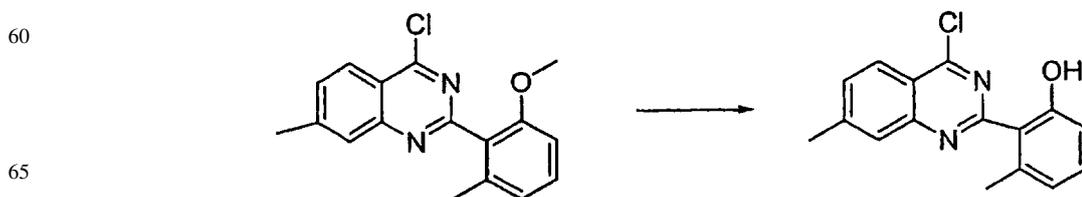
35 *4*-Cloro-2-(2-metoxi-6-metil-fenil)-7-metil-quinazolina



45 Se suspendió 2-(2-metoxi-6-metil-fenil)-7-metil-3*H*-quinazolin-4-ona (1,61 g, 5,74 mmol) en benceno, a continuación se añadió *N,N*-dimetilalanilina (1,1 ml, 8,62 mmol) y POCl₃ (1,61 ml, 17,27 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas durante las que cambió el color de amarillo a rojo oscuro. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 40 ml de tolueno y se vertió sobre hielo. Se añadió cuidadosamente NaHCO₃ ac. saturado hasta que el pH se mantuvo constante en 7 y no se formó más gas. Se separaron las fases y se extrajo la fase del agua con tolueno. Se combinaron las fases orgánicas y se lavó respectivamente con 50 ml de NaCl ac. saturado, 60 ml de HCl 0,5 N, 40 ml de NaHCO₃ al 5% y 50 ml de NaCl ac. saturado. La disolución se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar 1,7 g del producto impuro. El producto se filtró a través de gel de sílice y se lavó con CH₂Cl₂:heptano (2:1) para dar de 4-cloro-2-(2-metoxi-6-metil-fenil)-7-metil-quinazolina (1,22 g, 71%).

50

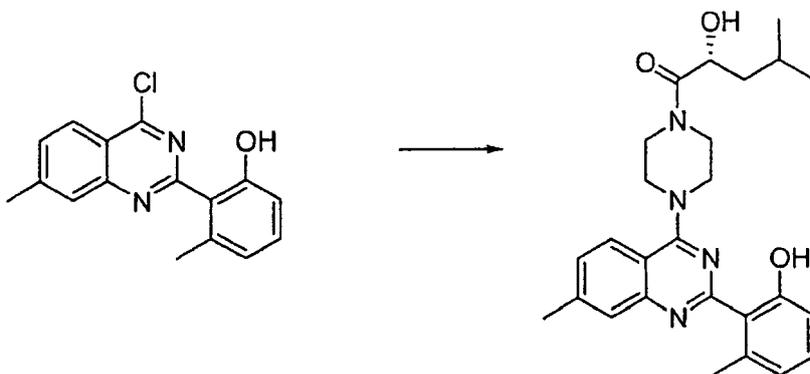
55 *2*-(4-Cloro-7-metilquinazolin-2-il)-3-metilfenol



ES 2 327 945 T3

A una disolución de 4-cloro-2-(2-metoxi-6-metilfenil)-7-metilquinazolina (669 mg, 2,24 mmol) en 7 ml de CH₂Cl₂ se le añadieron 5 equivalentes de una disolución de BBr₃ 1 M en CH₂Cl₂ gota a gota a -78°C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se completó en 30 minutos. La reacción se extinguió con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta que el pH fue neutro. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)-3-metilfenol. CL/EM: *m/z* 285,1 (M+H)⁺ a los 3,94 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

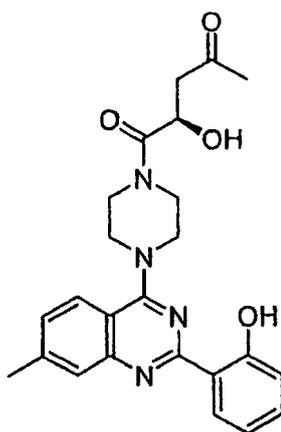
(R)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxi-6-metilfenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona



A una disolución de 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)-3-metilfenol (60 mg, 2,1 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂ se le añadió trietilamina seguido por la adición de *(R)*-2-hidroxi-4-metil-1-(piperazin-1-il)pentan-1-ona (54,8 mg, 2,73 mmol). La reacción se completó tras 1 hora. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio *(R)*-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxi-6-metilfenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 449,3 (M+H)⁺ a los 2,22 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 151

(R)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)pentano-1,4-diona



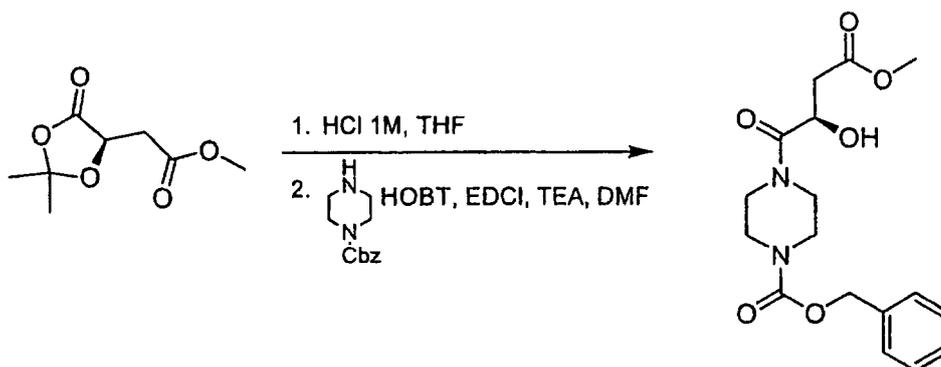
2-((*R*)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)acetato de metilo



ES 2 327 945 T3

Se enfrió ácido 2-((*R*)-2,2-Dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il) acético (15,8 g, 90,9 mmol) en una mezcla 3:1 de THF:MeOH (100 ml) en un baño de hielo. Tras añadir TMSCHN₂ 2,0 M (50 ml, 100 mmol) se retiró el baño y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó y se purificó el material bruto por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-50%/hexanos para dar 2-((*R*)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)acetato de metilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,73 (dd, *J* = 6,6, 3,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,95 (dd, *J* = 17,0, 3,9 Hz, 1H), 2,81 (dd, *J* = 17,0, 6,6 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,57 (s, 3H).

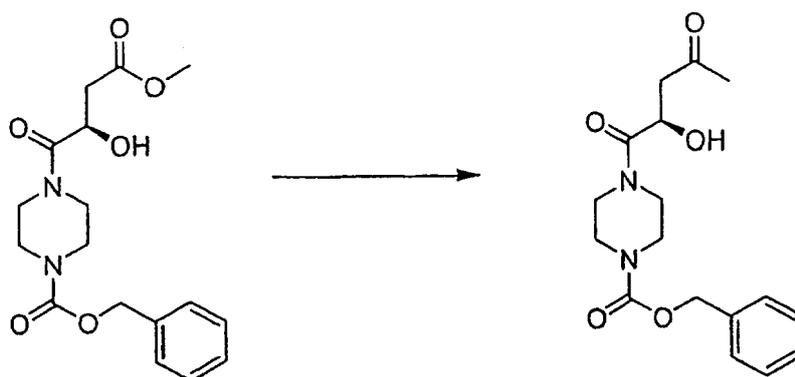
Benciléster del ácido 4-((*R*)-2-hidroxi-3-metoxicarbonil-propionil)-piperazin-1-carboxílico



Se agitó 2-((*R*)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)acetato de metilo (17,1 g, 90,9 mmol) en una mezcla 1:1 de THF: HCl 1 M (200 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras la adición de NaCl hasta casi saturar la fase acuosa, se extrajo la mezcla con EtOAc y se secaron los extractos sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Al aceite resultante disuelto en DMF seco (500 ml) se le añadió HOBt (13,5 g, 100 mmol) y EDCI (19,2 g, 100 mmol). Tras agitar durante 5 minutos, se añadió piperazin-1-carboxilato de bencilo (19,3 ml, 100 mmol) y trietilamina (13,9 ml, 100 mmol) a la mezcla de reacción, que se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂ proporcionó un aceite incoloro de benciléster del ácido 4-((*R*)-2-hidroxi-3-metoxicarbonil-propionil)-piperazin-1-carboxílico (6,71 g, 21%). CL/EM: *m/z* 351,5 (M+H)⁺ a los 2,67 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Benciléster del ácido 4-((*R*)-2-hidroxi-4-oxo-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico

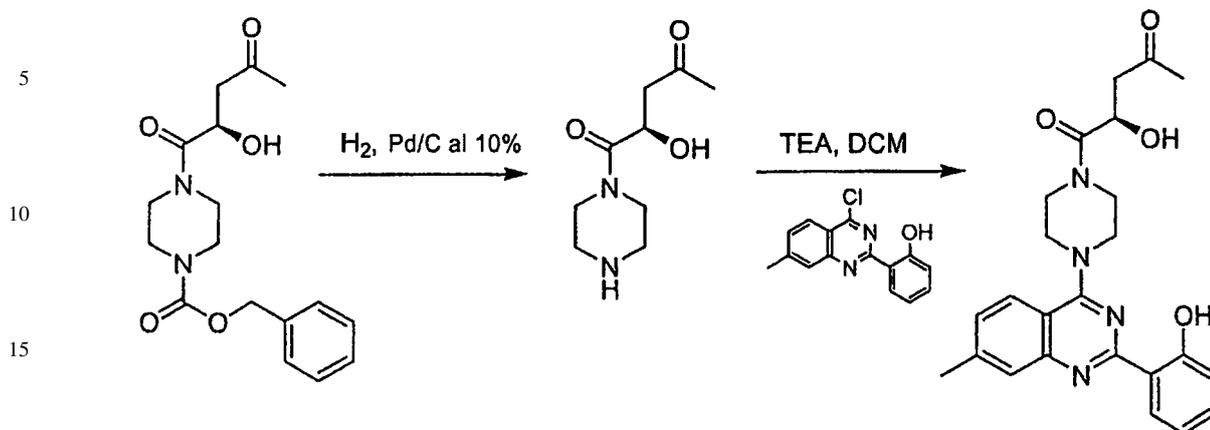
A una disolución de benciléster del ácido 4-((*R*)-2-hidroxi-3-metoxicarbonil-propionil)-piperazin-1-carboxílico (8,5 g, 24,0 mmol) en THF (240 ml) enfriado en un baño de hielo seco y acetona,



se le añadió MeMgBr 1,4 M (61 ml, 85 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Tras extinguir la mezcla con NH₄Cl saturado y extraer con EtOAc, se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂ dio benciléster del ácido 4-((*R*)-2-hidroxi-4-oxo-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico como un aceite incoloro (0,9 g, 11%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,31 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,79-4,74 (m, 1H), 4,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,75-3,45 (m, 8H), 2,85 (dd, *J* = 16,6, 7,3 Hz, 1H), 2,63 (dd, *J* = 16,6, 3,4 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H); CL/EM: *m/z* 335,1 (M+H)⁺ a los 2,17 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

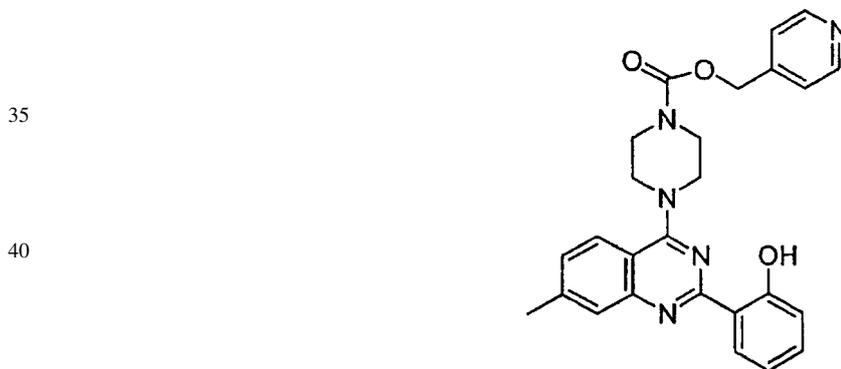
ES 2 327 945 T3

(*R*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)pentano-1,4-diona

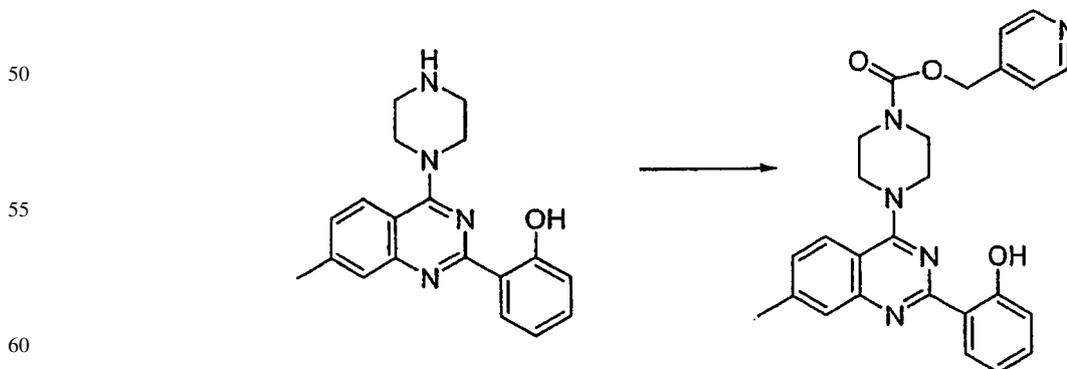


20 Se agitó una mezcla de benciléster del ácido 4-((*R*)-2-hidroxi-4-oxo-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico (0,13 g, 0,39 mmol) y MeOH (4 ml) con 10 mg de Pd/C (Pd al 10% en peso sobre carbono) bajo una atmósfera de H₂ a presión ambiental durante la noche. Tras la filtración y evaporación del disolvente, se resuspendió el residuo en CH₂Cl₂ y se añadió 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,11 g, 0,39 mmol) y trietilamina (0,11 ml, 0,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂ proporcionó (*R*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)pentano-1,4-diona como un sólido amarillo (91 mg, 54%). CL/EM: *m/z* 435,5 (M+H)⁺ a los 2,13 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

30 4-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (piridin-4-il)metilo



4-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (piridin-4-il)metilo



65 Se calentó una disolución de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol), 1*H*-imidazol-1-carboxilato de (piridin-4-il)metilo (67 mg, 0,32 mmol) y trietilamina (44,6 μl, 0,32 mmol) en DMSO (500 μl) en un sintetizador de microondas a 200°C durante 10 minutos. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio 4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (piridin-4-il)metilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 456,5 (M+H)⁺ a los 2,02 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 153

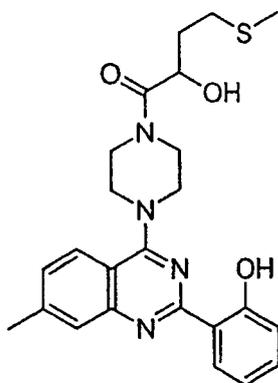
2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(metiltio)butan-1-ona

5

10

15

20



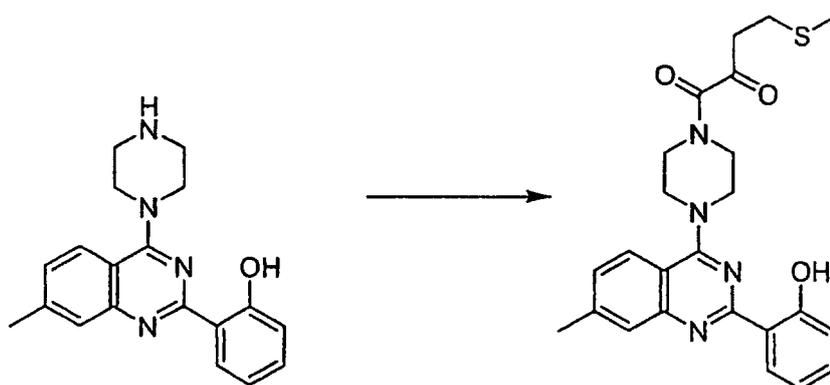
1-(4-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(metiltio)butan-1,2-diona

25

30

35

40



Se agitó una mezcla de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (200 mg, 0,63 mmol), 4-metilsulfanil-2-oxo-butirato de sodio (160 mg, 0,94 mmol), BOP (414 mg, 0,94 mmol) y trietilamina (348 μ l, 2,5 mmol) en 2,1 ml de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras añadir la disolución saturada de NaHCO_3 , la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(metiltio)butan-1,2-diona. CL/EM: m/z 451,2 (M+H)⁺ a los 3,10 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

45

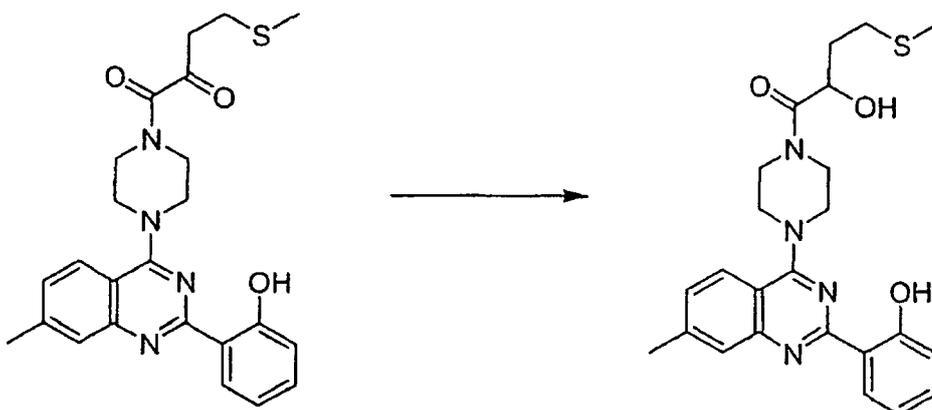
50

2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(metiltio)butan-1-ona

55

60

65



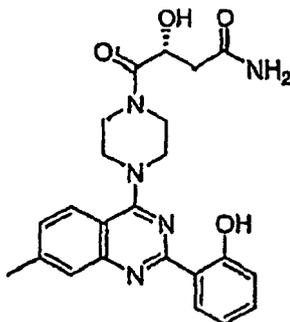
ES 2 327 945 T3

Se añadió NaBH_4 (34 mg, 0,88 mmol) a 1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(metiltio)butan-1,2-diona (200 mg, 0,44 mmol) en 1,5 ml de MeOH y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se añadió NaHCO_3 saturado y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación usando HPLC en fase inversa preparativa con CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%) dio 2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(metiltio)butan-1-ona como la sal TFA. (CL/EM: m/z 453,4 (M+H)⁺ a los 2,73 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

10 Ejemplo 154

(R)-3-Hidroxi-4-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobutanamida

15

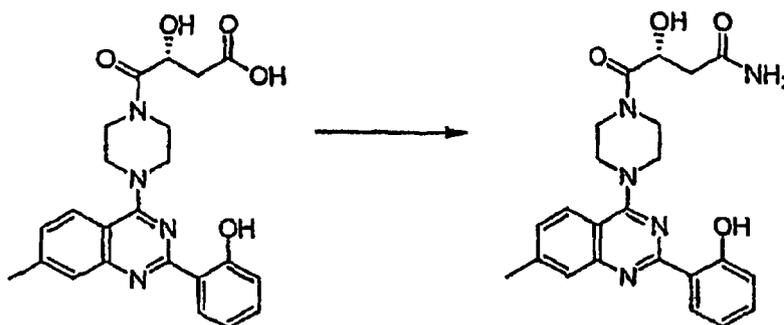


20

25

(R)-3-Hidroxi-4-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobutanamida

30



35

40

Se agitó ácido *(R)*-3-hidroxi-4-{4-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-oxo-butírico (17 mg, 0,039 mmol) y HATU (16 mg, 0,043 mmol) en DMF (0,5 ml). Tras añadir NH_3 0,5 M en dioxano (0,38 ml, 0,19 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La purificación por medio de HPLC preparativa en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) dio *(R)*-3-hidroxi-4-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobutanamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 436,3 (M+H)⁺ a los 1,94 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

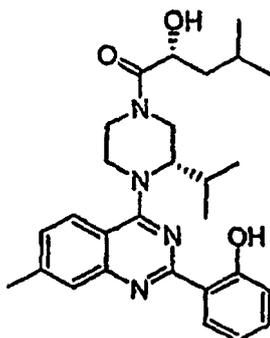
50 Ejemplo 155

(R)-2-Hidroxi-1-((*S*)-4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona

55

2-(4-((*S*)-4-Bencil-2-isopropilpiperazin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol

60



65

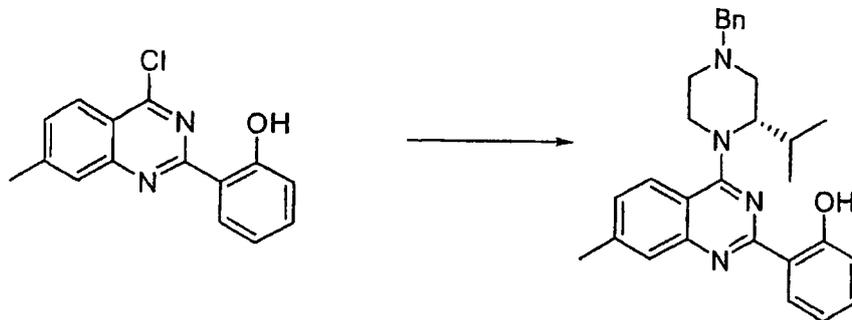
ES 2 327 945 T3

2-(4-((S)-4-Bencil-2-isopropilpiperazin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol

5

10

15



20

25

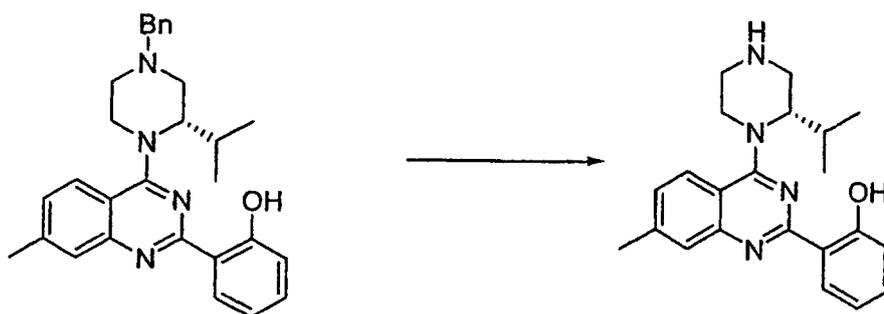
A una disolución de 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (200 mg, 0,74 mmol) en 10 ml de DMF se le añadió (S)-1-bencil-3-isopropilpiperazina seguido por la adición de trietilamina (206 μ l). La reacción se calentó a 85°C durante dos horas. Se extinguió la reacción con agua tras enfriarla hasta temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 y se secaron los extractos combinados sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La reacción se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice usando el sistema de disolventes hexanos: CH_2Cl_2 1:1 para dar 2-(4-((S)-4-bencil-2-isopropilpiperazin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (230 mg, 64%). CL/EM: m/z 453,5 (M+H)⁺ a los 2,61 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

2-(4-((S)-2-Isopropilpiperazin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol

30

35

40



45

50

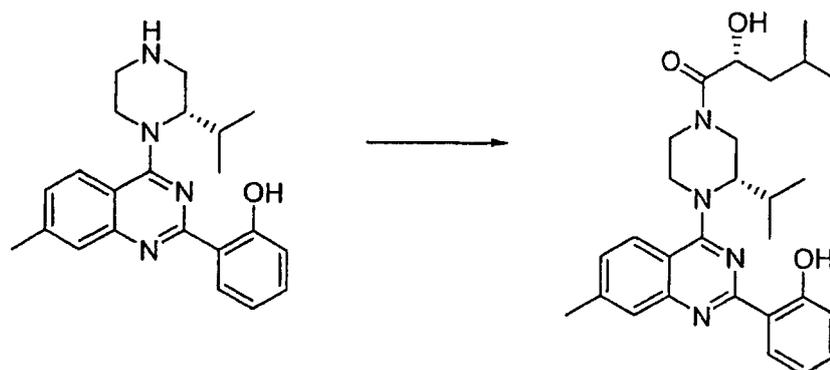
Se añadieron 20 mg de Pd/C a un matraz de base redonda y se limpió el matraz con nitrógeno seguido por la evacuación de la atmósfera bajo vacío. A continuación se añadió al matraz una disolución de 2-(4-((S)-4-bencil-2-isopropilpiperazin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (200 mg, 0,44 mmol) en metanol, a continuación se añadió formato de amonio (32 mg, 0,88 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante la noche. Se filtró la reacción a través de un lecho de Celite para eliminar el catalizador. Se evaporó el disolvente para dar 2-(4-((S)-2-isopropilpiperazin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (126 mg). CL/EM: m/z 363,5 (M+H)⁺ a los 2,13 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

(R)-2-Hidroxil-1-((S)-4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona

55

60

65

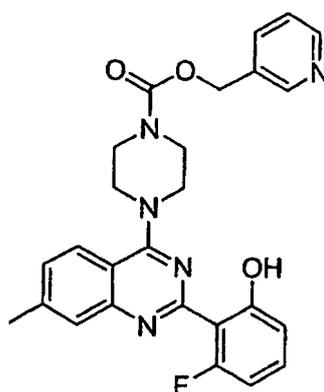


ES 2 327 945 T3

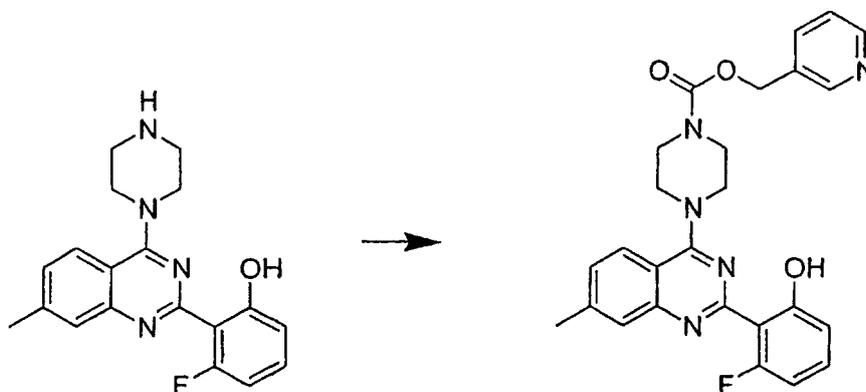
A una disolución de 2-(4-((*S*)-2-isopropilpiperazin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (70 mg, 0,19 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió ácido (*R*)-2-hidroxi-4-metilpentanoico (32,6 mg, 0,247 mmol). A continuación se añadió trietilamina (52 μ l) y una disolución de HATU (94 mg) en 0,5 ml de DMF a temperatura ambiente. La reacción se completó en una hora. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (*R*)-2-hidroxi-1-((*S*)-4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 477,5 (M+H)⁺ a los 2,96 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

10 Ejemplo 156

4-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (piridin-3-il)metilo



4-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (piridin-3-il)metilo



Se agitó 3-fluoro-2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,15 mmol), 1*H*-imidazol-1-carboxilato de (piridin-3-il)metilo (53 mg, 0,26 mmol), trietilamina (30,4 mg, 0,3 mmol) y DMSO (1 ml) durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa para dar 4-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (piridin-3-il)metilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 474,30 (M+H)⁺ a los 1,19 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 157

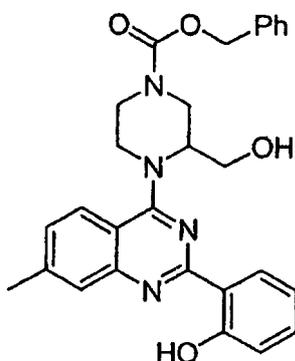
Benciléster del ácido 3-hidroximetil-4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

5

10

15

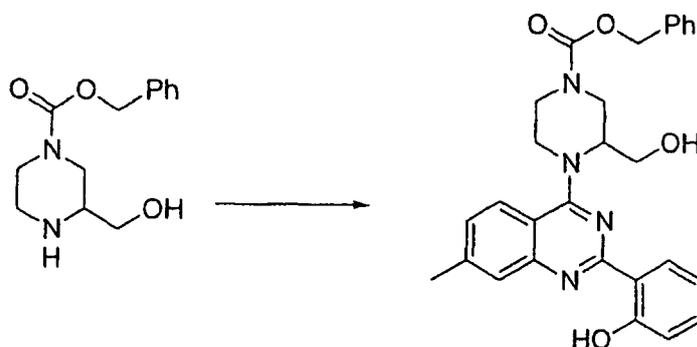
20



25

30

35



40

45

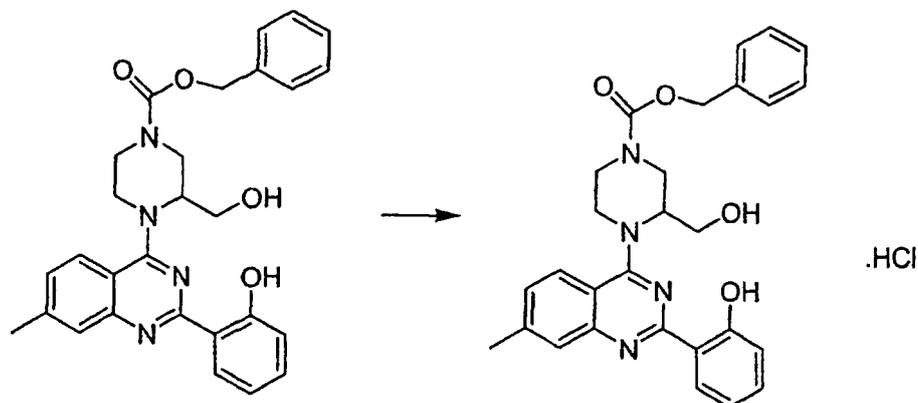
A 2-(4-cloro-7-metil-quinazolin-2-il)-fenol (245 mg, 0,91 mmol) en 3,0 ml de CH_2Cl_2 se le añadió de manera secuencial benciléster del ácido 3-hidroximetil-piperazin-1-carboxílico (336,3 mg, 1,34 mmol) y trietilamina (190 ml, 1,37 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 40°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con agua (2 x 10 ml), se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar un aceite. El residuo se purificó por medio de CL de fase normal (EtOAc al 20-85%-hexanos) para dar benciléster del ácido 3-hidroximetil-4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-carboxílico (216 mg, rendimiento: 64%). CL/EM: m/z 485,4 (M+H)⁺ a los 3,02 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

50

55

60

65

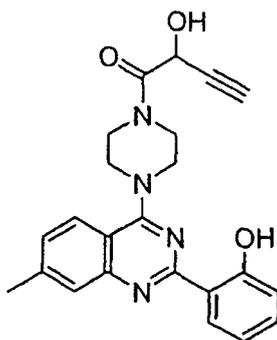


ES 2 327 945 T3

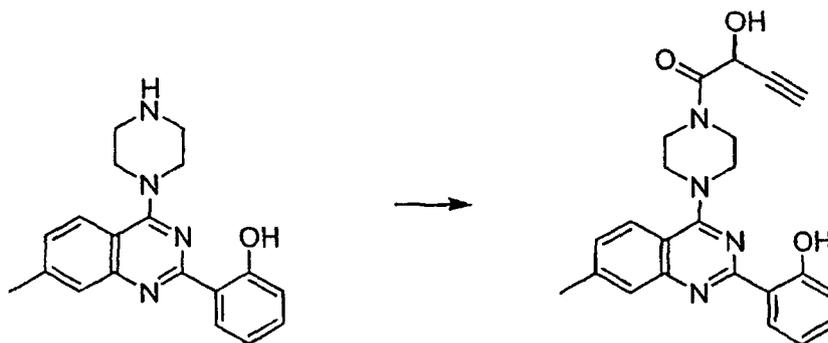
Se añadió lentamente una disolución de HCl 2,0 M en Et₂O (212 μ l, 0,42 mmol) a temperatura ambiente a una disolución en agitación de benciléster del ácido 3-hidroximetil-4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-carboxílico (206 mg, 0,42 mmol) en 500 ml de CH₂Cl₂. La reacción se agitó durante 1 hora. Se eliminaron los disolventes bajo presión reducida y se trituroó el residuo con Et₂O y se filtró para dar clorhidrato de 3-(hidroximetil)-4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo. CL/EM: m/z 485,5 (M+H)⁺ a los 3,07 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 158

2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-3-in-1-ona



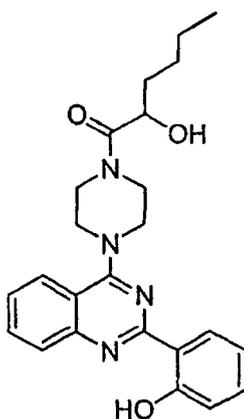
2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-3-in-1-ona



A una mezcla de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (75 mg, 0,23 mmol) en 0,78 ml CH₂Cl₂ se le añadió sucesivamente ácido 2-hidroxibut-3-inoico (30 mg, 0,30 mmol), BOP (134 mg, 0,30 mmol) y trietilamina (36 mg, 49 μ l, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 0-100%/hexanos dio 2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-3-in-1-ona. (CL/EM: m/z 403,5 (M+H)⁺ a los 2,34 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 159

2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)hexan-1-ona



ES 2 327 945 T3

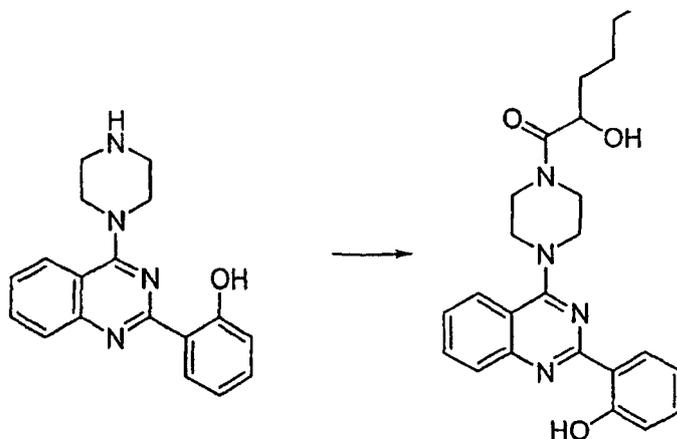
2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)hexan-1-ona

5

10

15

20



25

Se añadió una disolución de 2-(4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (70 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,5 ml) al ácido 2-hidroxihexanoico (39,3 mg, 0,297 mmol). Se añadió trietilamina (63 μ l) a temperatura ambiente, a continuación una disolución de HATU (113 mg) en 0,5 ml de DMF. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio 2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-metilbutan-1-ona. CL/EM: m/z 421,3 (M+H)⁺ a los 2,60 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

30

Ejemplo 160

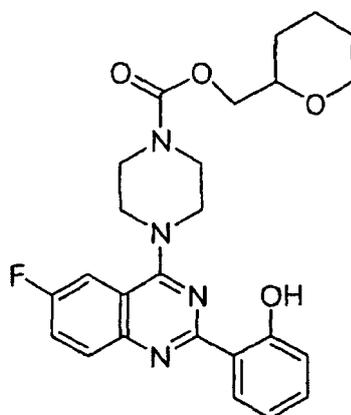
4-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo

35

40

45

50



55

60

1H-imidazol-1-carboxilato de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo



65

Se calentó una disolución de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol (1 g, 8,60 mmol) y di(1H-imidazol-1-il)metanona (2,8 g, 17,2 mmol) en 17 ml de CH₂Cl₂ durante la noche a 50°C. La reacción se extinguió con agua, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,33 (s, 2H).

ES 2 327 945 T3

4-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo

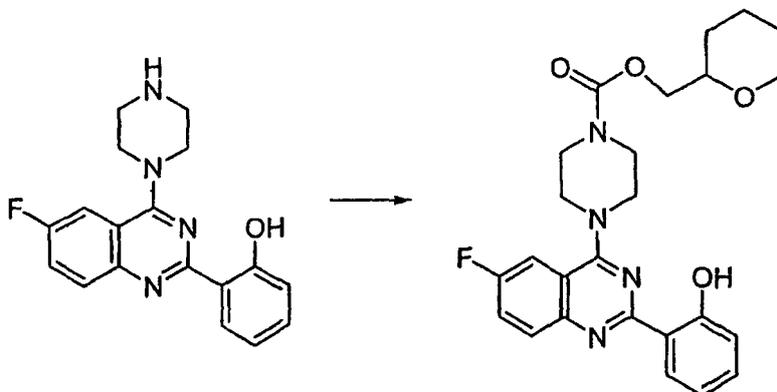
5

10

15

20

25



Se agitó 2-(6-fluoro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (25 mg, 0,077 mmol), 1H-imidazol-1-carboxilato de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo (48,5 mg, 0,23 mmol), trietilamina (22 μ l, 0,154 mmol) y HATU (38 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 ml) durante la noche. La purificación por medio de HLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio 4-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 467,3 (M+H)⁺ a los 3,13 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 162

30

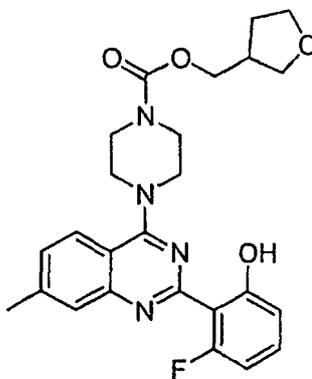
4-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo

35

40

45

50

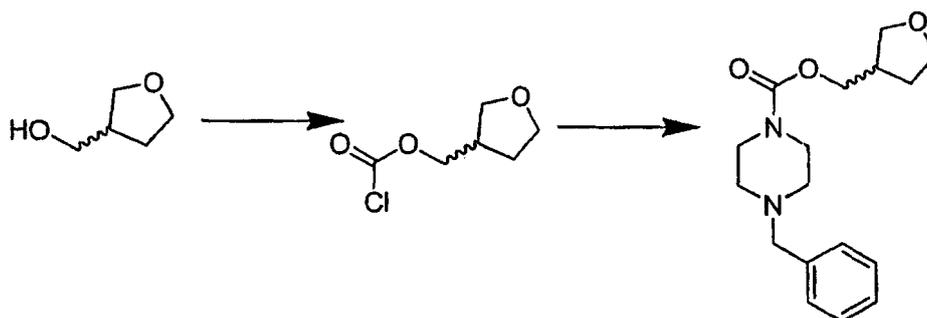


Tetrahidro-furan-3-ilmetiléster del ácido 4-bencil-piperazin-1-carboxílico

55

60

65



ES 2 327 945 T3

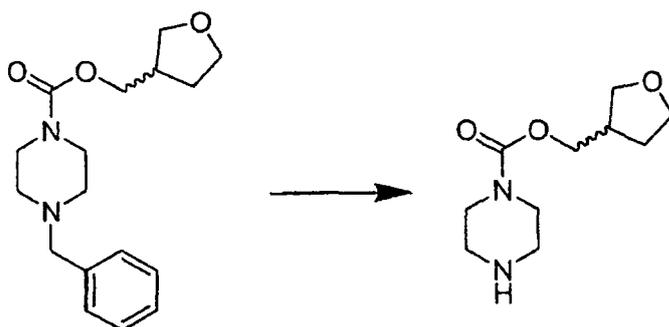
A una disolución enfriada (0°C) de trifosgeno (5,0 g, 17 mmol) en 50 ml de diclorometano bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una disolución de tetrahidro-3-furanmetanol (5,4 g, 53 mmol) en 10 ml de diclorometano. Se añadió piridina (4,3 ml, 53 mmol) gota a gota y se calentó la disolución hasta temperatura ambiente. Tras 2 horas a temperatura ambiente se añadió una mezcla de trietilamina (7,5 ml, 52 mmol) y *N*-bencilpiperazina (9,5 ml, 54 mmol) gota a gota con enfriamiento. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 hora. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se lavó con disolución de bicarbonato de sodio acuoso (al 5%, 2 x 50 ml) y con una disolución acuosa saturada de NaCl (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se evaporó conjuntamente tres veces con tolueno (50 ml) para dar tetrahidrofuran-3-ilmetiléster del ácido 4-bencil-piperazin-1-carboxílico (13,0 g, 81%) como un aceite color parduzco.

Tetrahidro-furan-3-ilmetiléster del ácido piperazin-1-carboxílico

15

20

25



30

Se disolvió tetrahidro-furan-3-ilmetiléster del ácido 4-bencil-piperazin-1-carboxílico (11,0 g) en 100 ml de etanol. Se añadió Paladio sobre carbono (Pd al 10%/C, 0,5 g) y se aplicó una atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. La disolución se filtró a través de Celite para eliminar el catalizador y se aclaró la torta de Celite con 50 ml de etanol. Los filtrados combinados se evaporaron hasta sequedad para dar tetrahidrofuran-3-ilmetiléster del ácido piperazin-1-carboxílico (8,0 g) como un aceite incoloro.

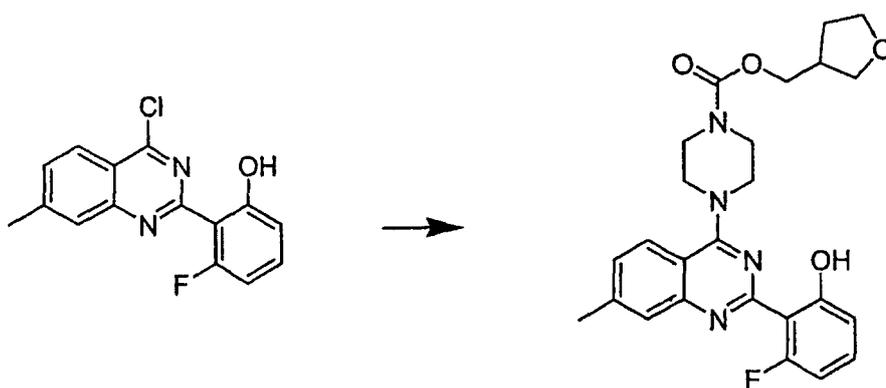
35

4-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo

40

45

50



55

Se disolvió 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (50 mg, 0,174 mmol) en 1 ml de DMF, seguido por la adición de trietilamina (35,2 mg, 0,348 mmol). Se añadió a continuación piperazin-1-carboxilato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo (45 mg, 0,21 mmol). Tras 1 hora a temperatura ambiente, se completó la reacción. Se filtró y se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa para dar 4-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 467,3 (M+H)⁺ a los 2,33 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

60

65

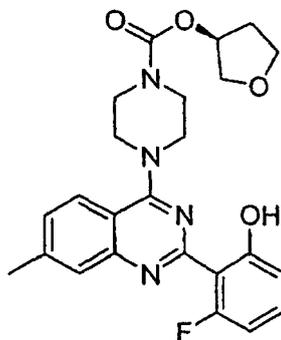
Ejemplo 163

4-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo

5

10

15

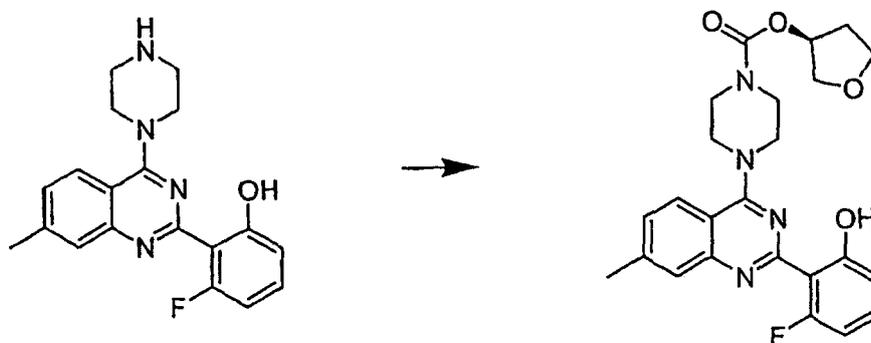


20 4-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo

25

30

35



Se disolvió 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (70 mg, 0,21 mmol) en 1 ml de DMF anhidro bajo una atmósfera de N_2 y se enfrió hasta $0^\circ C$. Se disolvió clorformato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo (34,3 mg, 0,228 mmol) en 150 ml DMF anhidro y se añadió gota a gota a la reacción, seguido por trietilamina (42 mg, 0,41 mmol). Tras 1 hora se completó la reacción, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa para dar 4-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 453,3 (M+H)⁺ a los 2,25 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

45 Ejemplo 164

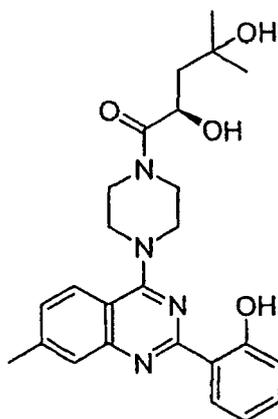
(R)-2,6-Dihidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-6-metilheptano-1,4-diona

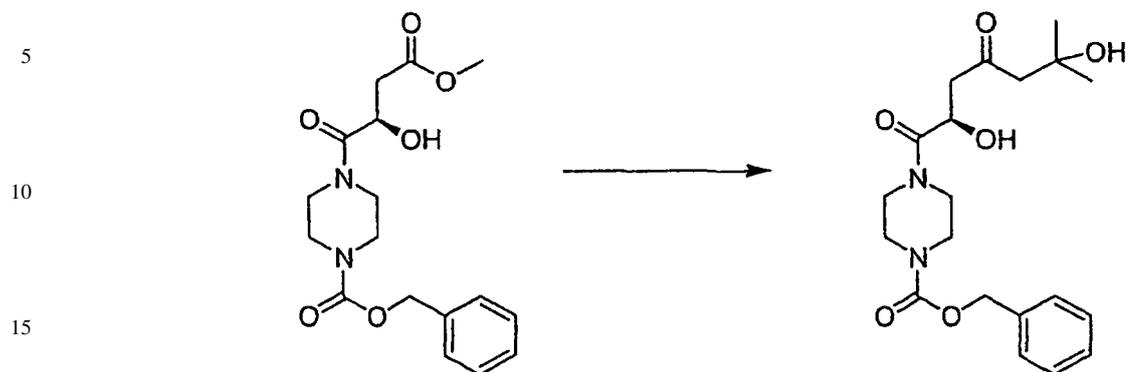
50

55

60

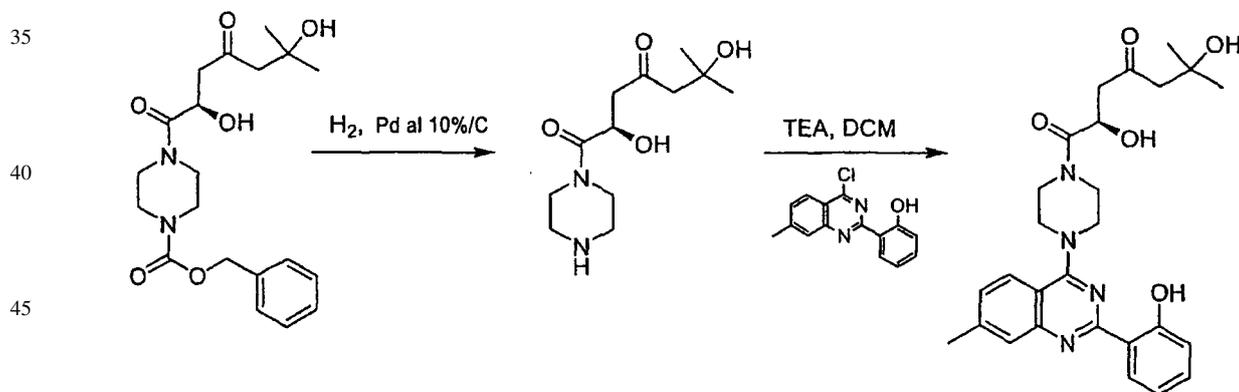
65



Benciléster del ácido 4-((*R*)-2,6-dihidroxi-6-metil-4-oxo-heptanoil)-piperazin-1-carboxílico

20 A una disolución de benciléster del ácido 4-((*R*)-2-hidroxi-3-metoxicarbonil-propionil)-piperazin-1-carboxílico (5,26 g, 15,0 mmol) en THF (150 ml) enfriado en un baño de hielo seco y acetona se le añadió MeMgBr 1,4 M (32 ml, 45 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Tras extinguir la mezcla con NH₄Cl saturado y extraer con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂ dio benciléster del ácido 4-((*R*)-2-hidroxi-4-oxo-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico como un aceite incoloro (0,79 g, 15%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,31 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,62-3,42 (m, 6H), 3,31-3,23 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); CL/EM: *m/z* 351,3 (M+H)⁺ a los 2,22 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

30 (*R*)-2,4-Dihidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona



50 Se agitó una mezcla de benciléster del ácido 4-((*R*)-2,6-dihidroxi-6-metil-4-oxo-heptanoil)-piperazin-1-carboxílico (0,79 g, 2,20 mmol) y MeOH (25 ml) con 40 mg de Pd/C (Pd al 10% en peso sobre carbono) bajo atmósfera de H² a presión ambiental durante la noche. Tras filtrar y evaporar el disolvente, se resuspendió el residuo en CH₂Cl₂ y se añadió 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,61 g, 2,20 mmol) y trietilamina (0,63 ml, 4,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂ dio (*R*)-2,6-dihidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-6-metilhepta-no-1,4-diona como un sólido amarillo (372 mg, 37%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 4,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,03-3,77 (m, 6H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 173,1, 164,0, 161,3, 160,5, 150,1, 144,5, 132,7, 129,2, 127,7, 126,8, 124,4, 119,3, 118,5, 117,7, 112,7, 70,6, 66,4, 49,9, 49,0, 46,1, 44,5, 42,4, 30,6, 29,2, 21,9; CL/EM: *m/z* 451,1 (M+H)⁺ a los 2,12 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

65

ES 2 327 945 T3

Ejemplo 165

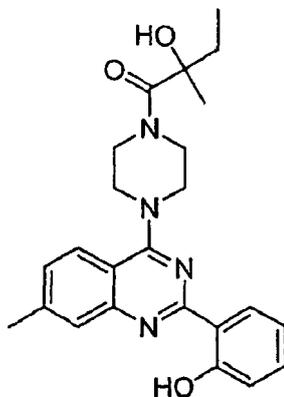
2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-metilbutan-1-ona

5

10

15

20

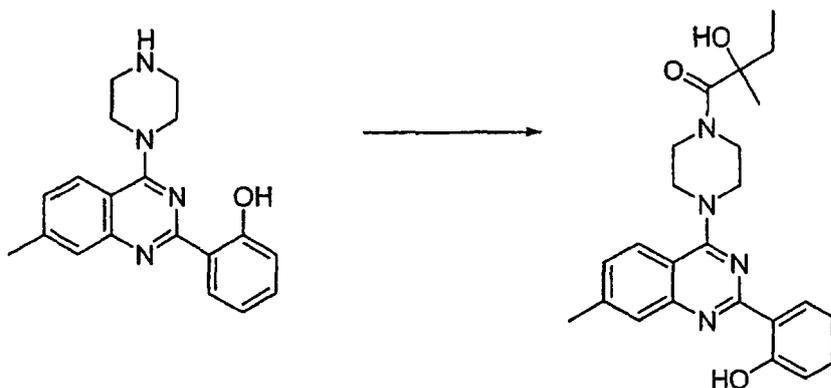


2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-metilbutan-1-ona

25

30

35



40

45

Se añadió una disolución de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (70 mg, 0,22 mmol) en DMF (0,5 ml) al ácido 2-hidroxi-2-metilbutanoico (33,6 mg, 0,284 mmol). Se añadió trietilamina (61 μ l), seguido por una disolución de HATU (108 mg) en 0,5 ml de DMF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio 2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-metilbutan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 421,3 (M+H)⁺ a los 2,40 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 166

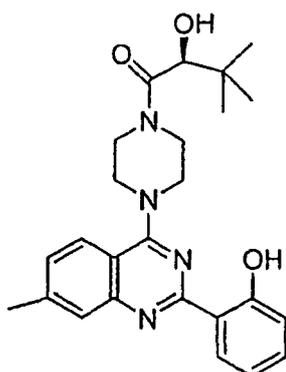
50

(S)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona

55

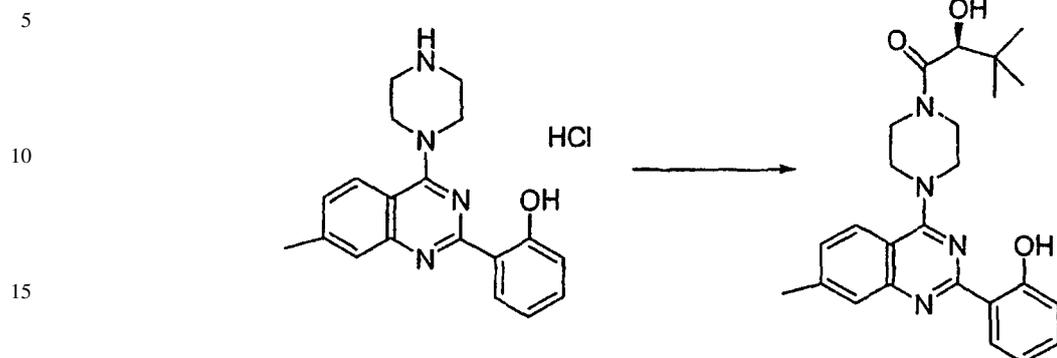
60

65



ES 2 327 945 T3

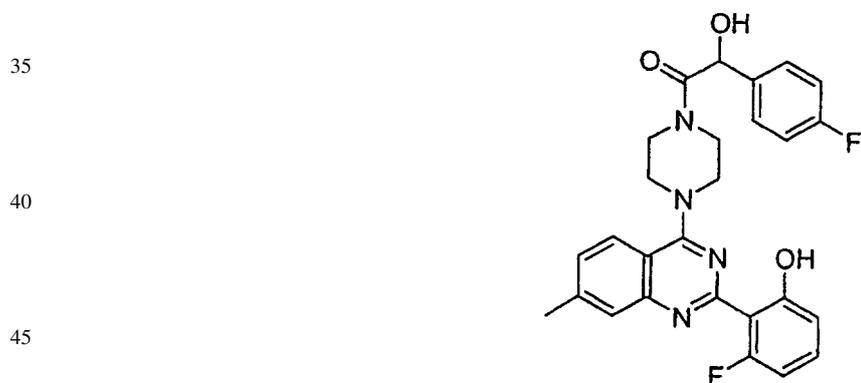
(S)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona



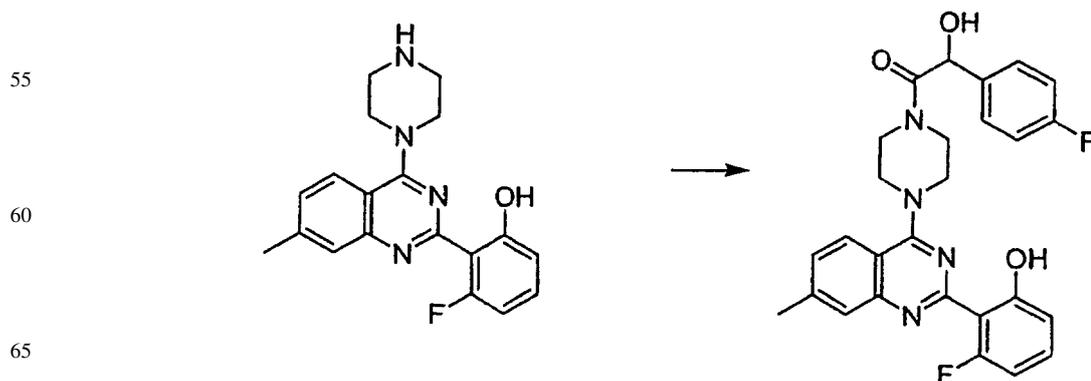
20 Se agitó clorhidrato de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (30 mg, 0,09 mmol), ácido (*S*)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutanoico (16 mg, 0,12 mmol), trietilamina (37,5 μ l, 0,27 mmol) y HATU (45,6 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) durante la noche. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (*S*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 434,53 (M+H)⁺ a los 2,61 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 167

30 *1*-(4-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etanona



50 *1*-(4-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etanona

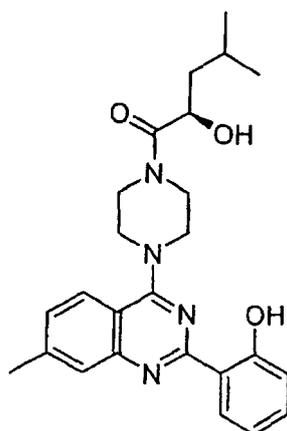


ES 2 327 945 T3

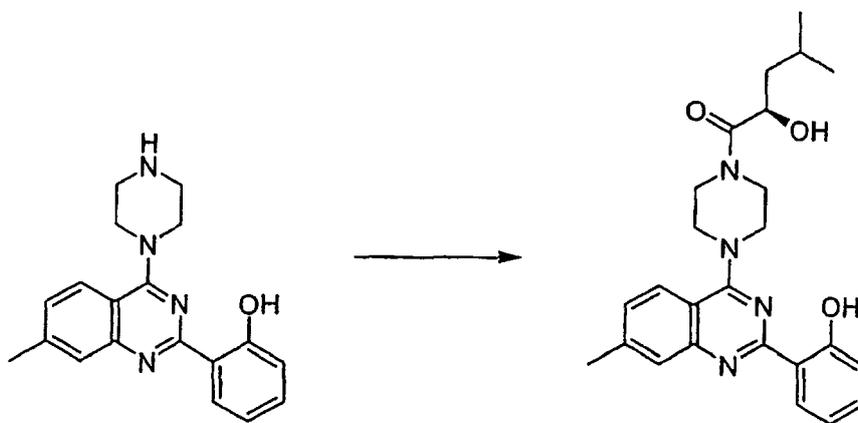
Se agitó 3-fluoro-2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (30 mg, 0,09 mmol), ácido 2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacético (19,62 mg, 0,12 mmol), trietilamina (25 μ l, 0,18 mmol) y HATU (45,6 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) durante la noche. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio 1-(4-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetanona como la sal TFA. CL/EM: m/z 491,3 (M+H)⁺ a los 2,46 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 168

(R)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona



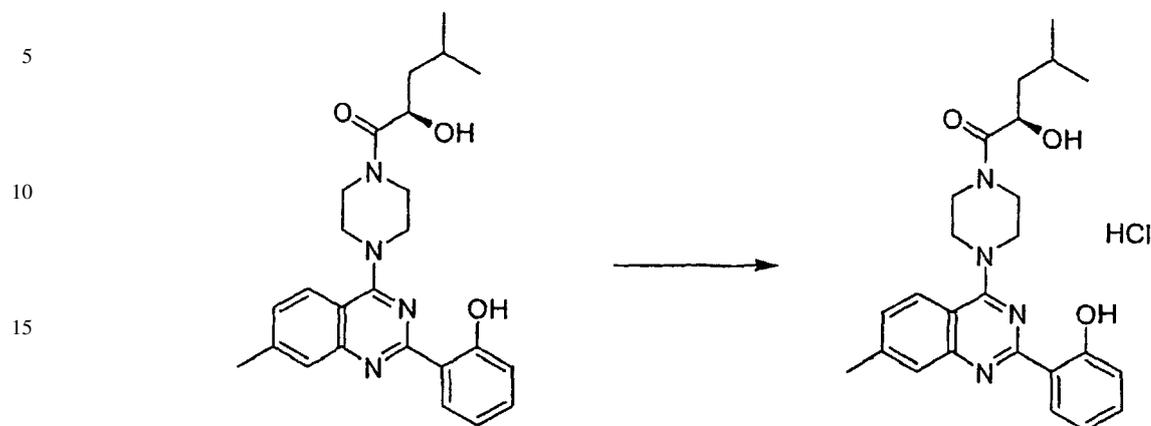
(R)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona



Bajo una atmósfera de N₂, se añadió BOP (138 mg, 0,31 mmol) en una única porción a una disolución en agitación de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (100 mg, 0,31 mmol), ácido *(R)*-2-hidroxi-4-metilpentanoico (41 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (43 μ l, 0,31 mmol) en DMF (0,5 ml). Tras agitar la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, se repartió entre H₂O y éter. La fase orgánica se lavó con H₂O (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 20% y CH₂Cl₂ al 80% dio *(R)*-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona como un sólido amarillo claro (89 mg, 60%). CL/EM: m/z 435,1 (M+H)⁺ a los 2,93 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 4,04-3,80 (m, 6H), 3,72-3,62 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,38-1,32 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

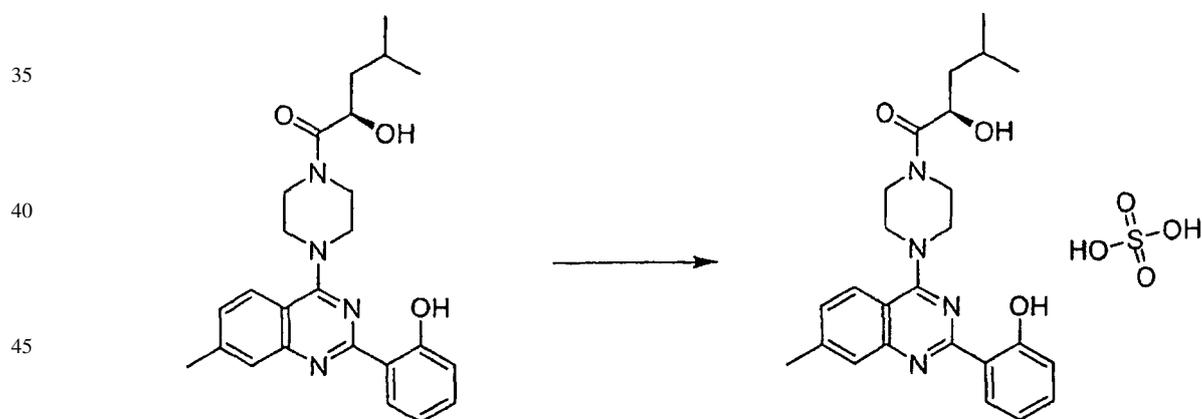
ES 2 327 945 T3

Clorhidrato de (*R*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona



25 Se disolvió (*R*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona (90 mg, 0,20 mmol) en 1 ml de CH₂Cl₂ y se trató con 1 equivalente de HCl 2,0 M en éter (100 μ l, 0,20 mmol). El precipitado formado se filtró y se secó bajo vacío para obtener clorhidrato de (*R*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona. CL/EM: m/z 435,1 (M+H)⁺ a los 2,84 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39-8,37 (m, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 2H), 4,57 (dd, J = 9,5, 3,5 Hz, 1H), 4,49-4,32 (m, 4H), 4,07-3,79 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,53-1,47 (m, 1H), 1,03-1,00 (m, 6H).

30 Sulfato de (*R*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona



50 A una disolución amarilla en agitación de (*R*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona (200 mg, 0,46 mmol) y THF (0,9 ml) bajo una atmósfera de N₂ se le añadió una disolución de H₂SO₄ concentrado (95,9%) (26 μ l, 0,46 mmol) y CH₃CN (0,75 ml) en una única porción. Se formó lentamente un precipitado blanco durante un período de 1 hora. Se filtró el sólido y se secó en vacío para obtener sulfato de (*R*)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona como un sólido blanco (229 mg, 94%). CL/EM: m/z 435,3 (M+H)⁺ a los 2,81 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,10-7,03 (m, 2H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,30-4,04 (m, 4H), 3,93-3,69 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,52-1,33 (m, 2H), 0,93-0,91 (m, 6H).

60

65

Ejemplo 169

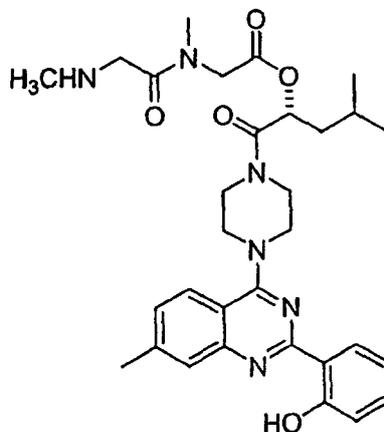
1-{4-[2-(2-Hidroxifenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-carbonil}-3-metil-butiléster del ácido (*R*)-[metil-(2-metil-amino-acetil)-amino]-acético

5

10

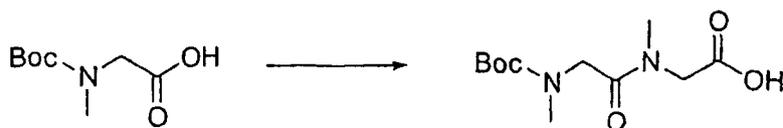
15

20



25 Ácido {[2-(*tert*-ButoxIcarbonil-metil-amino)-acetil]-metil-amino}-acético

30

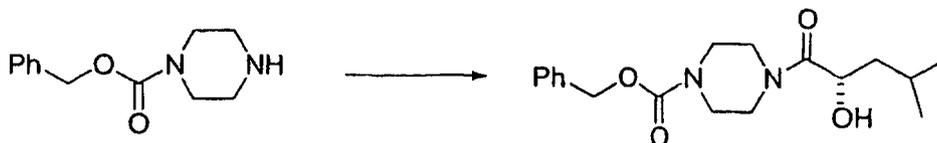


35 Al ácido (*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-acético (2,73 g, 14,4 mmol) en 70 ml de THF se le añadió de manera secuencial diisopropil etilamina (7,5 ml, 14,4 mmol) y HBTU (5,47 g, 14,4 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora. A esta mezcla de reacción se le añadió etiléster del ácido metilamino-acético (2,22 g, 14,4 mmol) en una porción, se calentó la mezcla de reacción a 65°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con una disolución de NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar etiléster del ácido {[2-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-acetil]-metil-amino}-acético. El éster se resuspendió en 49 ml de metanol y se le añadió una disolución de NaOH 1 M (25,1 ml, 25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminó el metanol bajo presión reducida. El residuo se diluyó con 50 ml de agua y se acidificó con ácido acético glacial hasta que pH 5. Se extrajo esta disolución con EtOAc (50 ml) y se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar ácido {[2-(*tert*-Butoxicarbonilmetil-amino)-acetil]-metil-amino}-acético como un aceite.

50 *Benciléster del ácido 4-(2(R)-Hidroxi-4-metil-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico*

50

55

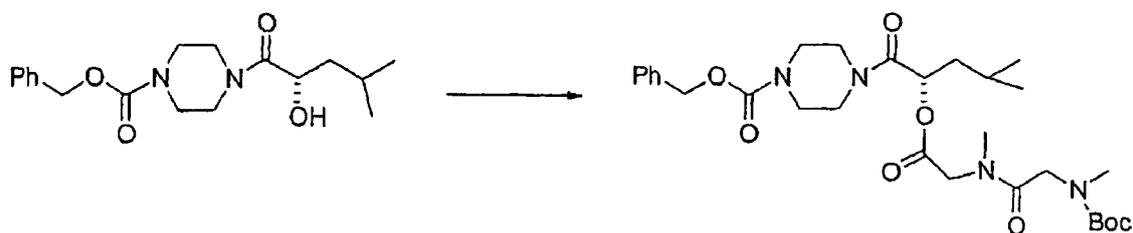


60 Al ácido (*R*)-2-hidroxi-4-metil-pentanoico (1,71 g, 12,9 mmol) en 48 ml de DMF se le añadió de manera secuencial trietilamina (4,9 ml, 35. mmol), HOBT (1,75 g, 12,9 mmol), EDCI-HCl (2,48 g, 12,9 mmol) y benciléster del ácido piperazin-1-carboxílico (2,59 g, 11,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y a continuación se diluyó con EtOAc (50 ml) y se extrajo con 50 ml de agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar un aceite. El residuo se sometió a purificación por medio de CL en fase normal usando EtOAc al 40-85%-hexanos para dar (1,92 g, rendimiento: 49%) de benciléster del ácido 4-(2(*R*)-hidroxi-4-metil-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico, el producto deseado. CL/EM: *m/z* 335,4 (M+H)⁺ a los 2,96 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

65

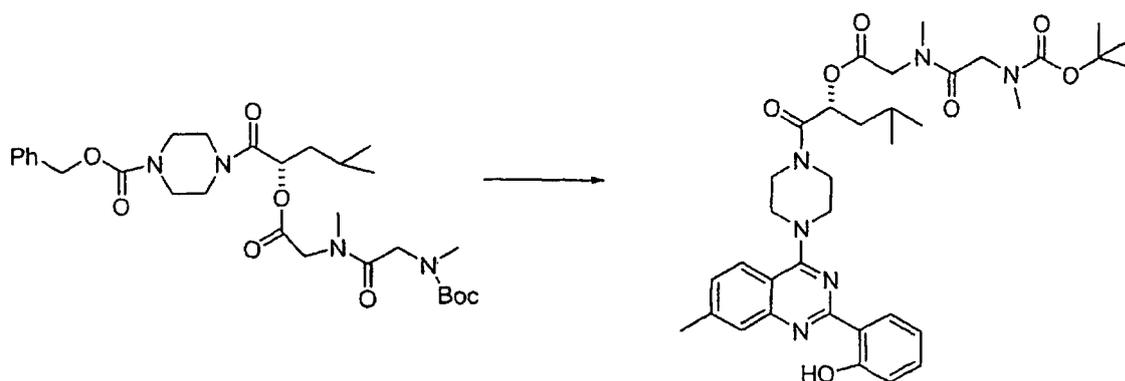
ES 2 327 945 T3

Benciléster del ácido 4-[2-(2-{{[2-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-acetil]-metil-amino}-acetoxi)-4-metil-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico



Al ácido {{[2-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-acetil]-metil-amino}-acético (427 mg, 1,57 mmol) en 2 ml de THF, se le añadió de manera secuencial HBTU (624 mg, 1,2 mmol), diisopropil etilamina (860 μ l, 4,71 mmol) a temperatura ambiente. Tras 5 minutos, se añadió benciléster del ácido 4-(2-hidroxi-4-metil-pentanoil)-piperazin-1-carboxílico (403 mg 1,2 mmol) en 2 ml de THF a la mezcla de reacción y se calentó la disolución a 65°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con 20 ml de CH_2Cl_2 y 10 ml de agua. Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 , se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar un aceite. El residuo se sometió a purificación por medio de CL en fase normal usando EtOAc-hexanos al 30-100% para dar benciléster del ácido 4-[2-(2-{{[2-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-acetil]-metil-amino}-acetoxi)-4-metil-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico (283 mg, rendimiento: 41%). CL/EM: m/z 577 (M+H)⁺ a los 3,43 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

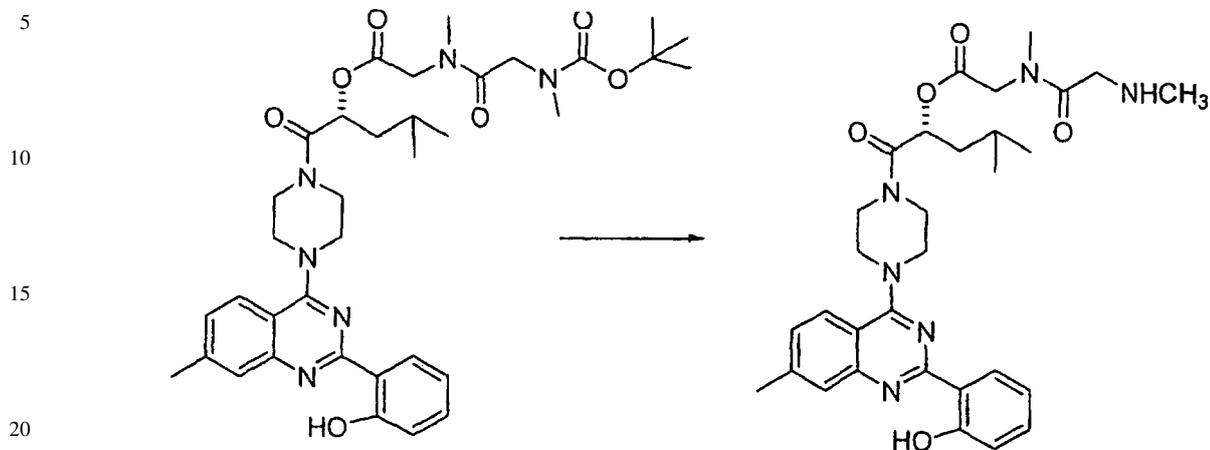
1-{4-[2-(2-Hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-carbonil}-3-metil-butiléster del ácido {{[2-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-acetil]-metil-amino}-acético



Al benciléster del ácido 4-[2-(2-{{[2-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-acetil]-metil-amino}-acetoxi)-4-metil-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico (208 mg, 0,49 mmol) en 1,6 ml de metanol se le añadieron 70 mg de Pd/C (Pd al 10% en peso sobre carbono). La mezcla de reacción se hidrogenó usando un balón de H_2 durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación se filtró la mezcla a través de Celite y se eliminó el disolvente para dar 3-metil-1-(piperazin-1-carbonil)-butiléster del ácido {{[2-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-acetil]-metil-amino}-acético.

Se resuspendió la amina en 1 ml de CH_2Cl_2 y se trató con 2-(4-cloro-7-metil-quinazolin-2-il)-fenol (53 mg, 0,19 mmol) y 49 μ l de trietilamina y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de CH_2Cl_2 y 10 ml de agua. Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 , se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar 1-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-carbonil}-3-metil-butiléster del ácido {{[2-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-acetil]-metil-amino}-acético. CL/EM: m/z 677,4 (M+H)⁺ a los 3,25 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

1-{4-[2-(2-Hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-carbonil}-3-metil-butiléster del ácido [metil-(2-metilamino-acetil)-amino]-acético



25

Al 1-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-carbonil}-3-metil-butiléster del ácido {[2-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-acetil]-metil-amino} (42 mg, 0,062 mmol) se añadieron 300 μ l de HCl 1,25 M en metanol a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 12 horas. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo con CL de fase inversa usando (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) como eluyente para dar 1-{4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-carbonil}-3-metil-butiléster del ácido [metil-(2-metilamino-acetil)-amino]-acético como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 577,4 (M+H)⁺ a los 2,50 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

30

Ejemplo 170

2-(4-Fluorofenil)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)etanona

35

40

45

50

2-(4-Fluorofenil)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)etanona

55

60

65

ES 2 327 945 T3

Se agitó clorhidrato de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (preparado de manera análoga a la sal oxalato de 2-(7-metil-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il)-fenol, véase Ejemplo 130; 30 mg, 0,09 mmol), ácido 2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacético (20 mg, 0,12 mmol), trietilamina (37,5 μ l, 0,27 mmol) y HATU (45 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) durante la noche. La purificación por medio de HPLC preparativa en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio 2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)etanona como la sal TFA. CL/EM: m/z 473,1 (M+H)⁺ a los 2,63 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

10 Ejemplo 171

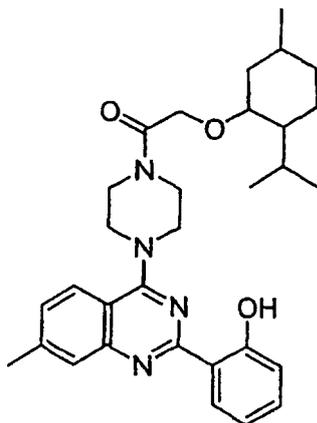
2-(2-Isopropil-5-metilciclohexiloxi)-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)etanona

15

20

25

30

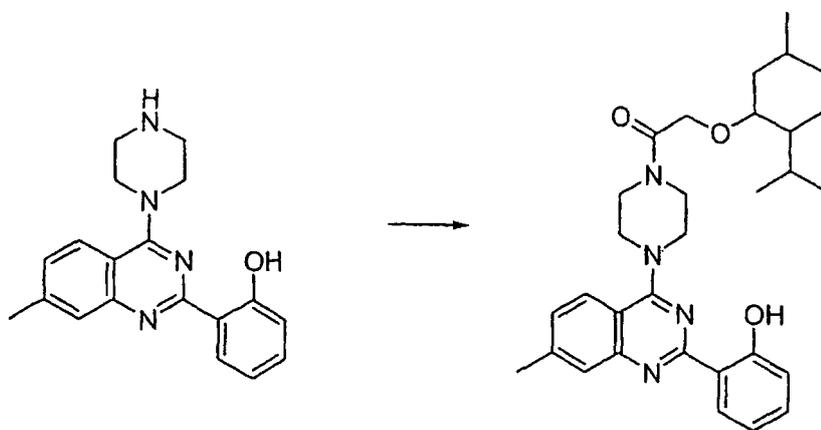


35

40

45

50



55

60

65

A una disolución de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (30 mg, 0,09 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió trietilamina (25 μ l), seguido por la adición de cloruro de 2-(2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)acetilo (21 ml, 0,09 mmol) gota a gota a 0°C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y la purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio 2-(2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)etanona como la sal TFA. CL/EM: m/z 517,5 (M+H)⁺ a los 3,49 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

ES 2 327 945 T3

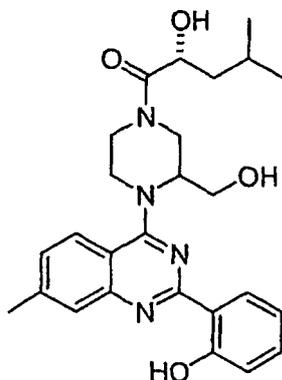
Ejemplo 172

(R)-2-Hidroxi-1-{3-hidroxi-4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-metil-pentan-1-ona

5

10

15



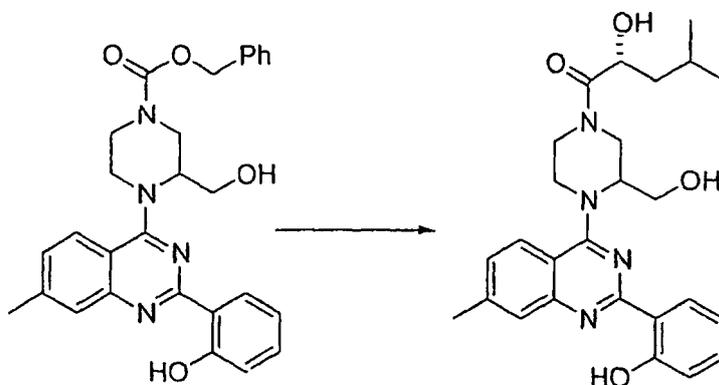
20

(R)-2-Hidroxi-1-{3-hidroxi-4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-metil-pentan-1-ona

25

30

35



40

45

Al benciléster del ácido 3-hidroxi-4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-carboxílico (200 mg, 0,41 mmol) en 1,7 ml de metanol se le añadieron 39 mg de Pd/C (Pd al 10% en peso sobre carbono). La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación usando un balón de H₂ durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se eliminó el disolvente para dar 2-[4-(2-hidroxi-4-metil-pentanoico (60 mg, 0,45 mmol), BOP (200 mg, 0,45 mmol) y 115 μ l de trietilamina en 1,6 ml de DMF a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de CH₂Cl₂ y 20 ml de agua, se separó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se sometió el residuo a purificación usando EtOAc al 60-100%-hexanos para dar *(R)*-2-hidroxi-1-{3-hidroxi-4-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperazin-1-il}-4-metil-pentan-1-ona. CL/EM: *m/z* 465 (M+H)⁺ a los 2,77 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

50

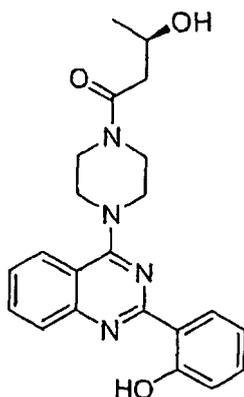
Ejemplo 173

(R)-3-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxi-fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona

55

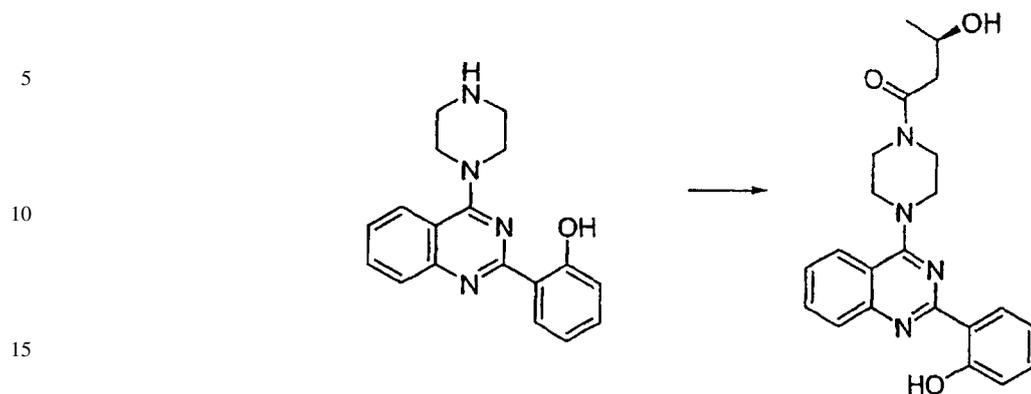
60

65



ES 2 327 945 T3

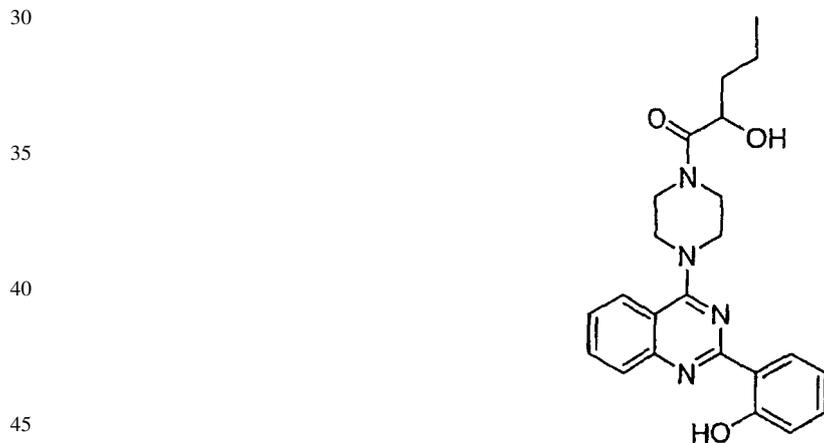
(R)-3-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona



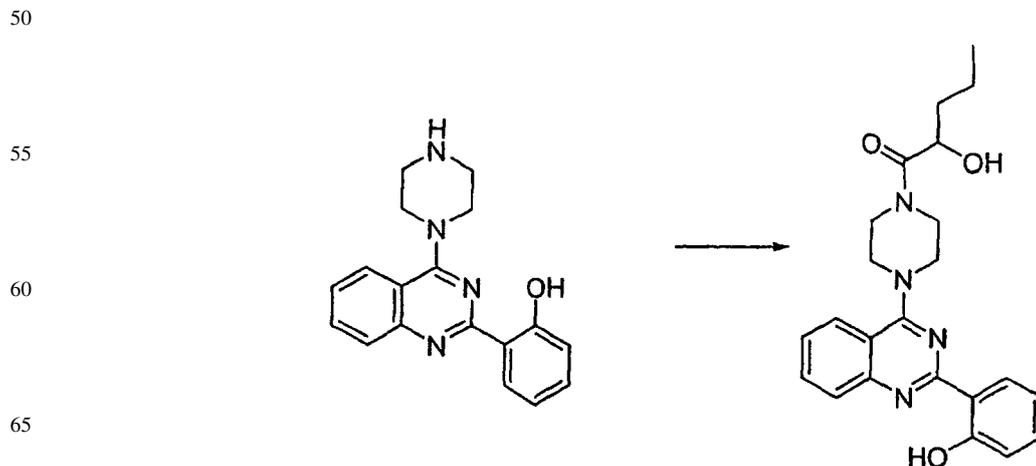
20 Se añadió una disolución de 2-(4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (70 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,5 ml) al ácido *(R)*-3-hidroxi-butanoico (31 mg, 0,30 mmol). A continuación, se añadió trietilamina (63 μ l), seguido por una disolución de HATU (113 mg) en 0,5 ml de DMF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio *(R)*-3-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 393,1 (M+H)⁺ a los 2,03 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

25 Ejemplo 174

2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)pentan-1-ona



2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)pentan-1-ona

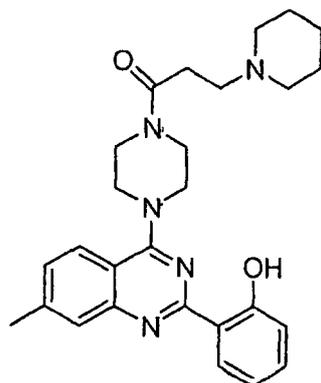


ES 2 327 945 T3

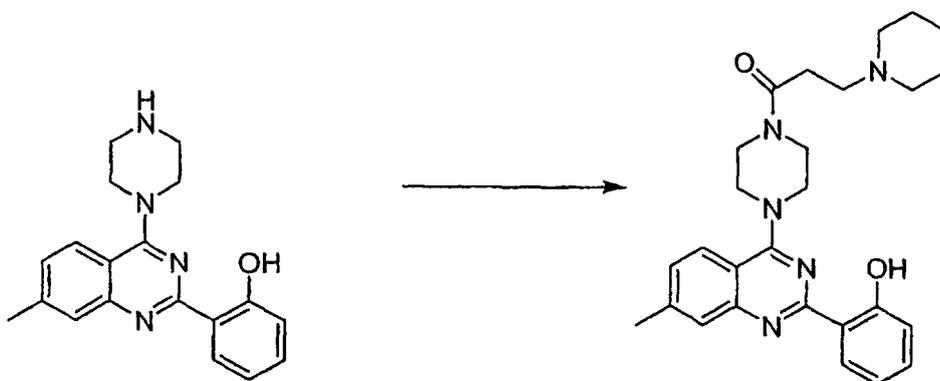
Se añadió una disolución de 2-(4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (70 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,5 ml) al ácido 2-hidroxipentanoico (35 mg, 0,30 mmol). A continuación se añadió trietilamina (63 μ l) y una disolución de HATU (113 mg) en 0,5 ml de DMF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio 2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-metilbutan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 407,5 (M+H)⁺ a los 2,41 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 175

1-(4-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piperidin-1-il)propan-1-ona



1-(4-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piperidin-1-il)propan-1-ona

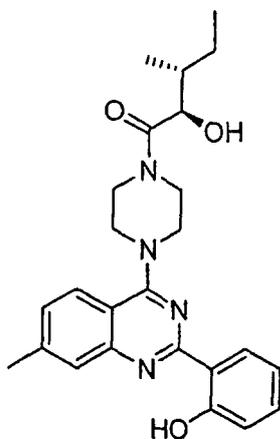


A 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (53 mg, 0,17 mmol) se le añadió de manera secuencial cloruro de 3-(piperidin-1-il)propanoilo (33 mg, 0,19 mmol) en 28 μ l de CH₂Cl₂ y trietilamina (28 μ l, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos. Tras añadir H₂O y CH₂Cl₂, se separaron las fases, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo vacío. La purificación usando HPLC preparativa en fase inversa con CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%) dio 3-ciclopentil-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 460,5 (M+H)⁺ a los 2,33 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

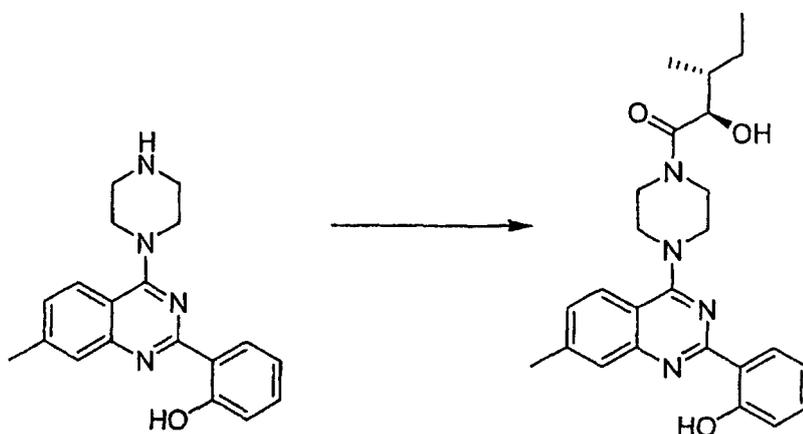
ES 2 327 945 T3

Ejemplo 176

(2R,3R)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3-metilpentan-1-ona



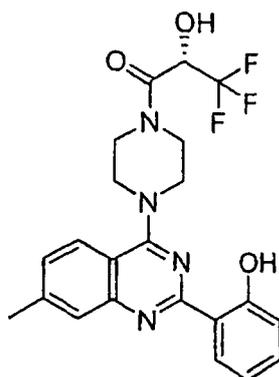
(2R,3R)-2-Hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3-metilpentan-1-ona



45 A 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (80 mg, 0,25 mmol) en 800 μ l de CH_2Cl_2 se le añadió (2R,3R)-2-hidroxi-3-metil-pentanoato de sodio (50 mg, 0,33 mmol), BOP (144 mg, 0,33 mmol) y trietilamina (52 μ l, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras añadir H_2O y CH_2Cl_2 , se separaron las fases, se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por medio de HPLC preparativa en fase inversa usando CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%) dio (2R,3R)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-3-metilpentan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 435,5 (M+H)⁺ a los 2,62 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

50 Ejemplo 177

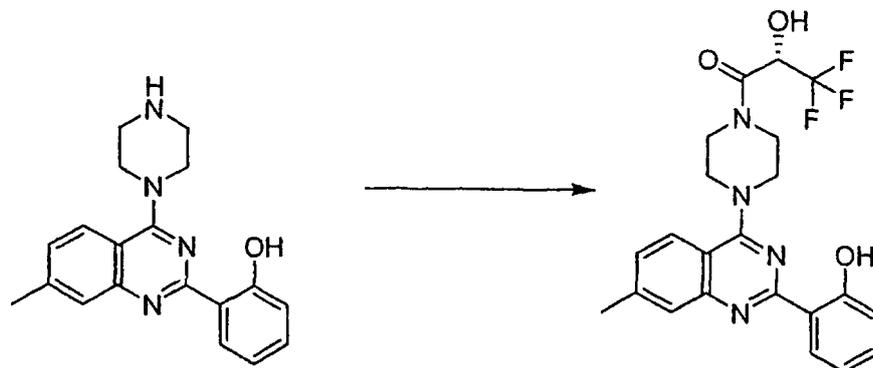
(S)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona



ES 2 327 945 T3

(S)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

5
10
15



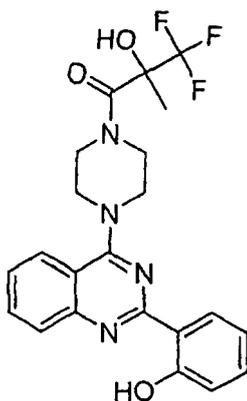
20

Se agitó una mezcla de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (64 mg, 0,2 mmol), ácido (S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoico (29 mg, 0,2 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (28 μ l, 0,2 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La purificación por medio de HPLC preparativa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 447,1 (M+H)⁺ a los 2,53 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

25 Ejemplo 178

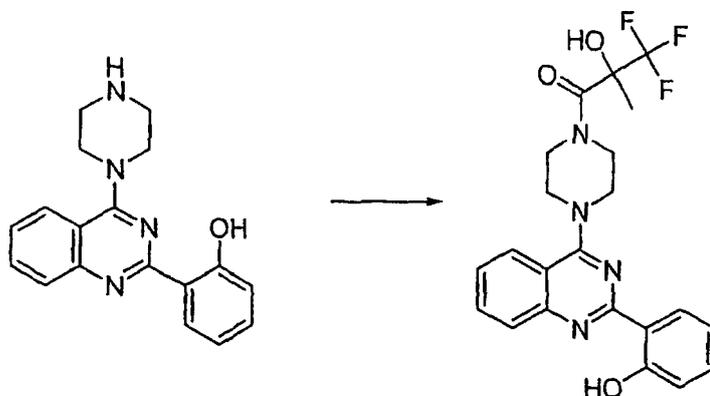
2-(Trifluorometil)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

30
35
40
45



2-(Trifluorometil)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

50
55
60



65

Se añadió una disolución de 2-(4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (70 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,5 ml) al ácido 2-(trifluorometil)-2-hidroxiopropanoico (47,0 mg, 0,297 mmol). A continuación, se añadió trietilamina (63 μ l), seguido por una disolución de HATU (113 mg) en 0,5 ml de DMF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio 2-(trifluorometil)-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 447,3 (M+H)⁺ a los 2,50 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

ES 2 327 945 T3

Ejemplo 179

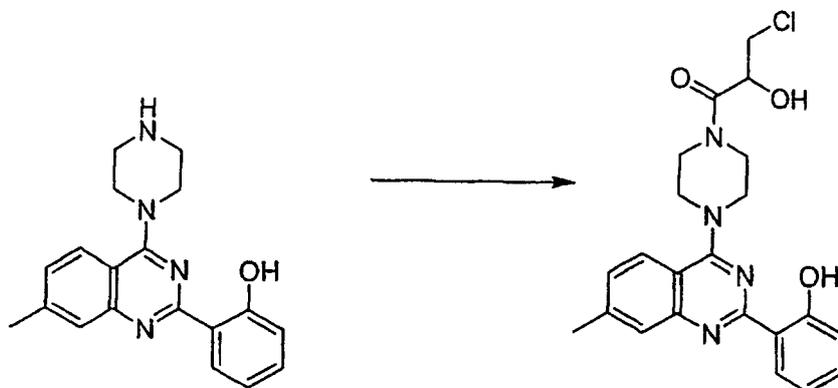
3-Cloro-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

5

10

15

20



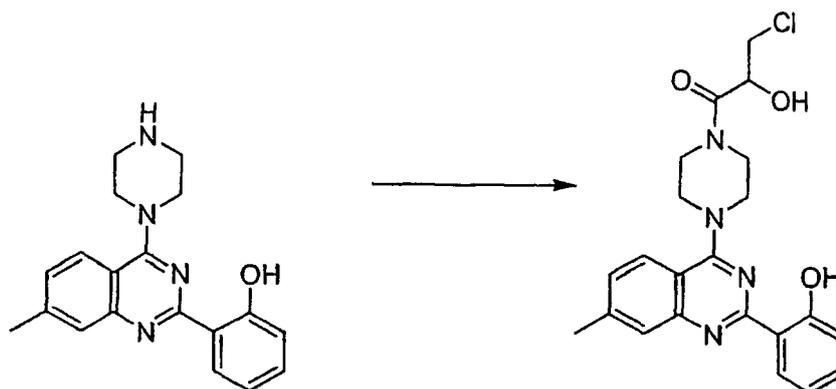
3-Cloro-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

25

30

35

40



Se agitó una mezcla de 2-(7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (121 mg, 0,38 mmol), ácido 3-cloro-2-hidroxi-propanoico (61 mg, 0,49 mmol), BOP (217 mg, 0,49 mmol) y trietilamina (79 μ l, 0,56 mmol) en 1,2 ml de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se lavó con agua y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por medio de HPLC preparativa en fase inversa usando (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) dio 3-cloro-2-hidroxi-1-(4-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 427,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) a los 2,59 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

50

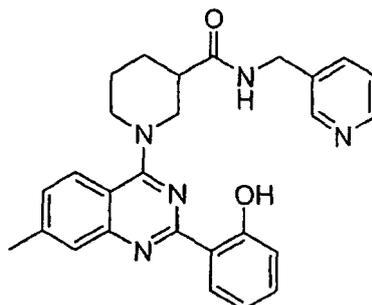
Ejemplo 201

1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)-N-((piridin-3-il)metil)piperidin-3-carboxamida

55

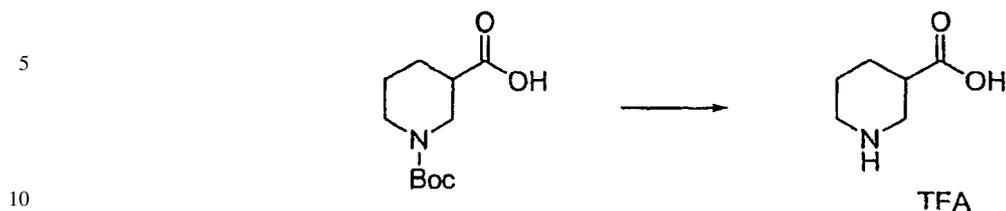
60

65



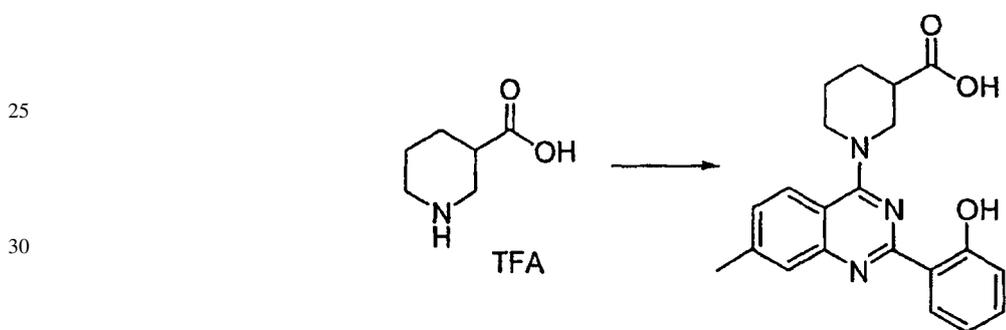
ES 2 327 945 T3

Ácido piperidin-3-carboxílico



15 A una disolución de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (500 mg, 2,18 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora. El exceso de TFA se eliminó bajo presión reducida, y el ácido piperidin-3-carboxílico se usó sin neutralización para la siguiente etapa. CL/EM: *m/z* 1303 (M+H)⁺ a los 0,35 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

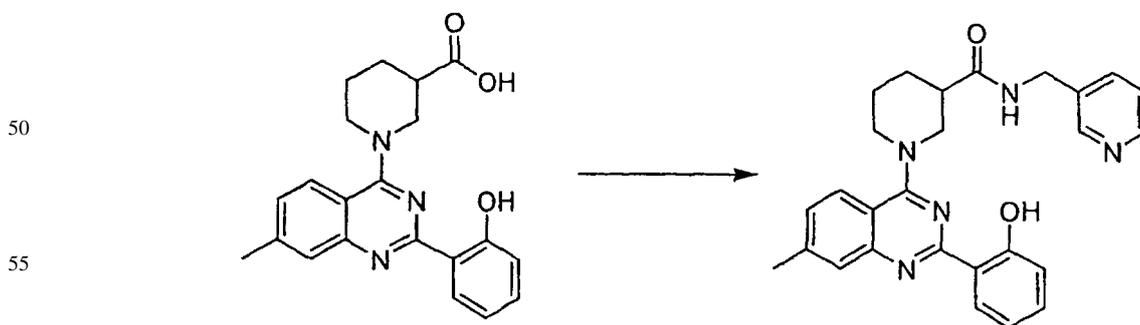
20 Ácido 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-carboxílico



35 A una disolución de 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,449 mg, 1,66 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadieron 5 equivalentes de trietilamina seguido por la adición de ácido piperidin-3-carboxílico como una sal TFA. La reacción se agitó durante 2 horas y se extinguió con agua. Se separaron las fases, se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar ácido 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-carboxílico que se usó sin otra purificación. CL/EM: *m/z* 364,3 (M+H)⁺ a los 2,22 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

40

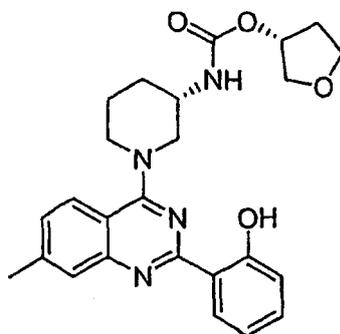
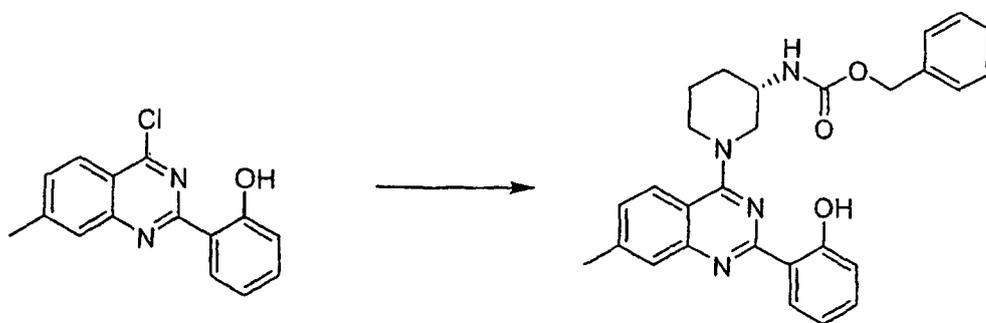
45 1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)-N-((piridin-3-il)metil)piperidin-3-carboxamida



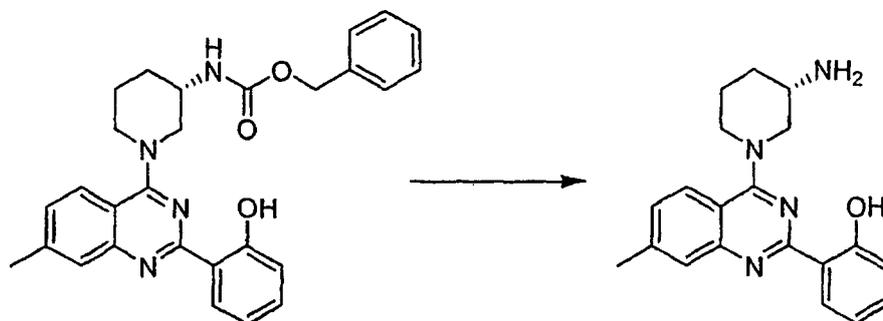
60 Se enfrió una disolución de ácido 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-carboxílico (45 mg, 0,12 mmol), (piridin-3-il)metanamina (14 μl, 0,136 mmol) y trietilamina (25 mg, 35 μl, 0,25 mmol) en 500 ml de DMF hasta 0°C y se añadió HATU (57 mg, 0,15 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dando 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)-N-((piridin-3-il)metil)piperidin-3-carboxamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 454,5 (M+H)⁺ a los 1,87 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

65

Ejemplo 203

(S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo*(S)*-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de bencilo

A una disolución de 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (1,15 g, 4,26 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) a 0°C bajo atmósfera inerte se le añadió lentamente una disolución de (*S*)-piperidin-3-ilcarbamato de bencilo (1,0 g, 4,26 mmol) y trietilamina (1,18 ml, 8,52 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y a continuación se extinguió con agua. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró para obtener (*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de bencilo (2,03 g). Este material se usó sin otra purificación. CL/EM: m/z 469,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 2,86 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

2-(4-((*S*)-3-Aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol

Se añadió Pd/C (175 mg, Pd al 10% en peso sobre carbono) a un matraz de base redonda y se limpió el matraz con N_2 . A este matraz se le añadió a continuación MeOH (10 ml). Tras purgar el matraz nuevamente con N_2 , se añadió (*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato (1,75 g, 3,74 mmol) disuelto en EtOAc (60 ml) y MeOH (50 ml). Tras limpiar el matraz 3 veces con N_2 , y evacuarlo bajo vacío, se hizo pasar H_2 a través de la mezcla agitada vigorosamente durante 4 horas hasta que se completó la hidrogenación. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró para dar 2-(4-((*S*)-3-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,62 g, 50%). CL/EM: m/z 335,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 1,50 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

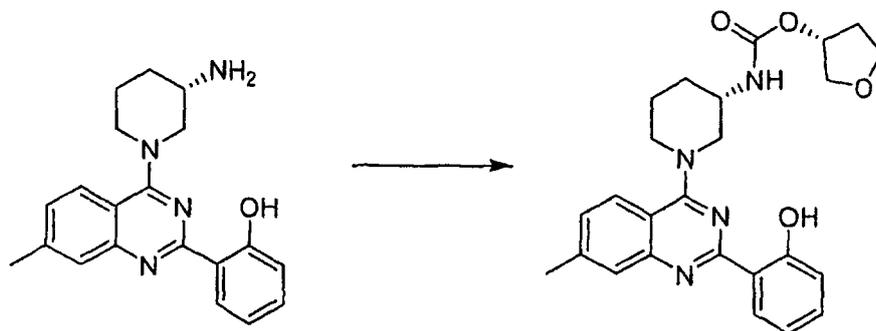
ES 2 327 945 T3

(S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo

5

10

15



20

Se agitó 2-(4-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,15 mmol), cloroformato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo (22,6 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (30 mg, 0,3 mmol) en DMF (1 ml) a 0°C. Tras dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente, se la purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar (S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 449,3,5(M+H)⁺ a los 1,52 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

25

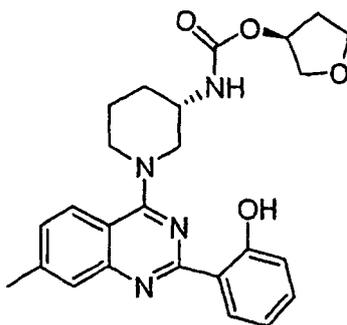
Ejemplo 204

(S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo

30

35

40

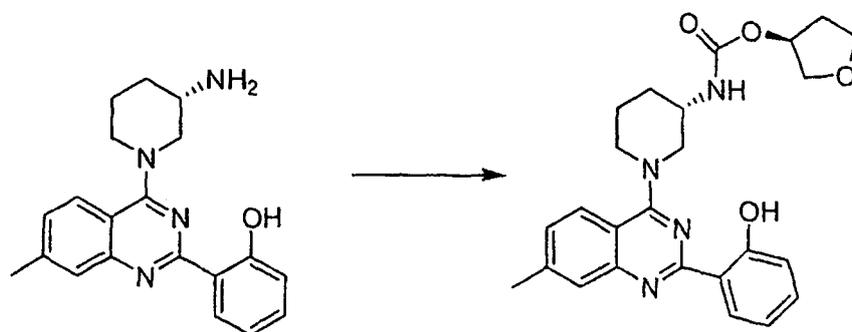


45

(S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo

50

55



60

Se agitó 2-(4-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,15 mmol), cloroformato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo (22,6 mg, 0,15 mmol), y trietilamina (30 mg, 0,3 mmol) en DMF (1 ml) a 0°C. Tras dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente se la purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar (S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 449,3 (M+H)⁺ a los 2,33 min. (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

65

ES 2 327 945 T3

Ejemplo 205

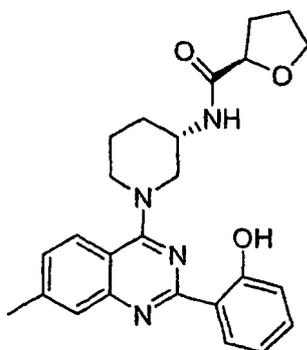
(2R)-Tetrahidro-N-((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il) furan-2-carboxamida

5

10

15

20



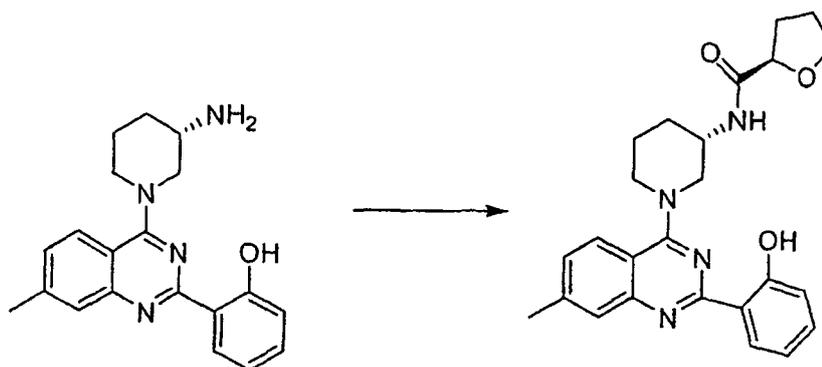
(2R)-Tetrahidro-N-((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il) furan-2-carboxamida

25

30

35

40



Se agitó 2-(4-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,15 mmol), ácido (R)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (22,6 mg, 0,195 mmol), trietilamina (30 mg, 0,3 mmol) y HATU (74,14 mg, 0,195 mmol) a temperatura ambiente en DMF durante 1 hora. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (2R)-tetrahidro-N-((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il) furan-2-carboxamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 433,3(M+H)⁺ a los 2,33 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

45

Ejemplo 206

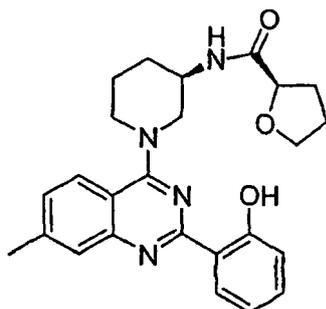
50

(2R)-Tetrahidro-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il) furan-2-carboxamida

55

60

65

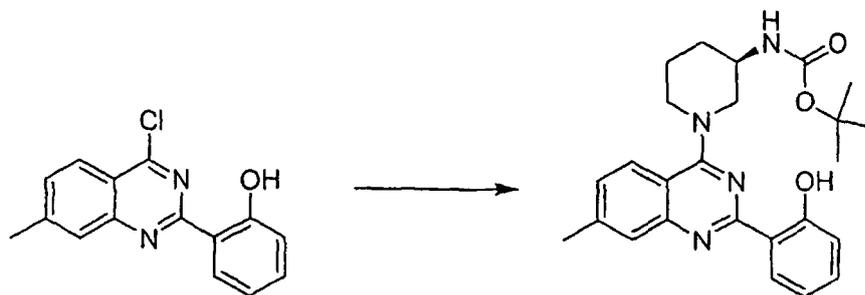


ES 2 327 945 T3

(*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

5

10



15

20

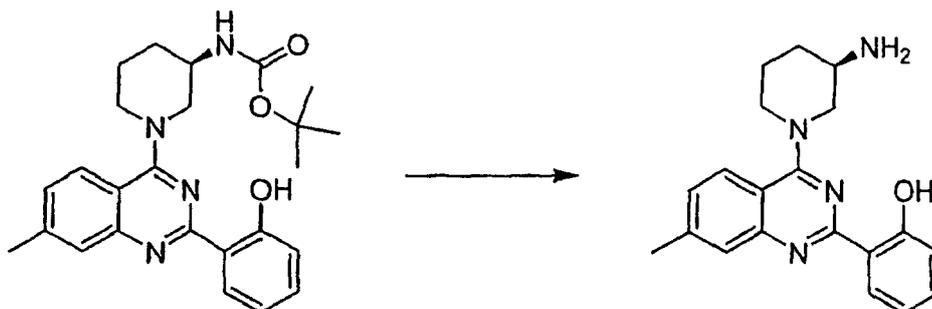
A una disolución de 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,5 g, 1,84 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de (*R*)-piperidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,37 g, 1,84 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml), a continuación trietilamina (0,51 ml, 3,68 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Tras extinguir con agua, se la extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando CH_2Cl_2 :hexanos 5:1 dio (*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,54 g, 68%). CL/EM: m/z 435,5(M+H)⁺ a los 2,80 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

2-(4-((*R*)-3-Aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol

25

30

35



40

45

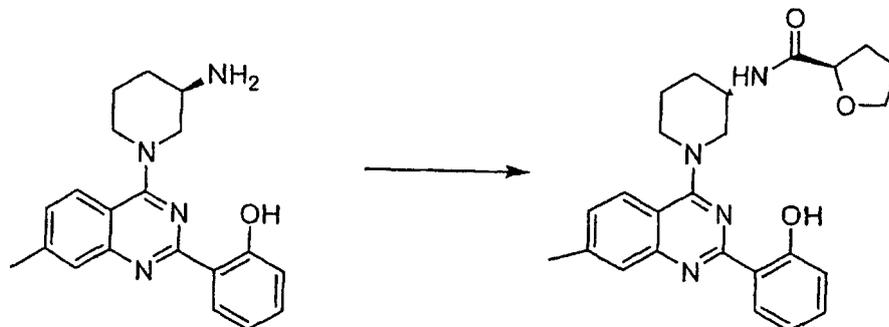
Se disolvió (*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,54 g, 1,24 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) seguido por la adición de TFA (8 ml). La reacción se agitó durante 1,5 horas, se evaporaron los disolventes hasta obtener un líquido oleoso que se diluyó con CH_2Cl_2 y se neutralizó con una disolución acuosa de NaOH 1 M. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se lavó dos veces con CH_2Cl_2 . Tras secar las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar 2-(4-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol como un sólido (0,354 g, 85%). CL/EM: m/z 335,7(M+H)⁺ a los 1,42 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

(2*R*)-Tetrahidro-*N*-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)furan-2-carboxamida

50

55

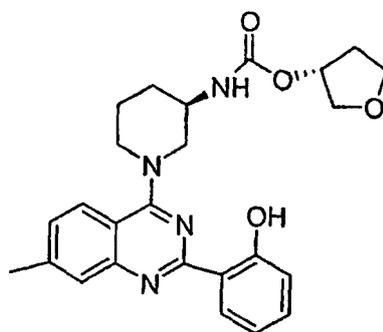
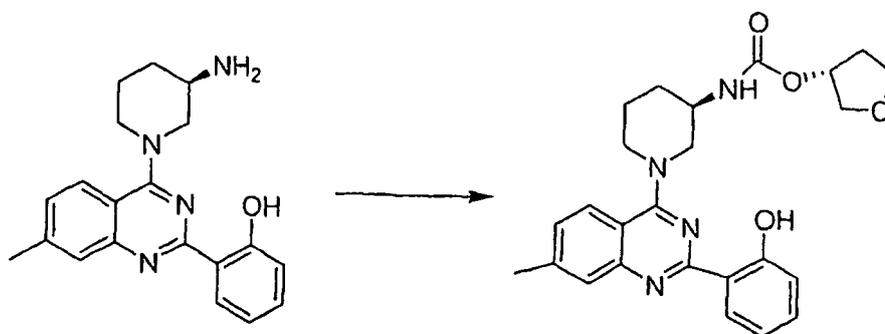
60



65

Se agitó 2-(4-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,15 mmol), ácido (*R*)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (22,6 mg, 0,15 mmol), trietilamina (30 mg, 0,3 mmol) y HATU (74,14 mg, 0,195 mmol) a temperatura ambiente en DMF durante 1 hora. La purificación por medio de HPLC de fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) dio (2*R*)-tetrahidro-*N*-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)furan-2-carboxamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 433,3(M+H)⁺ a los 2,34 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

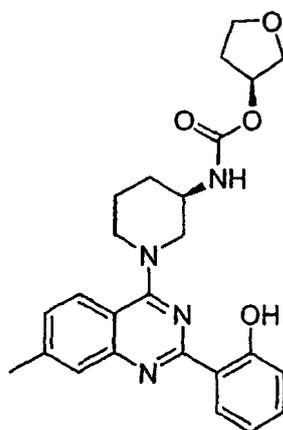
Ejemplo 207

(R)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de *(R)*-tetrahidrofuran-3-ilo*(R)*-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de *(R)*-tetrahidrofuran-3-ilo

40

Se enfrió una disolución de 2-(4-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,15 mmol) en DMF (0,5 ml) hasta 0°C. A continuación, se añadió gota a gota una disolución de trietilamina (30 mg, 0,3 mmol) y cloroformato de *(R)*-tetrahidrofuran-3-ilo (22,6 mg, 0,15 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante un período de 30 minutos antes de purificarla usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener *(R)*-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de *(R)*-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 449,5(M+H)⁺ a los 2,34 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 208

(R)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de *(R)*-tetrahidrofuran-3-ilo

ES 2 327 945 T3

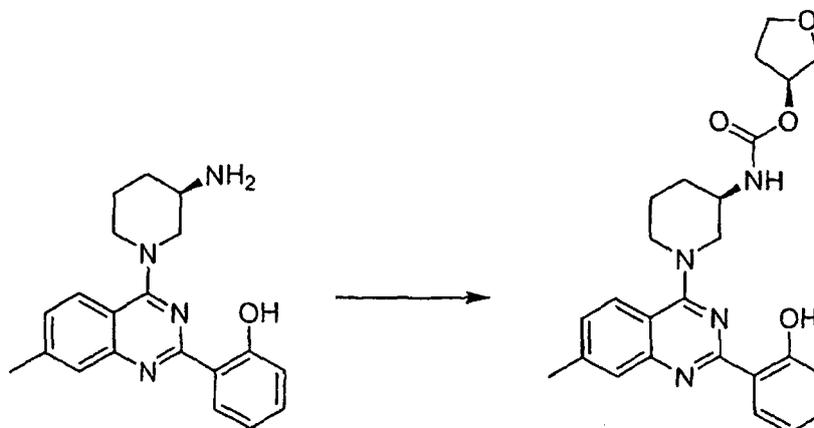
(R)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de *(S)*-tetrahidrofuran-3-ilo

5

10

15

20



25

Se enfrió una disolución de 2-(4-((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,15 mmol) en DMF (0,5 ml) hasta 0°C. A continuación se añadió una disolución de cloroformato de *(S)*-tetrahidrofuran-3-ilo (22,6 mg, 0,15 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido por trietilamina (30 mg, 0,3 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante un período de 30 minutos antes de purificarla usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener *(R)*-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de *(S)*-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 449,5(M+H)⁺ a los 2,33 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

30

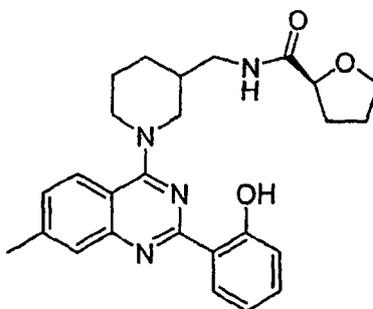
Ejemplo 209

(2S)-Tetrahydro-*N*-((1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metil)furan-2-carboxamida

35

40

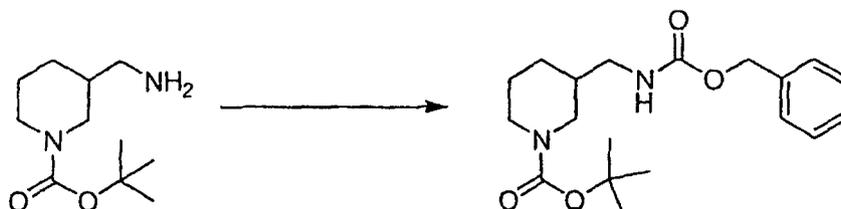
45



terc-Butiléster del ácido 3-(benciloxicarbonilamino-metil)-piperidin-1-carboxílico

50

55

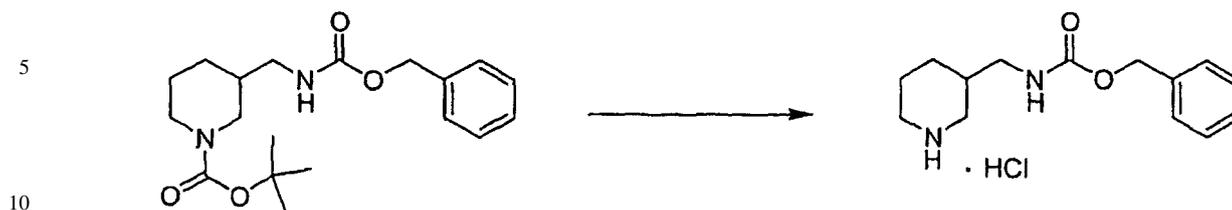


60

65

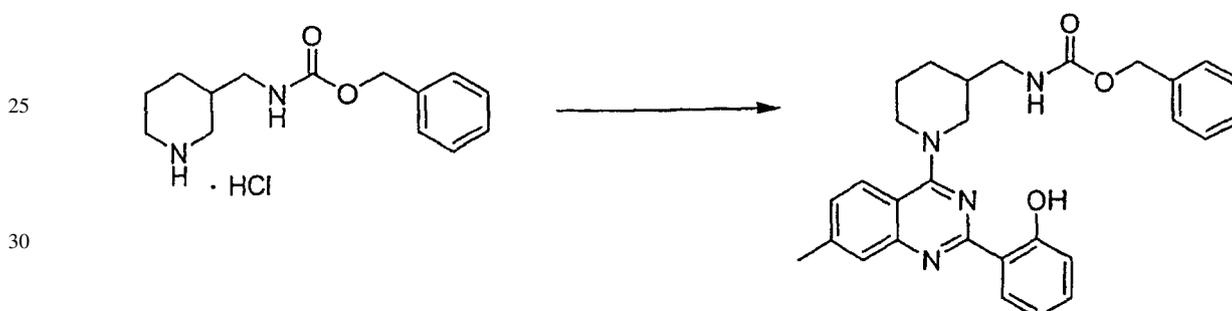
Se disolvió *terc*-butiléster del ácido 3-aminometil-piperidin-1-carboxílico (3,6 g, 16,8 mmol) en 42 ml de CH₂Cl₂ anhidro bajo una atmósfera de N₂ y se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió trietilamina (4,7 ml, 33,6 mmol) seguido por la adición gota a gota de cloroformato de bencilo (3,55 ml, 25,2 mmol). Tras 16 horas, se repartió la mezcla de reacción entre CH₂Cl₂/H₂O y se separó, la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Se combinaron todos los extractos orgánicos, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite amarillo claro. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂ al 97%/MeOH al 3% dio el producto como un aceite incoloro transparente (55%). CL/EM: *m/z* 349,3 (M+H)⁺ a los 3,22 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Clorhidrato de (piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo



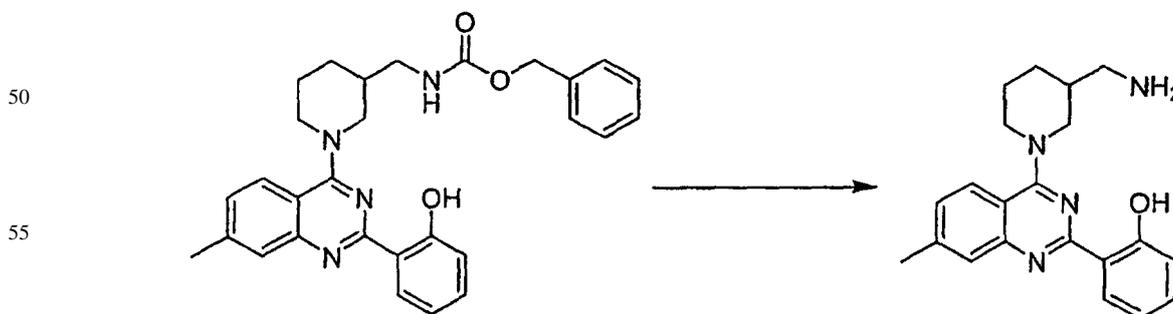
15 Se trató (1-(*tert*-butoxicarbonyl)piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo (3,22 g, 9,25 mmol) con una disolución de HCl 4,0 M en dioxano (11,3 ml, 46,25 mmol). Se observó la formación de un precipitado blanco. Tras 3 horas, se completó la reacción. El disolvente y el HCl en exceso se eliminaron bajo presión reducida para obtener clorhidrato de (piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo como un sólido blanco. CL/EM: m/z 249,3 (M+H)⁺ a los 1,28 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

20 (1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo



35 Se suspendió 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (1,5 g, 5,54 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (15 ml) y se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota una mezcla de clorhidrato de (piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo (1,73 g, 6,09 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y trietilamina (23 ml, 16,67 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la reacción se completó tras una hora. A continuación se repartió entre CH₂Cl₂/H₂O, se separó, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta obtener un sólido naranja. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂ al 98%/EtOAc al 2% dio (1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo como un sólido amarillo brillante (1,75 g, 66%). CL/EM: m/z 483,5 (M+H)⁺ a los 2,81 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

45 2-(4-(3-(Aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol

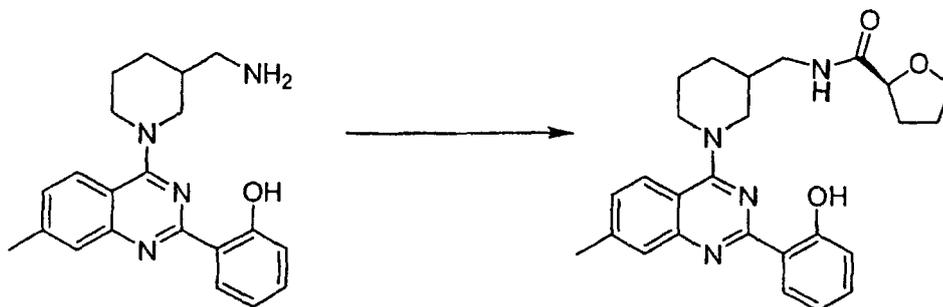


60 Se calentó una mezcla de (1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo (1,75 g, 3,63 mmol) y EtOH/EtOAc (50 ml/20 ml) hasta obtener una disolución homogénea. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió Pd/C (175 mg, Pd al 10% en peso sobre carbono) y se selló el matraz con un séptum. Se cargó el mismo matraz 3 veces con N₂ y se evacuó bajo vacío. A continuación se agitó la mezcla bajo una atmósfera de H₂ a presión ambiental durante 1 hora. El producto se recogió mediante filtración a través de un tapón de Celite, se eluyó con MeOH. El filtrado se concentró hasta obtener un sólido amarillo (1,26 g) para dar 2-(4-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol. CL/EM: m/z 349,3 (M+H)⁺ a los 1,80 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

ES 2 327 945 T3

(2S)-Tetrahidro-N-((1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metil)furan-2-carboxamida

5
10
15



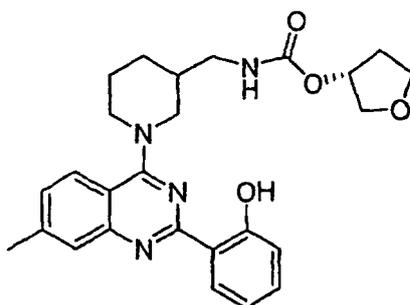
20
25

Se disolvió 2-(4-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (60 mg, 0,17 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y se enfrió en un baño de agua helada. A esto se le añadió ácido (S)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (24,0 mg, 19,8 μ l, 0,2 mmol) y trietilamina (50 μ l, 0,34 mmol). Tras 5 minutos, se añadió HATU (78,3 mg, 0,2 mmol) en una porción, y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (2S)-tetrahidro-N-((1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metil)furan-2-carboxamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 447,5 (M+H)⁺ a los 2,27 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 210

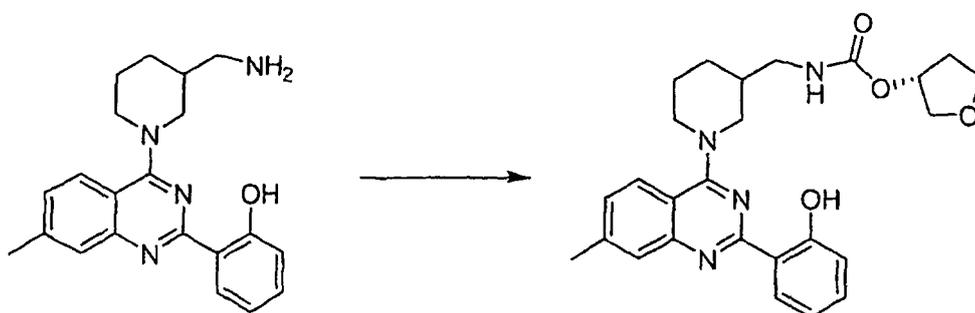
(1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo

30
35
40



(1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo

45
50
55



60
65

Se disolvió 2-(4-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (60 mg, 0,17 mmol) en DMF (0,5 ml) y se colocó en un baño de agua helada. Se disolvió cloroformato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo (31 mg, 0,2 mmol) en DMF (0,1 ml) y se añadió gota a gota, a continuación se añadió trietilamina (50 μ l, 0,34 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 463,5 (M+H)⁺ a los 2,34 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

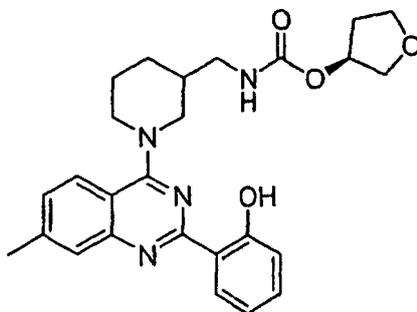
Ejemplo 211

(1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo

5

10

15



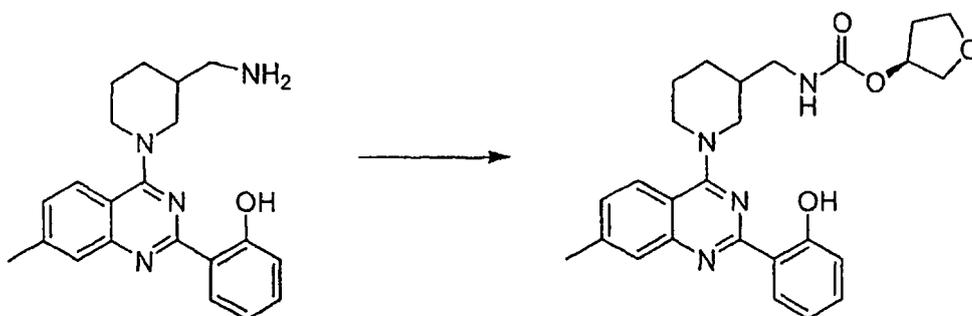
20

(1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo

25

30

35



40

Se enfrió 2-(4-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (60 mg, 0,17 mmol) disuelto en DMF (0,5 ml) hasta 0°C. Se disolvió cloroformato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo (31 mg, 0,2 mmol) en DMF (0,1 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, a continuación se añadió trietilamina (50 μ l, 0,34 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener (1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 463,5 (M+H)⁺ a los 2,34 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

45

Ejemplo 212

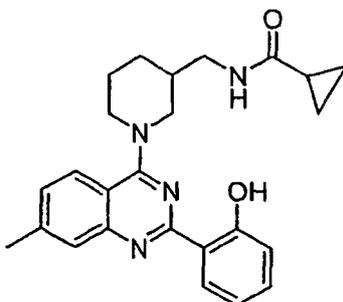
N-((1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metil)ciclopropan-carboxamida

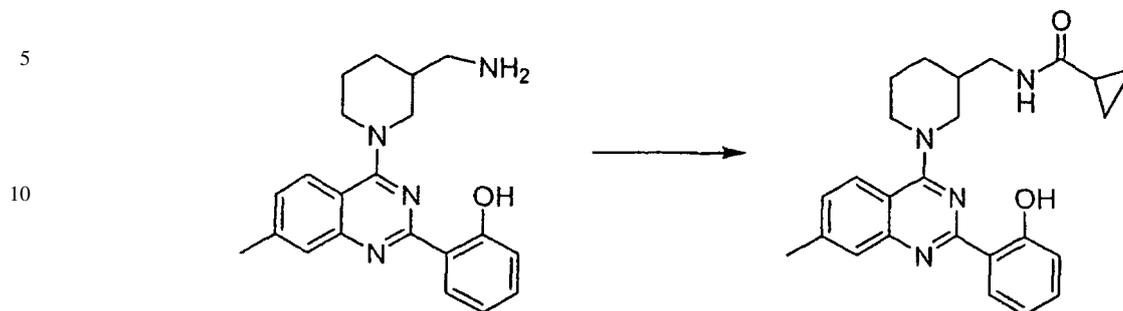
50

55

60

65

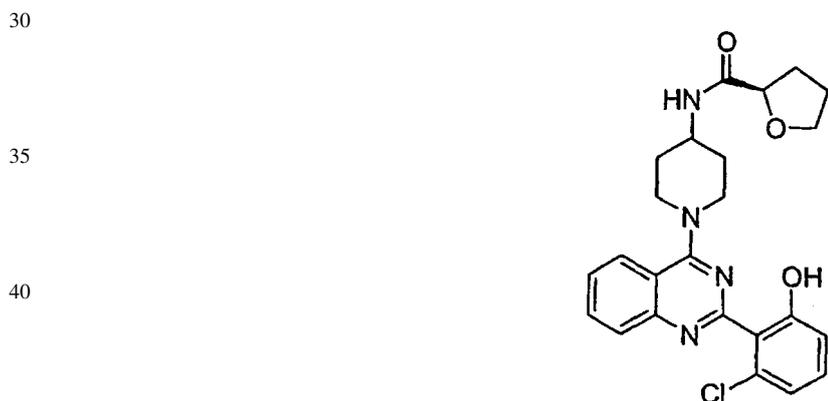
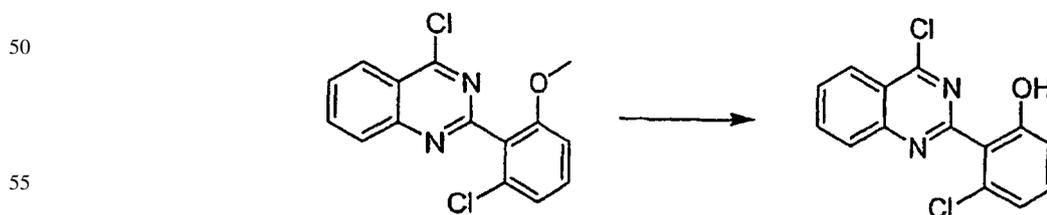


N-((1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metil)ciclopropan-carboxamida

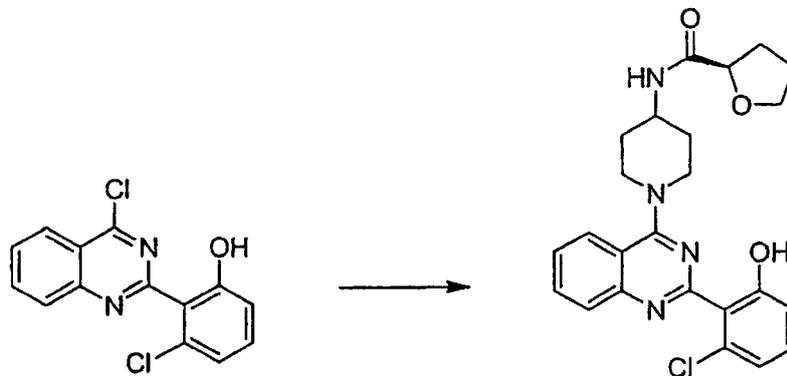
Se disolvió 2-(4-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (60 mg, 0,17 mmol) en DMF (0,5 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se disolvió cloruro de ciclopropancarbonilo (15,7 mg, 0,2 mmol) en DMF (0,1 ml) y se añadió gota a gota, a continuación se añadió trietilamina (50 μ l, 0,34 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio *N-((1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metil)ciclopropan-carboxamida* como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 417,0 (M+H)⁺ a los 2,30 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

25

Ejemplo 213

(2R)-N-(1-(2-(2-Cloro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)-tetrahidrofuran-2-carboxamida*3-Cloro-2-(4-cloroquinazolin-2-il)fenol*

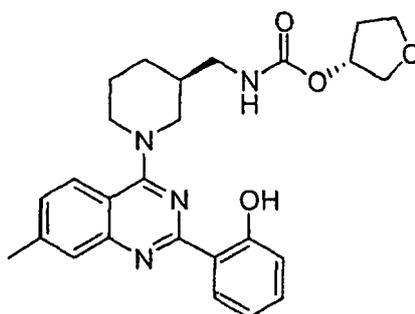
A una disolución de 4-cloro-2-(2-cloro-6-metoxifenil)quinazolina (0,3 g, 0,98 mmol) en CH₂Cl₂ a -78°C se le añadieron 5 equivalentes de disolución de BBr₃ 1 M (4,9 ml, 4,9 mmol) en CH₂Cl₂. La reacción se completó tras 30 minutos. Tras dejarla calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extinguió con NaHCO₃ acuoso hasta pH 7, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂:hexanos 2:1 dio 3-cloro-2-(4-cloroquinazolin-2-il)fenol (0,17 g, 60%). CL/EM: *m/z* 291,1(M+H)⁺ a los 3,16 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

(2R)-N-(1-(2-(2-Cloro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)-tetrahidrofuran-2-carboxamida

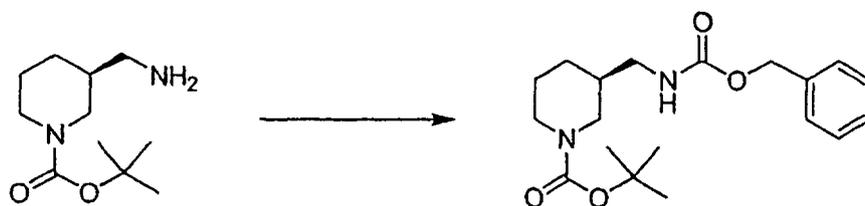
20 A una disolución de 3-cloro-2-(4-cloroquinazolin-2-il)fenol (42 mg, 0,144 mmol) en CH_2Cl_2 , a 0°C , se le añadió trietilamina (80 μl , 0,58 mmol) seguido por la adición de oxalato de (*R*)-tetrahidro-*N*-(piperidin-4-il)furano-2-carboxamida. Tras dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente, se la purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) para dar (*2R*)-*N*-(1-(2-(2-cloro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)-tetrahidrofuran-2-carboxamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 453,5($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 1,98 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

25

Ejemplo 214

((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo

Procedimiento 1

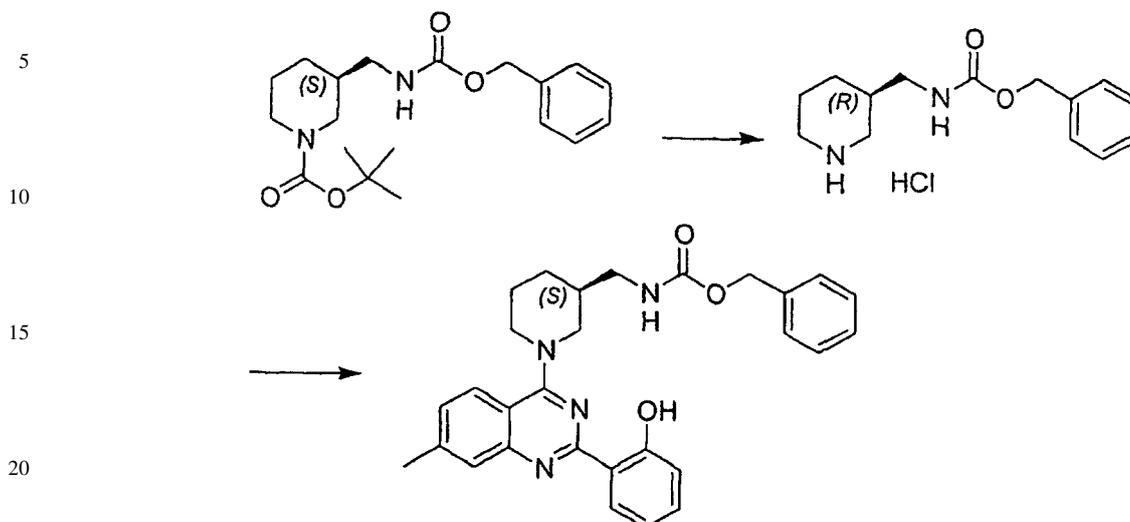
((S)-1-(terc-Butoxicarbonil)piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo

60 Se disolvió 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-terc-butilo (1,00 g, 4,67 mmol) en 14 ml de CH_2Cl_2 anhidro bajo una atmósfera de N_2 y se enfrió hasta 0°C . Se añadió trietilamina (1,30 ml, 945 mg, 9,34 mmol) seguido por la adición gota a gota de cloroformato de bencilo (0,99 ml, 1,20 g, 7,00 mmol). Tras 16 horas, se repartió la mezcla de reacción entre H_2O y CH_2Cl_2 , se separó y se extrajo la fase acuosa dos veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta un aceite amarillo claro. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando CH_2Cl_2 al 97%/MeOH al 3% dio ((*S*)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo como un aceite incoloro transparente (895 mg, 55%). CL/EM: m/z 349,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 3,21 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

65

ES 2 327 945 T3

((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo

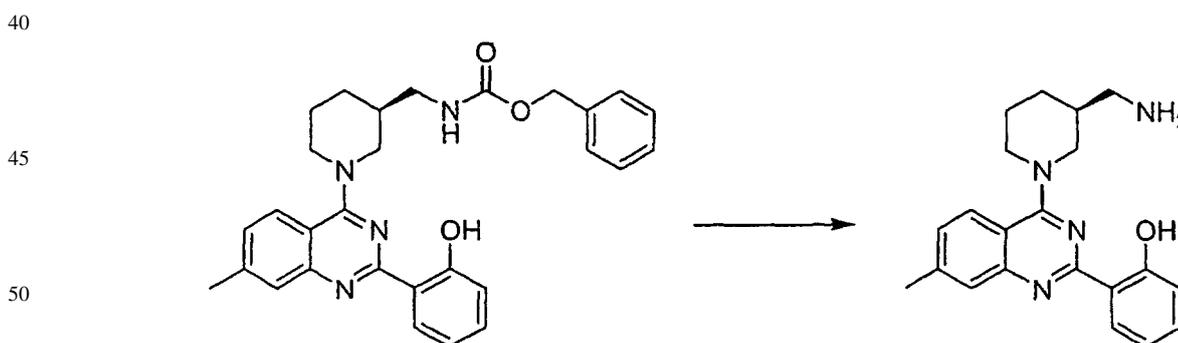


25 Se trató ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo (895 mg, 2,57 mmol) con una disolución de HCl 4,0 M en dioxano (3,2 ml, 12,85 mmol). Se observó la formación de un precipitado blanco. Tras 3 horas, se vio la conversión completa del material de partida por medio de TLC. El disolvente y el HCl en exceso se eliminaron bajo presión reducida para obtener clorhidrato de ((R)-piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo como un sólido blanco. Este sólido se suspendió en DMF/CH₂Cl₂ (3 ml/3 ml), a continuación se añadió 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (696 mg, 2,57 mmol), y trietilamina (1,8 ml, 1,3 g, 12,85 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂ durante 16 horas. A continuación la reacción se repartió entre H₂O/CH₂Cl₂, se separó y se extrajo la fase acuosa dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-5% en CH₂Cl₂ dio ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo como un aceite amarillo espeso (610 mg, 49%). CL/EM: *m/z* 483,3 (M+H)⁺ a los 2,83 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

30

35

2-(4-((S)-3-(Aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol

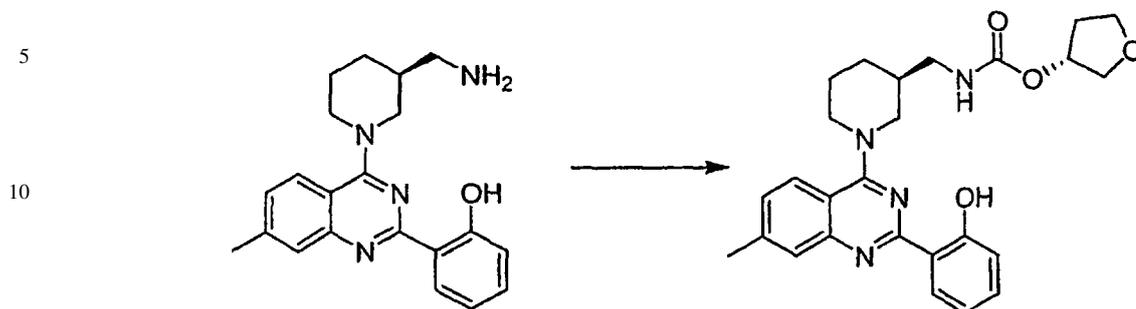


55 A una mezcla de ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo (610 mg, 1,26 mmol) y EtOH (15 ml) en un matraz de base redonda se le añadió Pd/C (61 mg, Pd al 10% en peso sobre carbono) y se selló el matraz con un séptum. Se evacuó la atmósfera del matraz, se purgó con N₂ y se equipó con un balón cargado con H₂. A continuación se agitó la mezcla bajo una atmósfera de H₂ a presión ambiental durante 3 horas. Tras la filtración a través de un tapón de Celite, usando MeOH como disolvente de elución, la mezcla de reacción se concentró hasta obtener un sólido amarillo 2-(4-((S)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (441 mg). CL/EM: *m/z* 349,3 (M+H)⁺ a los 1,52 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43-8,45 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,35-7,39 (m, 2H), 6,92-6,96 (m, 2H), 4,52 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,26-3,29 (m, 2H), 3,02-3,08 (m, 1H), 2,55-2,61 (m, 1H), 2,45-2,48 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,65-1,77 (m, 3H), 1,24-1,36 (m, 1H).

60

65

((*S*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo



Procedimiento A

20 Se disolvió 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (60 mg, 0,17 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y se enfrió hasta 0°C, se añadió gota a gota cloroformato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo (31 mg, 0,2 mmol) disuelto en DMF (100 ml) seguido por trietilamina (35 mg, 48 μ l, 0,34 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se completó tras dos horas. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 463,5 (M+H)⁺ a los 2,32 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

25

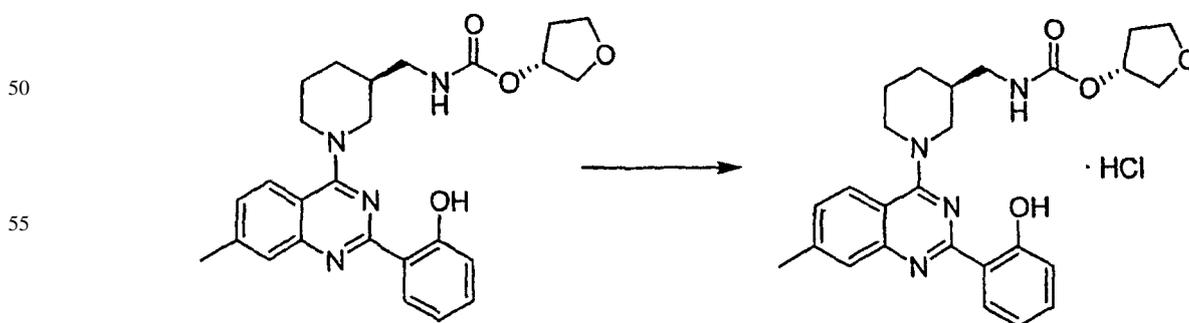
Procedimiento B

30 Se disolvió 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (127 mg, 0,364 mmol) en 5 ml de DMF anhidro y se enfrió hasta 0°C, se añadió gota a gota una disolución de cloroformato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo (65,4 mg, 0,436 mmol) en 200 ml de DMF y a continuación se añadió trietilamina (74 mg, 0,10 ml, 0,73 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se completó tras dos horas. La mezcla se repartió entre H₂O y CH₂Cl₂, se separó y se extrajo la fase acuosa dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta obtener un sólido amarillo. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂ al 98%/MeOH al 2% dio ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo como un sólido blancuzco (116 mg, 69%). CL/EM: m/z 463,5 (M+H)⁺ a los 2,37 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41-8,43 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,33-7,44 (m, 3H), 6,90-6,95 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 6,2, 4,6 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 14,5 Hz, 2H), 3,68-3,79 (m, 3H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,28-3,31 (m, 1H), 2,98-3,07 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,85-1,91 (m, 4H), 1,70 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,24-1,37 (m, 1H).

35

40

45 Clorhidrato de ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo



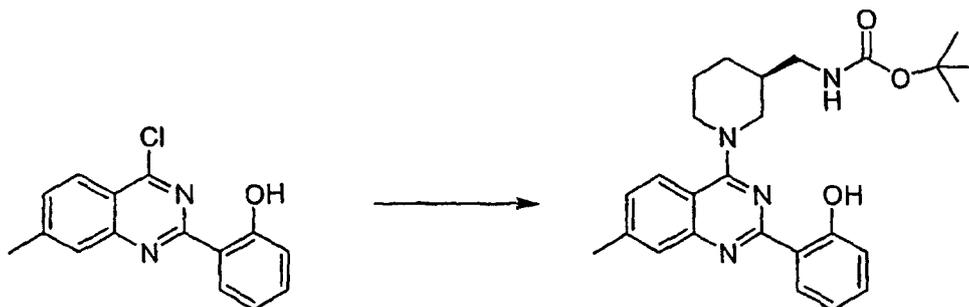
65 Se suspendió ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo (116 mg, 0,251 mmol) en 8 ml de CH₂Cl₂ anhidro y se calentó suavemente hasta que se formó una disolución homogénea. Tras enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, se añadió en una porción una disolución de HCl 2,0 M en Et₂O (0,126 ml, 0,251 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con 25 ml de Et₂O y el producto precipitó desde la disolución. La reacción se agitó durante otros 30 minutos antes de filtrar y secar el sólido para obtener clorhidrato de ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo como un sólido amarillo claro (99 mg, 70%). CL/EM: m/z 463,5 (M+H)⁺ a los 2,37 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al

ES 2 327 945 T3

0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,42-7,49 (m, 3H), 6,97-7,08 (m, 2H), 5,08 (dd, *J* = 6,1, 4,6 Hz, 1H), 4,52-4,54 (m, 2H), 3,66-3,78 (m, 3H), 3,58-3,60 (m, 1H), 3,48 (t, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,23 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,00 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,80-1,91 (m, 4H), 1,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 1,34-1,43 (m, 1H).

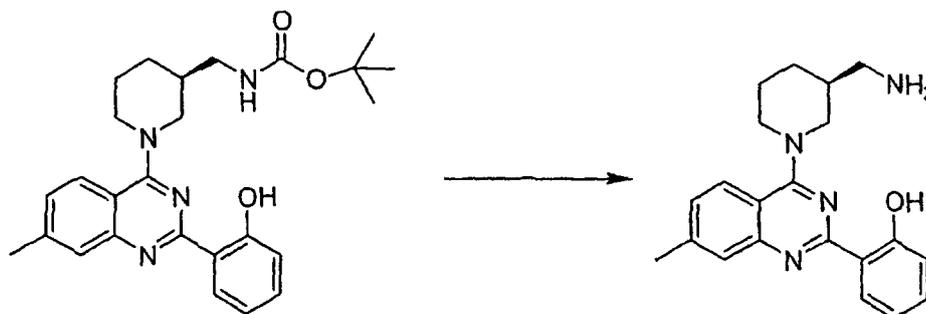
Procedimiento 2

((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de *tert*-butilo



A una disolución de 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,478 g, 1,76 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadió trietilamina (0,98 ml, 0,712 g, 7,04 mmol), y la mezcla se enfrió hasta 0°C. A la mezcla de reacción se le añadió oxalato de ((*R*)-piperidin-3-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (preparado de manera análoga a la sal oxalato de 2-(7-Metil-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il)-fenol, véase Ejemplo 130; 700 mg, 2,3 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se extinguió con agua y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-2% en CH₂Cl₂ dio ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (700 mg, 88%). CL/EM: *m/z* 449,5 (M+H)⁺ a los 2,77 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

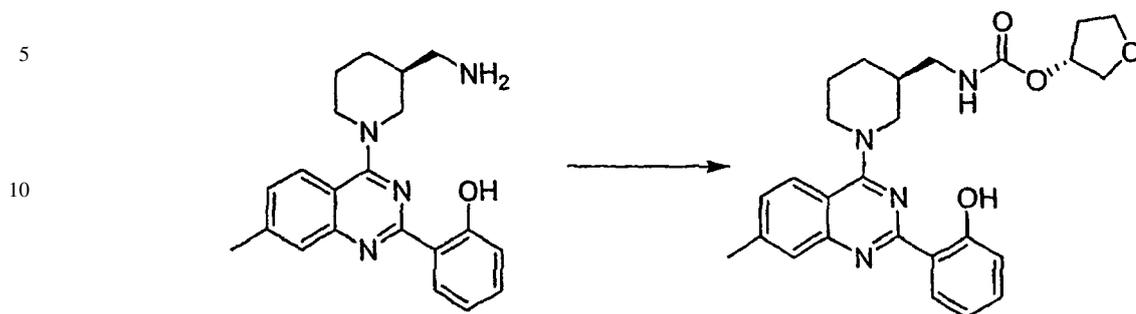
2-(4-((*S*)-3-(Aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol



Al ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato (700 mg, 1,56 mmol) se le añadieron 20 ml de CH₂Cl₂ seguido por la adición de 7 ml de TFA. Tras agitar la reacción durante 1 hora se neutralizó con una disolución acuosa de NaOH 1,0 M. La mezcla se repartió entre H₂O y CH₂Cl₂, se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (400 mg, 74%). CL/EM: *m/z* 349,3 (M+H)⁺ a los 1,52 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43-8,45 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,35-7,39 (m, 2H), 6,92-6,96 (m, 2H), 4,52 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,26-3,29 (m, 2H), 3,02-3,08 (m, 1H), 2,55-2,61 (m, 1H), 2,45-2,48 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,65-1,77 (m, 3H), 1,24-1,36 (m, 1H).

ES 2 327 945 T3

((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo

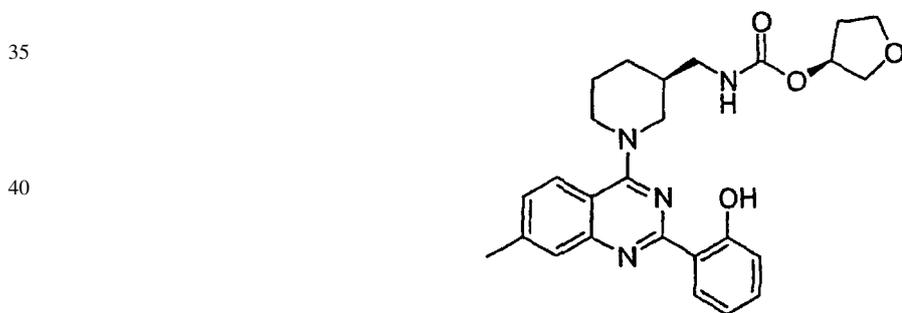


20 A una disolución de 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (210 mg, 0,6 mmol) en DMF a 0°C se le añadió cloroformato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo (0,09 g, 0,6 mmol) y trietilamina (167 μ l, 1,2 mmol) simultáneamente. Diez a quince minutos tras la adición, se completó la reacción y se extinguió con agua, se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo (150 mg, 54%). CL/EM: *m/z* 463,5 (M+H)⁺ a los 2,37 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,41-8,43 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,33-7,44 (m, 3H), 6,90-6,95 (m, 2H), 5,11 (dd, *J* = 6,2, 4,6 Hz, 1H), 4,38 (t, *J* = 14,5 Hz, 2H), 3,68-3,79 (m, 3H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,28-3,31 (m, 1H), 2,98-3,07 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,85-1,91 (m, 4H), 1,70 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,24-1,37 (m, 1H).

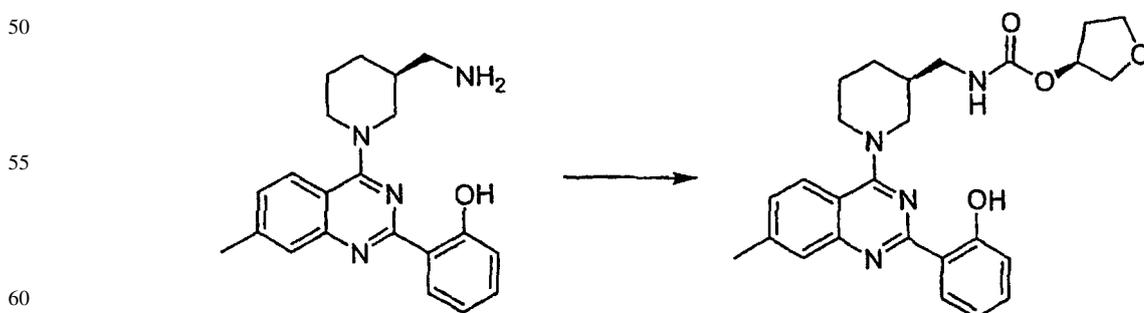
25

Ejemplo 215

30 *((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo*



((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo



Procedimiento A

65 Se disolvió 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (60 mg, 0,17 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y se enfrió hasta 0°C, se añadió gota a gota cloroformato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (31 mg, 0,2 mmol) en DMF (100 μ l) seguido por trietilamina (35 mg, 48 μ l, 0,34 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura am-

biente. La reacción se completó tras dos horas. La purificación usando HPLC preparativa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 463,5 (M+H)⁺ a los 2,37 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

5

Procedimiento B

Se disolvió 2-(4-((S)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (126,8 mg, 0,364 mmol) en 5 ml de DMF anhidro y se enfrió hasta 0°C, se añadió gota a gota una disolución de clorofornato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo (65,4 mg, 0,436 mmol) en 200 µl de DMF seguido por la adición de trietilamina (74 mg, 0,102 ml, 0,728 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se completó tras dos horas. La mezcla se repartió entre H₂O y CH₂Cl₂, se separó y se extrajo la fase acuosa dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta obtener un sólido amarillo. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂ al 98%/MeOH al 2% dio ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo como un sólido blancuzco (116 mg, 69%). CL/EM: *m/z* 463,5 (M+H)⁺ a los 2,37 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)), RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,34-7,43 (m, 3H), 6,91-6,95 (m, 2H), 5,10-5,11 (m, 1H), 4,38 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,65-3,77 (m, 4H), 2,98-3,08 (m, 3H), 2,04-2,13 (m, 1H), 1,80-1,87 (m, 4H), 1,68-1,74 (m, 1H), 1,30-1,38 (m, 1H).

20

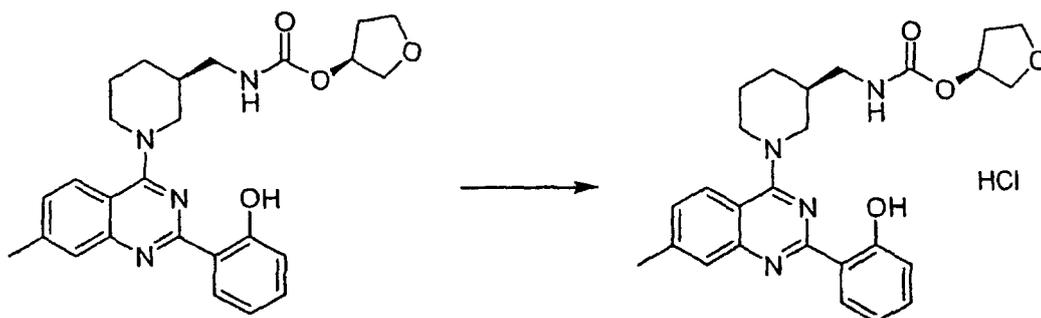
Procedimiento C

A una disolución de 2-(4-((S)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (175 mg, 0,5 mmol) en DMF a 0°C se le añadió simultáneamente clorofornato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo (75 mg, 0,5 mmol) y trietilamina (137 µl, 1,0 mmol). Diez a quince minutos tras la adición, se completó la reacción, se extinguió con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂ al 98%/MeOH al 2% dio ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo (150 mg, 54%). CL/EM: *m/z* 463,5 (M+H)⁺ a los 2,37 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)), RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,34-7,43 (m, 3H), 6,91-6,95 (m, 2H), 5,10-5,11 (m, 1H), 4,38 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,65-3,77 (m, 4H), 2,98-3,08 (m, 3H), 2,04-2,13 (m, 1H), 1,80-1,87 (m, 4H), 1,68-1,74 (m, 1H), 1,30-1,38 (m, 1H).

35

Clorhidrato de ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo

40



45

50

Se suspendió ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo (115 mg, 0,251 mmol) en 8 ml de CH₂Cl₂ anhidro y se calentó suavemente hasta que se formó una disolución homogénea. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió en una porción una disolución de HCl 2,0 M en Et₂O (0,126 ml, 0,251 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con 25 ml de Et₂O, y el producto precipitó desde la disolución. La reacción se agitó durante otros 30 minutos antes de filtrar y secar el sólido para obtener clorhidrato de ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo (108 mg, 86%) como un sólido amarillo claro. CL/EM: *m/z* 463,5(M+H)⁺ a los 2,37 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)), RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,00-7,07 (m, 2H), 5,06-5,09 (m, 1H), 4,52-4,62 (m, 2H), 3,62-3,74 (m, 4H), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,02-2,11 (m, 1H), 1,61-2,01 (m, 4H), 1,24-1,43 (m, 2H), 0,84-0,89 (m, 1H).

65

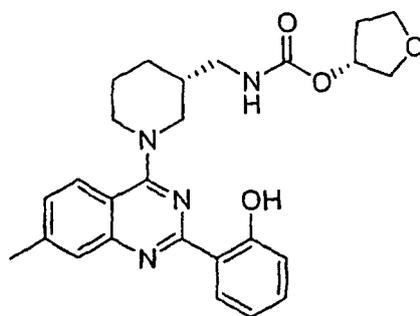
Ejemplo 216

((R)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo

5

10

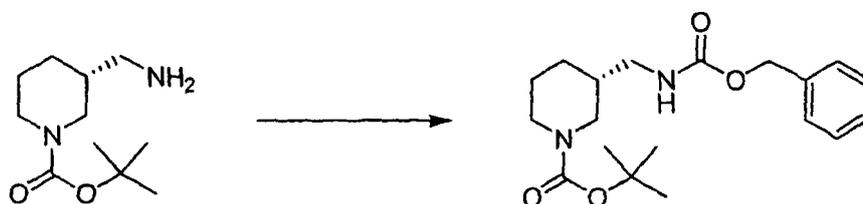
15



((R)-1-(terc-Butoxicarbonil)piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo

20

25



30

35

Se disolvió 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,00 g, 4,67 mmol) en 14 ml de CH_2Cl_2 anhidro bajo una atmósfera de N_2 y se enfrió hasta 0°C . Se añadió trietilamina (1,30 ml, 945 mg, 9,34 mmol) seguido por la adición gota a gota de cloroformato de bencilo (0,99 ml, 1,20 g, 7,00 mmol). Tras 16 horas, se completó la reacción. La mezcla se repartió entre H_2O y CH_2Cl_2 , se separó y se extrajo la fase acuosa dos veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta obtener un aceite amarillo claro. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando CH_2Cl_2 al 97%/MeOH al 3% dio, ((R)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo como un aceite incoloro transparente (1,2 g, 74%). CL/EM: m/z 349,5 ($\text{M}+\text{H}^+$) a los 3,21 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

40

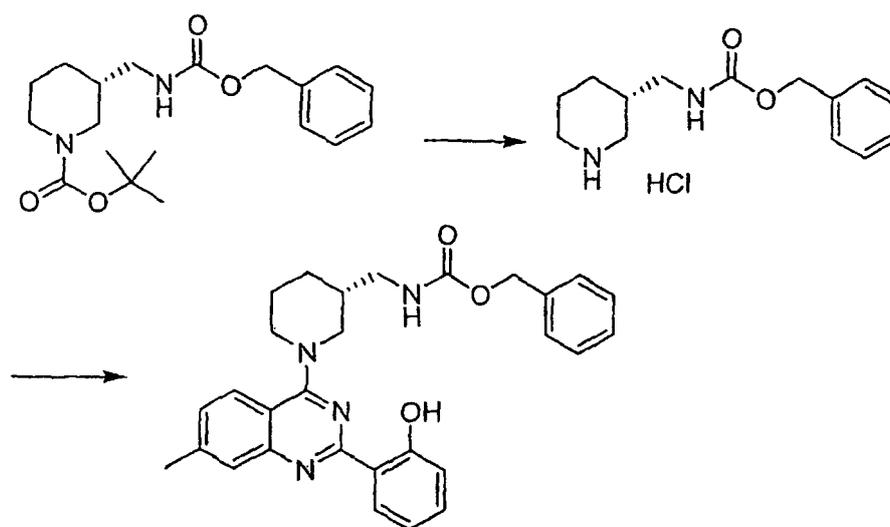
((R)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo

45

50

55

60



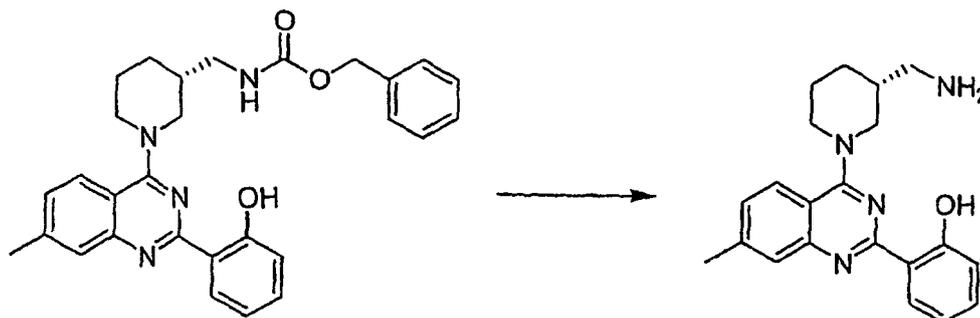
65

Se trató ((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo (1,2 g, 3,54 mmol) con disolución de HCl 4,0 M en dioxano (4,3 ml, 17,2 mmol). Se observó la formación de un precipitado blanco. La reacción se completó tras tres horas. El disolvente y el HCl en exceso se eliminaron bajo presión reducida para obtener clorhidrato de ((S)-piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo como un sólido blanco. Este sólido se

ES 2 327 945 T3

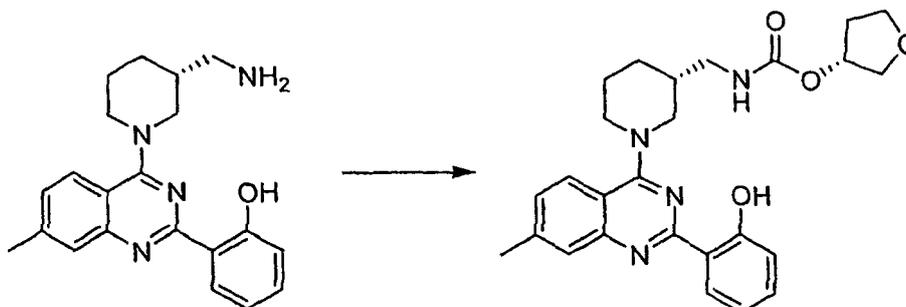
suspendió en DMF/CH₂Cl₂ (3 ml/3 ml), seguido por la adición de 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (958 mg, 3,54 mmol) y a continuación trietilamina (1,8 ml, 1,3 g, 12,85 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂ durante 16 horas. A continuación se repartió la reacción entre H₂O y CH₂Cl₂, se separó y se extrajo la fase acuosa dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-5% en CH₂Cl₂ dio ((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo como un aceite amarillo espeso (855 mg, 51%). CL/EM: *m/z* 483,5 (M+H)⁺ a los 2,81 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

2-(4-((*R*)-3-(Aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol



A una mezcla de ((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de bencilo (855 mg, 1,77 mmol) y EtOH (15 ml) en un matraz de base redonda se le añadió Pd/C (86 mg, Pd al 10% en peso sobre carbono) se selló y el matraz con un séptum. Se evacuó la atmósfera del matraz, se purgó con N₂ y se equipó con un balón cargado con H₂. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de H₂ a presión ambiental durante 3 horas. Tras la filtración a través de un tapón de Celite usando MeOH como el disolvente de elución, la mezcla de reacción se concentró hasta obtener 2-(4-((*R*)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (625 mg) como un sólido amarillo. CL/EM: *m/z* 349,3 (M+H)⁺ a los 1,82 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

((*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo



Procedimiento A

Se disolvió 2-(4-((*R*)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (60 mg, 0,17 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y se enfrió hasta 0°C, tras lo que se añadió clorformato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo (31 mg, 0,2 mmol) disuelto en DMF (100 μ l) gota a gota, seguido por la adición de trietilamina (35 mg, 48 μ l, 0,34 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se completó tras dos horas. La purificación usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio ((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 463,5 (M+H)⁺ a los 2,35 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Procedimiento B

A una disolución agitada de 2-(4-((*R*)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (150 mg, 0,43 mmol) bajo una atmósfera de N₂ a 0°C se le añadió trietilamina (87 mg, 0,86 mmol) seguido por la adición gota a gota de clorformato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo (65 mg, 0,43 mmol). La reacción se dejó calentar hasta tempera-

ES 2 327 945 T3

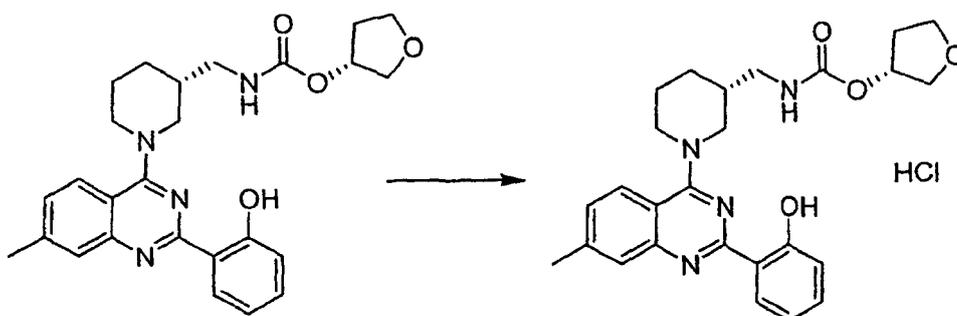
tura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se repartió entre H₂O y CH₂Cl₂, se separó y se extrajo la fase acuosa dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂:EtOAc 4:1 dio ((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo. CL/EM: *m/z* 463,5 (M+H)⁺ a los 2,34 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Clorhidrato de ((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo

10

15

20



A una disolución de ((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo (0,085 g, 0,18 mmol) en 9 ml de CH₂Cl₂ se le añadió gota a gota una disolución de HCl 2,0 M en éter (0,09 ml, 0,18 mmol). A continuación se añadió éter (20 ml), que dio lugar a la precipitación del clorhidrato de ((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo que se filtró y se secó (85 mg, 95%). CL/EM: *m/z* 463,5 (M+H)⁺ a los 2,33 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

30

Ejemplo 217

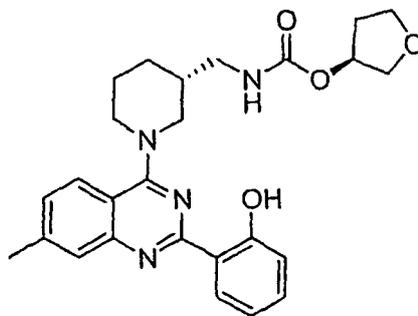
((*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo

35

40

45

50

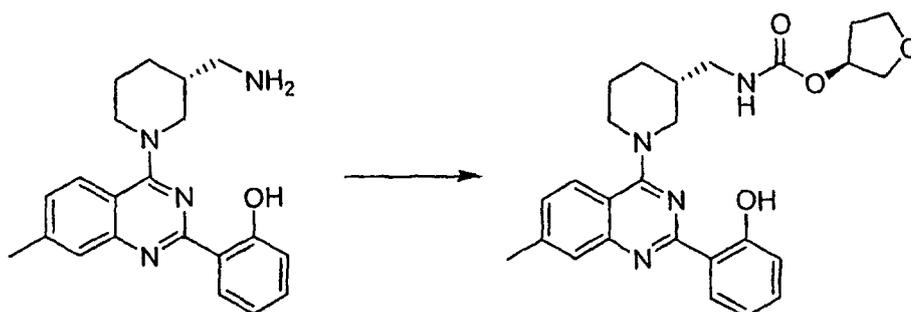


((*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo

55

60

65



ES 2 327 945 T3

Procedimiento A

Se disolvió 2-(4-((*R*)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (60 mg, 0,17 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y se enfrió hasta 0°C, tras lo que se añadió clorofornato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (31 mg, 0,2 mmol) disuelto en DMF (100 ml) gota a gota seguido por trietilamina (35 mg, 48 μ l, 0,34 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se completó tras 2 horas. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio ((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 463,5 (M+H)⁺ a los 2,35 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Procedimiento B

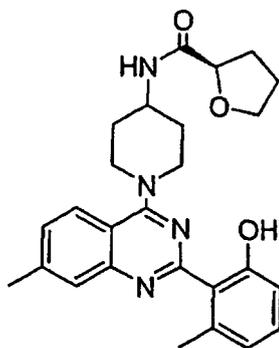
A una disolución agitada de 2-(4-((*R*)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (200 mg, 0,57 mmol) en DMF bajo una atmósfera de N₂ a 0°C se le añadió trietilamina (115 mg, 1,14 mmol) seguido por la adición gota a gota de clorofornato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (86 mg, 0,57 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se repartió entre H₂O y CH₂Cl₂, se separó y se extrajo la fase acuosa dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂:EtOAc 4:1 dio ((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo. CL/EM: *m/z* 463,5 (M+H)⁺ a los 2,34 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Clorhidrato de ((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo

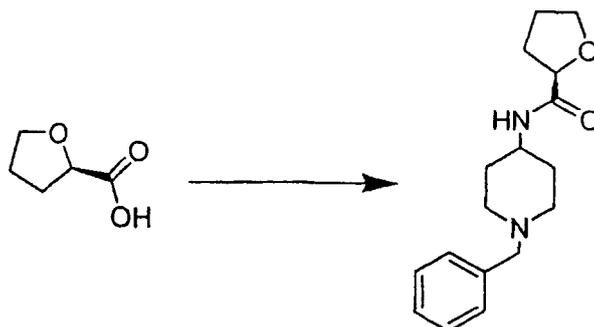
A una disolución de ((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo en 12 ml de CH₂Cl₂ se le añadió gota a gota una disolución de HCl 2,0 M en éter (0,13 ml, 0,25 mmol). A continuación se añadió a la disolución 20 ml de éter dando como resultado la precipitación de clorhidrato de ((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato ((*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo que se filtró y se secó (116 mg, 92%). CL/EM: *m/z* 463,5 (M+H)⁺ a los 2,33 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 218

(2R)-Tetrahidro-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)furan-2-carboxamida



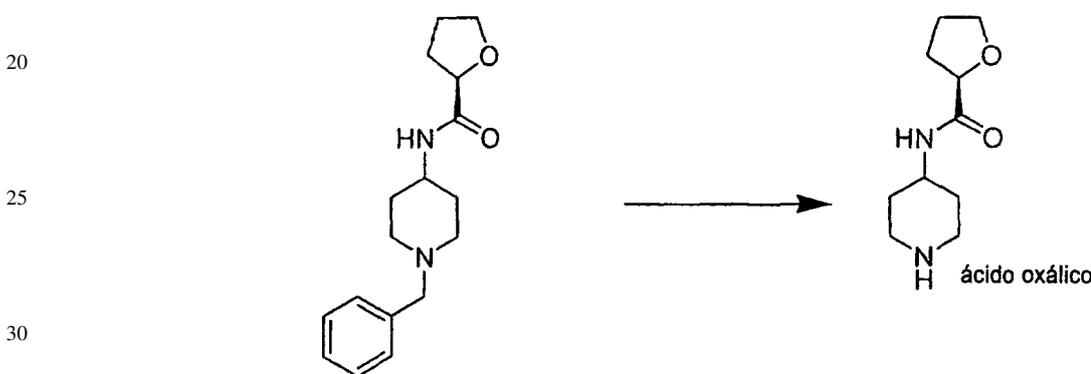
(1-Bencil-piperidin-4-il)-amida del ácido (R)-tetrahidrofuran-2-carboxílico



ES 2 327 945 T3

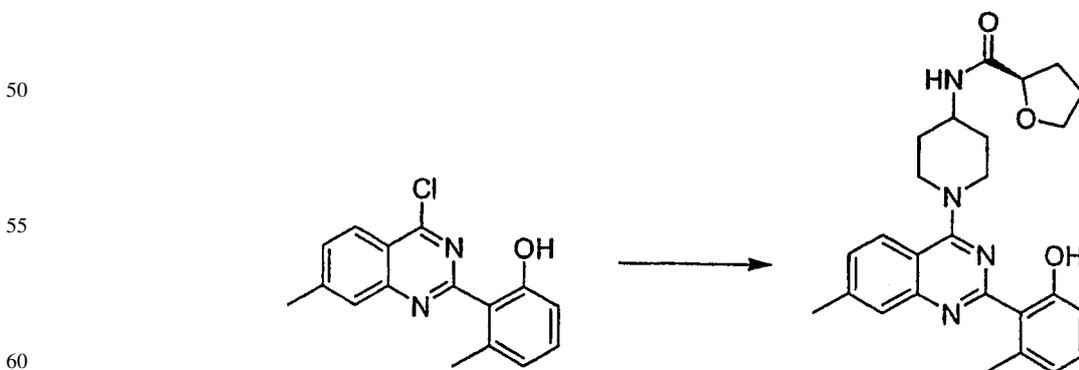
Una disolución de ácido (*R*)-tetrahidro-2-furoico (58,5 g, 504 mmol) y cloruro de oxalilo (86 ml, 1,0 mol) en 100 ml de CH₂Cl₂ se sometió a reflujo durante 2 horas en un matraz equipado con un tubo de protección de CaCl₂. Tras enfriar la disolución hasta temperatura ambiente se eliminaron los disolventes y el cloruro de oxalilo en exceso por medio de evaporación bajo presión reducida. Se disolvió el cloruro ácido resultante en 200 ml de CH₂Cl₂ y se añadió gota a gota a una disolución de diclorhidrato de 1-bencil-4-amino piperidina (142 g, 539 mmol) y trietilamina (240 ml, 1,7 mol) en 300 ml de CH₂Cl₂ enfriada en un baño de hielo. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y posteriormente se lavó dos veces con porciones de 300 ml de NaHCO₃ ac. al 5% y 300 ml de disolución ac. saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo sólido se trituró con 500 ml de heptanos, se recogió mediante filtración y se lavó dos veces con porciones de 200 ml de heptanos. El sólido se secó al aire a 45°C para dar (1-bencil-piperidin-4-il)-amida del ácido (*R*)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (128 g, 88%) como un sólido blancuzco. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,35-7,20 (m, 5H), 6,58 (sa, 1H), 4,29 (dd, *J* = 5,9, 8,4 Hz, 1H), 3,92-3,77 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,19-1,95 (m, 3H), 1,94-1,78 (m, 4H), 1,58-1,40 (m, 2H) ppm.

15 *Piperidin-4-ilamida del ácido (R)-tetrahidro-furan-2-carboxílico como una sal oxalato*



35 Se disolvió (1-bencil-piperidin-4-il)-amida del ácido (*R*)-tetrahidro-furan-2-carboxílico (128 g, 444 mmol) en 300 ml etanol y 50 ml ácido acético. Se añadió paladio sobre carbón activado (5 g). Se aplicó una presión de hidrógeno de 5 bares y se continuó la hidrogenación hasta que no se consumió más hidrógeno (aproximadamente 5 días). Se filtró la suspensión a través de Celite y se evaporó el filtrado hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo y el ácido oxálico (50 g, 555 mmol) se suspendieron en 500 ml de 2-propanol y se calentó para disolver los sólidos. Tras enfriar, cristalizó la sal oxalato de piperidin-4-ilamida del ácido *R*-tetrahidro-furan-2-carboxílico y se recogió mediante filtración para dar piperidin-4-ilamida del ácido (*R*)-tetrahidro-furan-2-carboxílico como una sal oxalato (99,0 g, 77%) como un sólido blancuzco. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,84 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,90 (sa, 2H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,89-3,67 (m, 3H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,94-2,71 (m, 2H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,56-1,58 (m, 6H) ppm.

45 (*2R*)-Tetrahydro-*N*-(1-(2-(2-hidroxi-6-metilfenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)furan-2-carboxamida



65 A una disolución de 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)-3-metilfenol (60 mg, 2,1 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió trietilamina (1,17 ml, 8,4 mmol) y (*R*)-tetrahidro-*N*-(piperidin-4-il)furan-2-carboxamida como una sal oxalato (80 mg, 2,73 mmol). Esta mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de purificarla por medio de HPLC en fase inversa usando (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar (*2R*)-tetrahidro-*N*-(1-(2-(2-hidroxi-6-metilfenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)furan-2-carboxamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 447,5 (M+H)⁺ a los 2,19 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 219

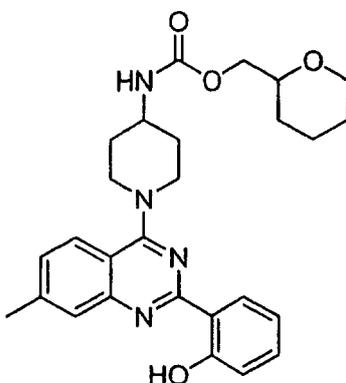
Tetrahidro-piran-2-ilmetiléster del ácido {1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperidin-4-il}-carbámico

5

10

15

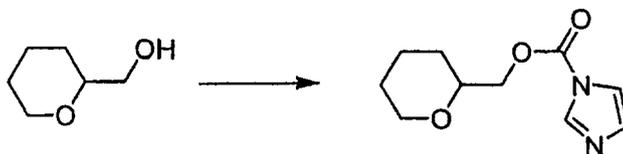
20



25

30

1H-imidazol-1-carboxilato de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo



35

Se agitó una mezcla de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol (369 mg, 3,18 mmol) y di(1H-imidazol-1-il)metanona (1,0 g, 6,36 mmol) en CH₃Cl 0,3 M (10 ml) a 50°C durante 3 horas. Tras dejar enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, se evaporó el disolvente bajo presión reducida dando 1H-imidazol-1-carboxilato de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo (412 mg) que se usó sin otra purificación. CL/EM: *m/z* 211,1(M+H)⁺ a los 0,94 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

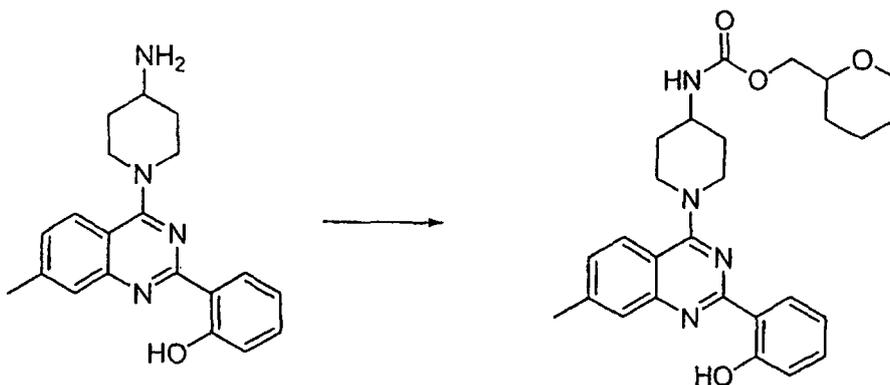
Tetrahidro-piran-2-ilmetiléster del ácido {1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperidin-4-il}-carbámico

40

45

50

55



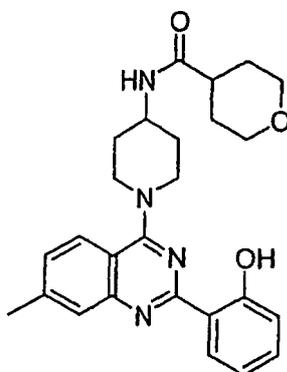
60

65

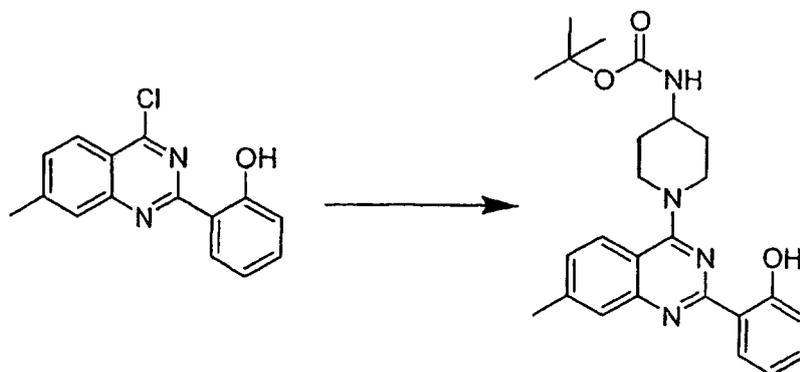
A 2-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-7-metil-quinazolin-2-il]-fenol (100 mg, 0,3 mmol) en 1 ml de CH₂Cl₂ se le añadió de manera secuencial trietilamina (62,5 μ l, 0,45 mmol) y tetrahidro-piran-2-ilmetiléster del ácido imidazol-1-carboxílico (94 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y a 45°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua y CH₂Cl₂. Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄, se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar un aceite. El residuo se purificó por medio de HPLC en fase inversa usando CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%) como eluyente para dar el producto deseado tetrahidro-piran-2-ilmetiléster del ácido {1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperidin-4-il}-carbámico como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 477,4 (M+H)⁺ a los 2,84 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 220

Tetrahidro-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-2H-piran-4-carboxamida



*1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo*

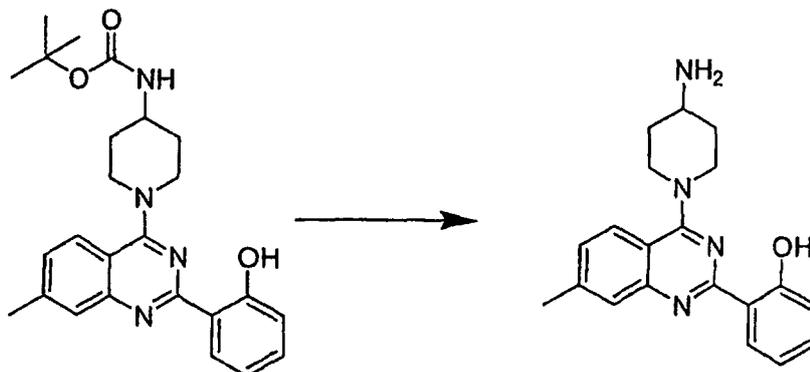


40

45

A una suspensión enfriada (0-5°C) de 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50,2 g, 186 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió lentamente una disolución de piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (39,0 g, 195 mmol) y trietilamina (56 ml, 390 mmol) en diclorometano (200 ml). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (400 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: diclorometano/heptanos 4:6-1:0). Se obtuvieron dos fracciones: 38,7 g de 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo como un sólido amarillo y una fracción menos pura (26,1 g) que se purificó por medio de recristalización desde metanol para dar 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo. Se combinaron ambas fracciones (17,0 g, 69%).

50 *2-(4-(4-Aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol*



ES 2 327 945 T3

Se disolvió 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (55,7 g, 128 mmol) en diclorometano (200 ml) y se añadió lentamente ácido trifluoroacético (215 ml) (cuidado: ¡inmediata evolución de gas!). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y se evaporó hasta sequedad. Se añadieron al residuo cantidades iguales de agua y diclorometano (300 ml). La emulsión obtenida se alcalinizó hasta pH 9 con NaOH ac. al 33%. La emulsión se aclaró por medio de la adición de metanol y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol bruto. El material bruto se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, metanol en diclorometano al 2%) para dar 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (44 g, 97%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,52 (dd, *J* = 2,1, 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (dt, *J* = 1,5, 7,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 1,5, 9,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 1,2, 6,9 Hz, 1H), 6,92 (dt, *J* = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 2H), 3,34 (dt, *J* = 2,4, 12,2 Hz, 2H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,44-1,25 (m, 2H) ppm.

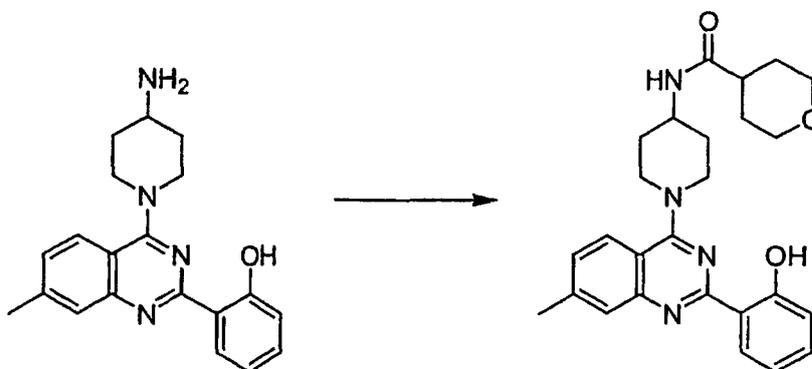
15

Tetrahidro-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-2*H*-piran-4-carboxamida

20

25

30



35

40

A una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (30 mg, 0,09 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió ácido tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico (17,5 mg, 0,13 mmol), a continuación se añadió trietilamina (25 μl, 0,18 mmol) y HATU (44 mg, 0,117 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar tetrahidro-*N*-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-2*H*-piran-4-carboxamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 447,5 (M+H)⁺ a los 2,19 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 221

45

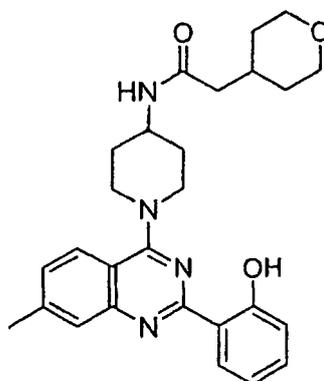
2-(*Tetrahidro-2H*-piran-4-il)-*N*-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)acetamida

50

55

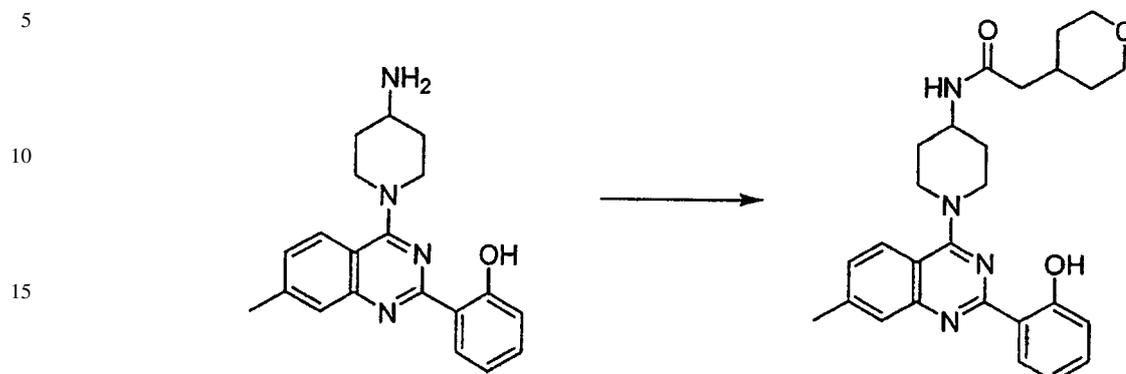
60

65



ES 2 327 945 T3

2-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)acetamida



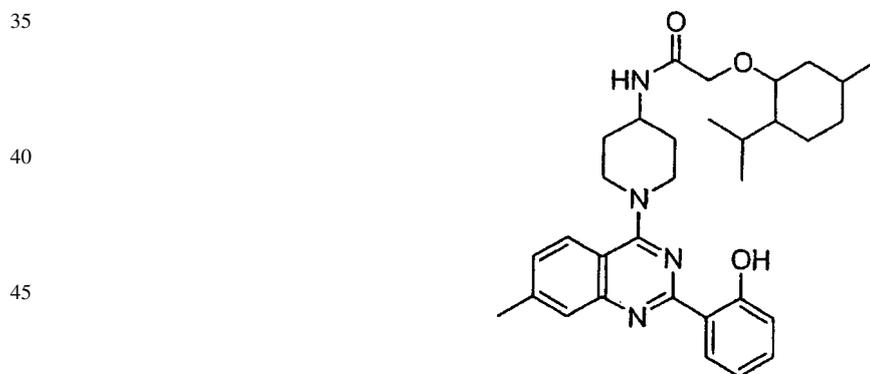
25

A una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (30 mg, 0,09 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió ácido 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (13 mg, 0,09 mmol) seguido por la adición de trietilamina (25 μ l, 0,18 mmol) y HATU (44 mg, 0,117 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) para dar 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)acetamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 461,5 (M+H)⁺ a los 2,22 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

30

Ejemplo 222

2-(2-Isopropil-5-metilciclohexiloxi)-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)acetamida



55

2-(2-Isopropil-5-metilciclohexiloxi)-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)acetamida

A una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (30 mg, 0,09 mmol) en DMF (1 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (25 μ l, 0,18 mmol) seguido por la adición de cloruro de 2-(2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)acetilo (21 mg, 0,09 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) para dar 2-(2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)acetamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 531,3(M+H)⁺ a los 3,08 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

60

65

Ejemplo 223

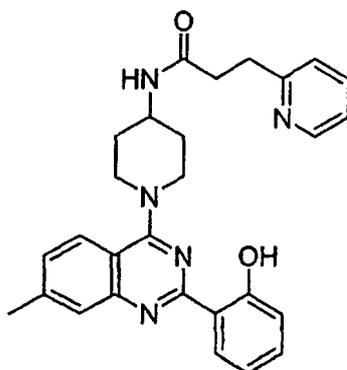
N-(1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-2-il)propanamida

5

10

15

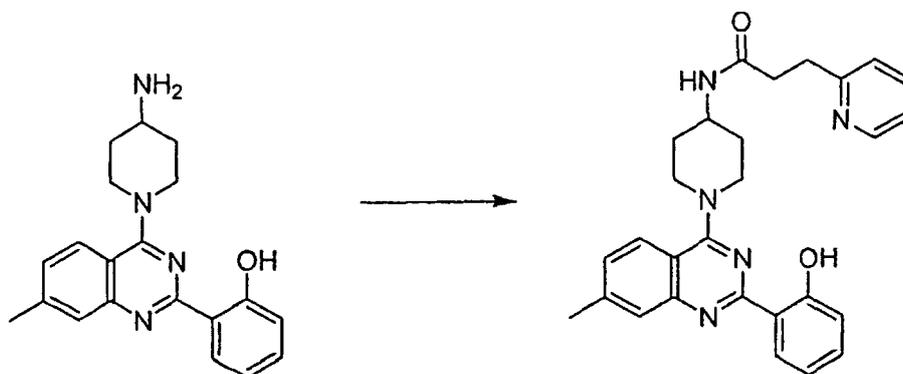
20



25

30

35



40

45

A una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (30 mg, 0,09 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió ácido 3-(piridin-2-il)propanoico (20 mg, 0,13 mmol) seguido por la adición de trietilamina (25 μ l, 0,18 mmol) y HATU (44 mg, 0,117 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) para dar *N*-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-3-(piridin-2-il)propanamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 468,3 (M+H)⁺ a los 1,86 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 224

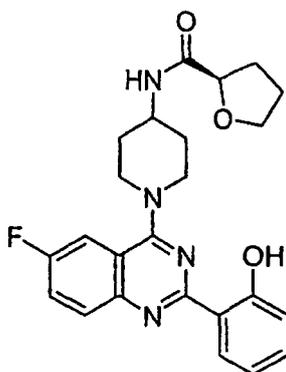
(2R)-*N*-(1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)-tetrahidrofuran-2-carboxamida

50

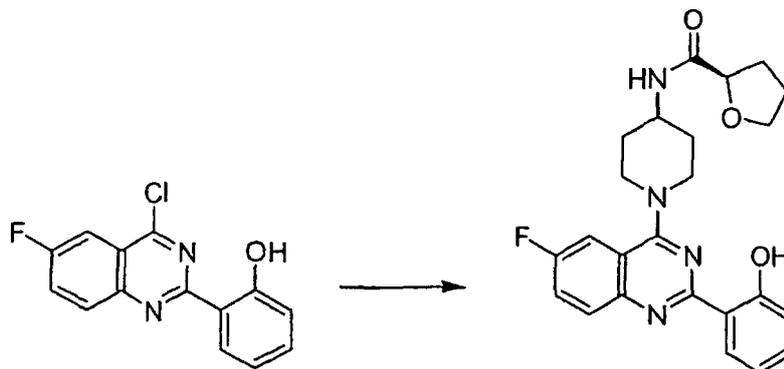
55

60

65



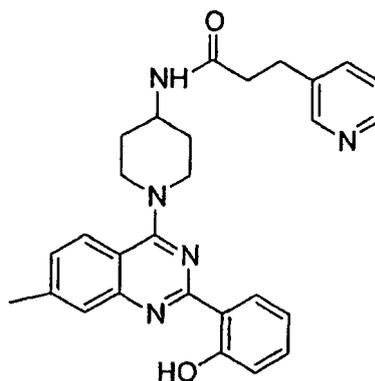
(2R)-N-(1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)-tetrahidrofuran-2-carboxamida



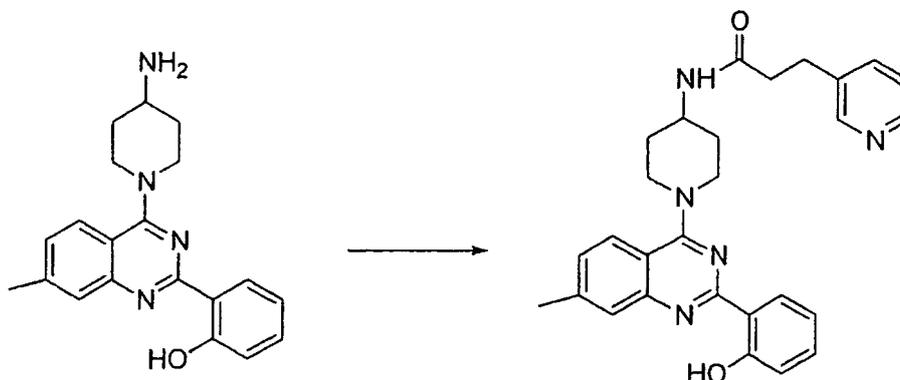
A una disolución de 2-(4-cloro-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (25 mg, 0,09 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadió oxalato de (R)-tetrahidro-N-(piperidin-4-il)furan-2-carboxamida (33 mg, 0,117 mmol), seguido por la adición de trietilamina (50 μl , 0,36 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas antes de filtrarla y purificarla por medio de HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) para dar (2R)-N-(1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)-tetrahidrofuran-2-carboxamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 437,1(M+H)⁺ a los 2,54 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 225

N-{1-[2-(2-Hidroxifenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperidin-4-il}-3-piridin-3-il-propionamida



N-{1-[2-(2-Hidroxifenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperidin-4-il}-3-piridin-3-il-propionamida



A 2-[4-(4-Amino-piperidin-1-il)-7-metil-quinazolin-2-il]fenol (238 mg, 0,71 mmol) en 2,4 ml de CH_2Cl_2 se le añadió de manera secuencial ácido 3-piridin-3-il-propiónico (118,3 mg, 0,78 mmol), trietilamina (129 μl , 0,92 mmol) y BOP (346 mg, 0,78 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos y se diluyó con agua y CH_2Cl_2 . Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 , se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar un aceite. El residuo se purificó por medio de CL en fase inversa usando (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) como eluyente para dar el producto deseado como la sal TFA. CL/EM: m/z 468,6 (M+H)⁺ a los 2,19 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

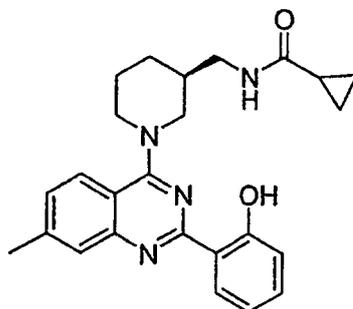
Ejemplo 226

N-(((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metil)ciclopropanocarboxamida

5

10

15

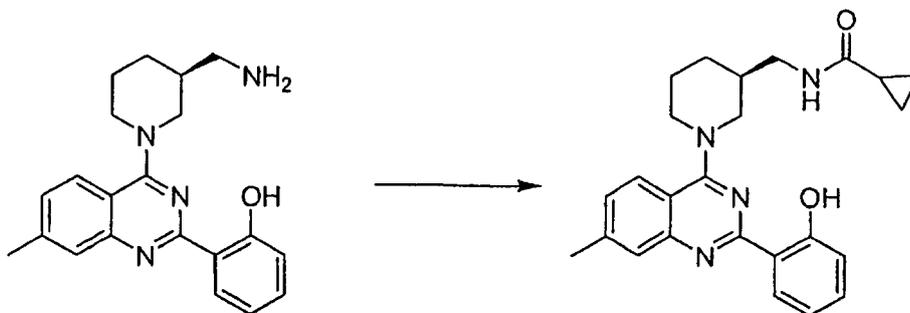


20 *N-(((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metil)ciclopropanocarboxamida*

25

30

35



Se disolvió 2-(4-((S)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (35 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 ml). Se añadió ácido ciclopropanocarboxílico (9,7 mg, 0,11 mmol), seguido por la adición de trietilamina (28 μ l, 0,2 mmol) y se enfrió la mezcla en un baño de agua helada. Se añadió en una porción HATU (42 mg, 0,11 mmol) y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente agitando durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar N-(((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metil)ciclopropanocarboxamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 417,5 (M+H)⁺ a los 2,30 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

45

Ejemplo 227

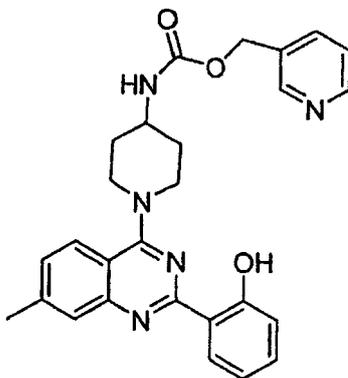
1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (piridin-3-il)metilo

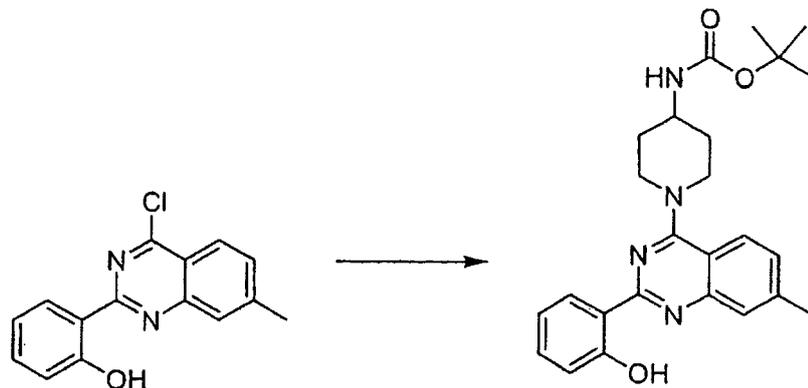
50

55

60

65

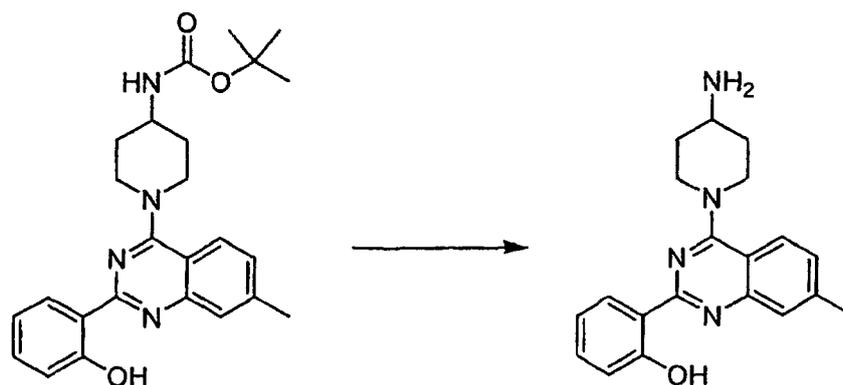


1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

20 A una suspensión de 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (2,0 g, 7,38 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) a 0°C bajo una atmósfera de N_2 se le añadió gota a gota una disolución de piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,92 g, 9,6 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y trietilamina (2,0 ml, 14,76 mmol). La reacción se agitó durante 6 horas, a continuación se la extinguió con agua (25 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con CH_2Cl_2 (10 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo como un sólido amarillo (3,24 g, 100%). CL/EM: m/z 435,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 2,79 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

25

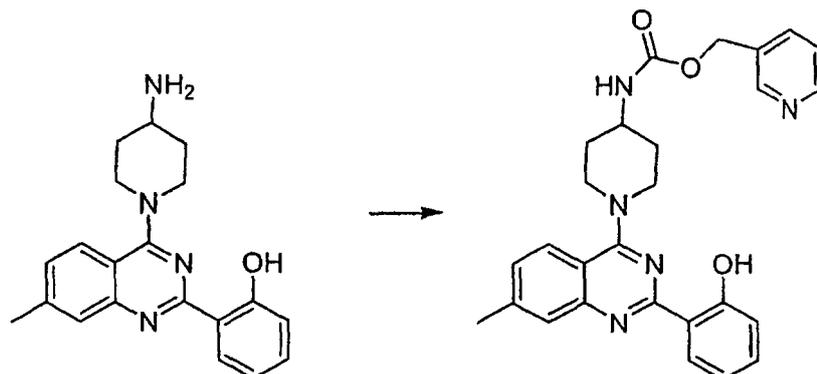
2-(4-(4-Aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol



45 Se disolvió 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (3,21 g, 7,39 mmol) en CH_2Cl_2 (55 ml). Se añadió TFA (50 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora. Tras evaporar los disolventes en vacío, se diluyó el material bruto con CH_2Cl_2 y se neutralizó con una disolución de NaOH 1 N. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa tres veces con CH_2Cl_2 (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol como un sólido amarillo (2,06 g, 83%). CL/EM: m/z 335,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 1,42 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

50

1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (piridin-3-il)metilo

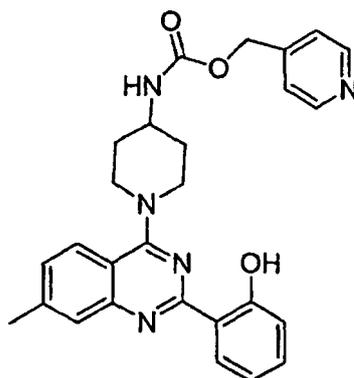


ES 2 327 945 T3

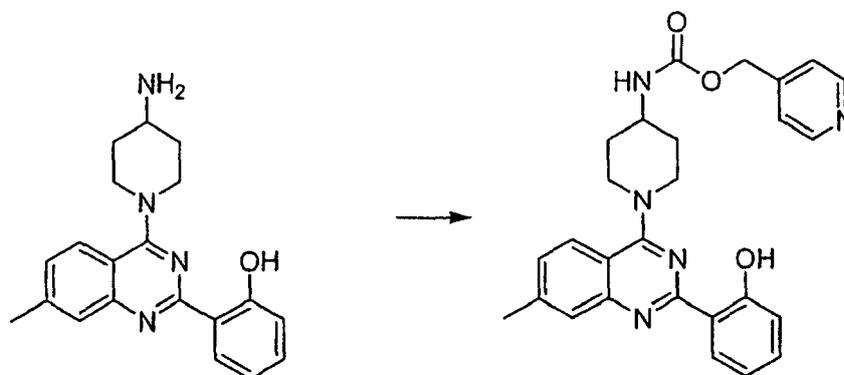
A una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,15 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió 1*H*-imidazol-1-carboxilato de (piridin-3-il)metilo (53 mg, 0,263 mmol) y trietilamina (30,4 mg, 42 μ l, 0,3 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (piridin-3-il)metilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 470,5 (M+H)⁺ a los 1,98 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 228

1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (piridin-4-il)metilo



1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (piridin-4-il)metilo



A una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,15 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió 1*H*-imidazol-1-carboxilato de (piridin-4-il)metilo (53 mg, 0,263 mmol) y trietilamina (30,4 mg, 42 μ l, 0,3 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (piridin-4-il)metilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 470,5 (M+H)⁺ a los 1,98 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

ES 2 327 945 T3

Ejemplo 229

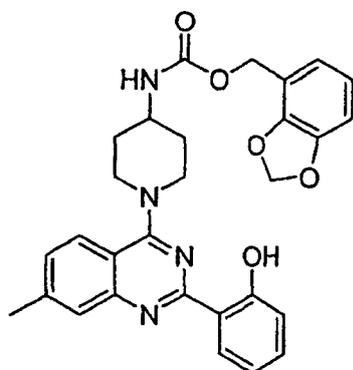
1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (benzo[d][1,3]dioxol-7-il)metilo

5

10

15

20



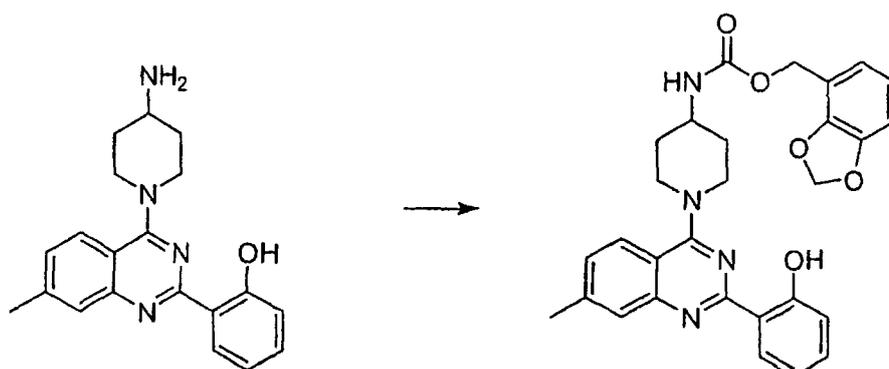
1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (benzo[d][1,3]dioxol-7-il)metilo

25

30

35

40



45

A una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,15 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió 1*H*-imidazol-1-carboxilato de (benzo[d][1,3]dioxol-4-il)metilo (65 mg, 0,263 mmol), seguido por la adición de trietilamina (30,4 mg, 42 μ l, 0,3 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (benzo[d][1,3]-dioxol-7-il)metilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 513,3 (M+H)⁺ a los 2,82 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

50

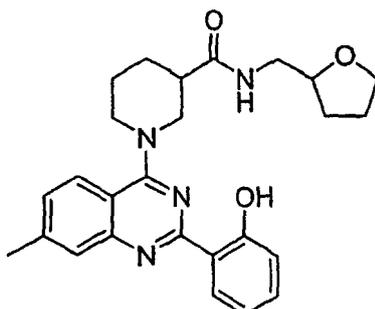
Ejemplo 230

N-((Tetrahidrofuran-2-il)metil)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-carboxamida

55

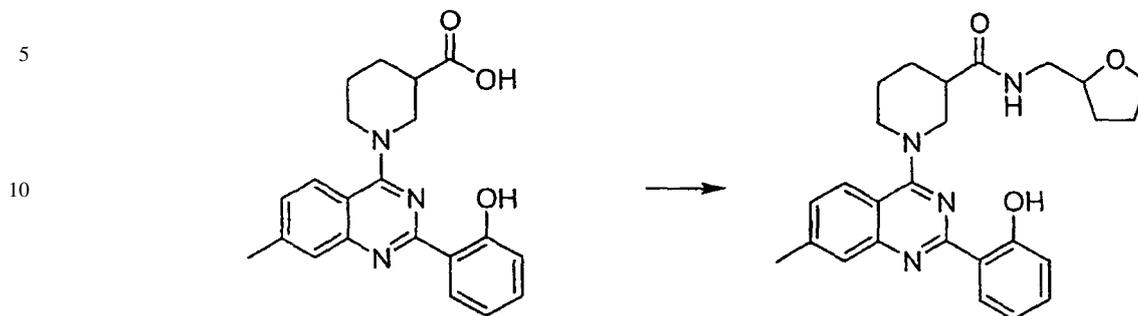
60

65



ES 2 327 945 T3

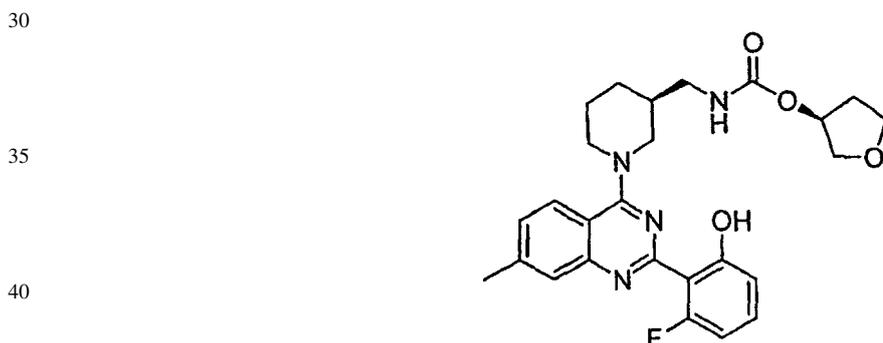
N-((Tetrahidrofurano-2-il)metil)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-carboxamida



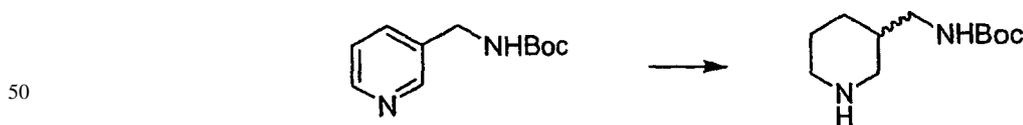
20 Se enfrió una disolución de ácido 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-carboxílico (45 mg, 0,12 mmol) en 500 μ l de DMF hasta 0°C, y se añadió (tetrahidrofurano-2-il)metanamina (13,2 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (25 mg, 35 μ l, 0,25 mmol). Tras diez minutos se añadió HATU (57 mg, 0,15 mmol) en una porción a la mezcla de reacción. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dando *N*-((tetrahidrofurano-2-il)metil)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-carboxamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 447,3 (M+H)⁺ a los 2,21 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

25 Ejemplo 231

((S)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofurano-3-ilo



45 *Piperidin-3-ilmetilcarbamato de *tert*-butilo*

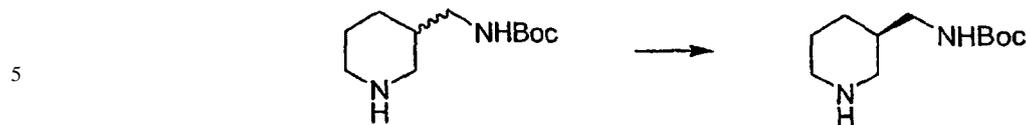


55 Se añadió una disolución fría de HCl en MeOH (preparada añadiendo cloruro de acetilo (13,5 ml, 14,9 g, 0,19 mol) a 1 l de MeOH) a una disolución fría de piridin-3-ilmetilcarbamato de *tert*-butilo (41,0 gramos, 0,20 mol) en MeOH (100 ml). Se transfirió la disolución a un aparato de hidrogenación de Parr a 12°C. Se añadió PtO₂ (3 g) y se aplicaron 12 bares de presión de H₂. Tras 16 horas la RMN de ¹H de una muestra concentrada indicó que la reacción se había completado. Se filtró el catalizador y se añadió NaOH ac. conc. (20 ml) para neutralizar el HCl. La disolución se concentró para eliminar la carga del MeOH y se extrajo con metiléter de *tert*-butilo (4 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución de NaCl acuosa saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto (40,16 g, 0,187 mol, 95%) como un aceite amarillo que cristalizó tras el reposo. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,62 (sa. s, 1H), 3,06-2,94 (m, 4H), 2,52 (dt, *J* = 12 Hz, 3H, 1H), 2,28 (dd, *J* = 12 Hz, 10Hz, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,70-1,51 (m, 3H), 1,49-1,34 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,06 (dq, *J* = 12 Hz, 4Hz, 1H).

65

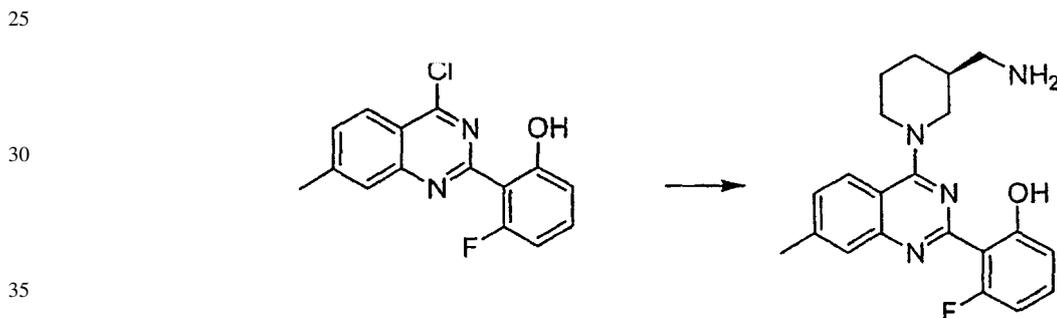
ES 2 327 945 T3

Piperidin-3-ilmetilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo



10 A una disolución de piperidin-3-ilmetilcarbamato de *tert*-butilo (162 g, 0,758 mol) en EtOH se le añadió ácido (+)-dianisoiltartárico (316 g, 0,756 mol). La suspensión se calentó hasta que se volvió transparente y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. La sal precipitada se recrystalizó tres veces desde EtOH. Se lavó la sal con EtOH (2 x 200 ml) y se secó al aire. Se eliminó el disolvente residual en vacío. La sal se resuspendió en metiléter de *tert*-butilo y NaOH. ac al 10%. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con metiléter de *tert*-butilo (3 x 200 ml). Se extrajo más producto tras la adición de NaOH ac. al 30% a la fase acuosa. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y disolución de NaCl acuosa saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar piperidin-3-ilmetilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo como un sólido cristalino blanco (41,3 g, 0,192 mol, 25%). Para las determinaciones de ee, se resuspendieron las muestras de la sal en CH₂Cl₂ y NaOH ac. 1 N. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se añadió una gota de isocianato de 1-naftilo, y tras 15 minutos se añadió un agota de morfolina para extinguir el exceso de isocianato. Los volátiles se evaporaron tras otros 15 minutos. La muestra se disolvió en EtOH para la HPLC quiral (Chiralcel OD-H heptano/EtOH/Et₂NH 90/10/0,2; 0,5 ml/min.; Tr (*R*): 46 minutos, Tr (*S*): 57 minutos, Tr (*N*-(naftalen-1-il)morfolin-4-carboxamida): 64 min.

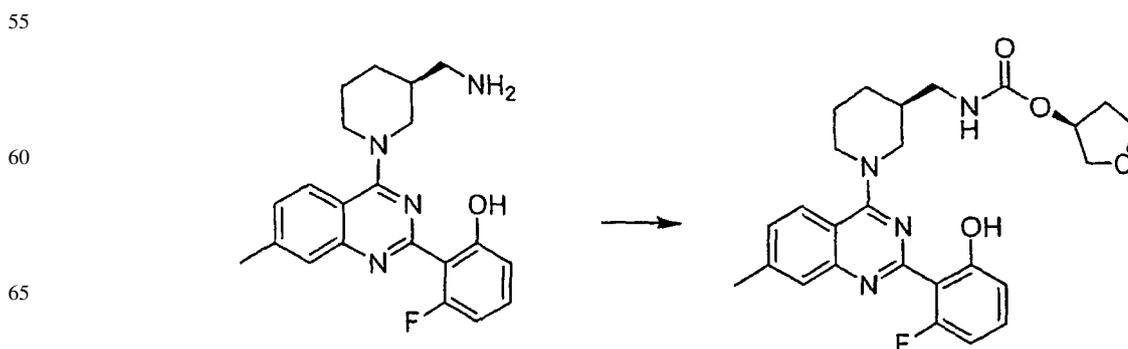
25 2-(4-((*S*)-3-(Aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol



40 Se disolvió 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (1,0 g, 3,46 mmol) en 15 ml de CH₂Cl₂ anhidro bajo una atmósfera de N₂ y se enfrió usando un baño de hielo, se añadió *tert*-butiléster del ácido piperidin-3-ilmetilcarbámico/ácido oxálico (1,16 g, 3,81 mmol) en porciones, seguido por trietilamina (1,05 g, 1,45 ml, 10,4 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se completó tras 1,5 horas. La mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ y H₂O y se separó, se extrajo la fase acuosa una vez más con CH₂Cl₂. Se combinaron los extractos orgánicos, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta obtener un sólido amarillo. Este sólido se suspendió en 40 ml de CH₂Cl₂ y se añadieron 20 ml de TFA. La reacción se completó tras 1 hora. El disolvente y el exceso de TFA se eliminaron en vacío, el residuo se redisolvió en CH₂Cl₂ y se ajustó el pH hasta 7 usando una disolución acuosa de NaOH 1 M. La reacción se repartió entre CH₂Cl₂ y H₂O y se separó, se extrajo la fase acuosa una vez más con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (900 mg, 71% del rendimiento total) como un sólido amarillo. CL/EM: *m/z* 367,3 (M+H)⁺ a los 1,35 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

50

55 ((*S*)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofurán-3-ilo



ES 2 327 945 T3

Se disolvió 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (40 mg, 0,11 mmol) en DMF anhidro (800 μ l) y se enfrió hasta 0°C, tras lo que se añadió gota a gota clorofornato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (16,3 mg, 0,12 mmol) disuelto en DMF (100 μ l) seguido por trietilamina (22 mg, 30,3 μ l, 0,218 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y, tras 2 horas, se completó la reacción. La mezcla se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar ((*S*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 481,1 (M+H)⁺ a los 2,17 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

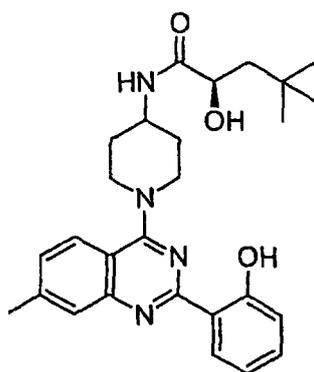
10 Ejemplo 232

(2*R*)-2-Hidroxi-*N*-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-4,4-dimetilpentanamida

15

20

25



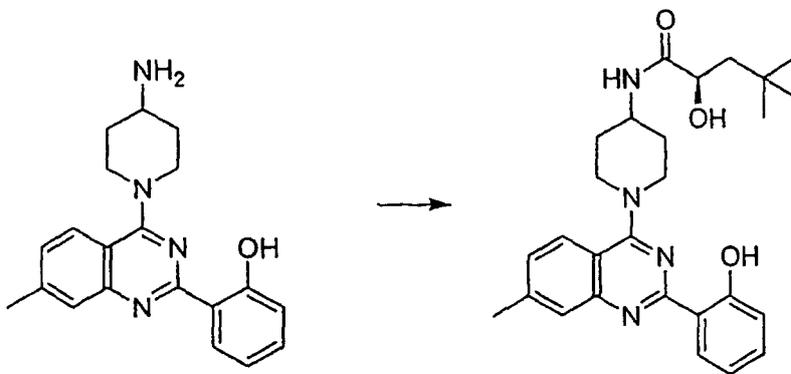
30

(2*R*)-2-Hidroxi-*N*-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-4,4-dimetilpentanamida

35

40

45



50

55

Se disolvió 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió ácido (2*R*)-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoico (26,3 mg, 0,18 mmol), seguido por la adición de trietilamina (42 μ l, 0,3 mmol). Tras diez minutos se añadió HATU (68 mg, 0,18 mmol) en una porción. La reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos, y a continuación se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se completó tras 40 minutos, a continuación se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar (2*R*)-2-hidroxi-*N*-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-4,4-dimetilpentanamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 463,3 (M+H)⁺ a los 2,58 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

60

65

Ejemplo 233

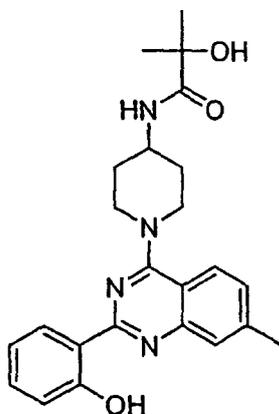
2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida

5

10

15

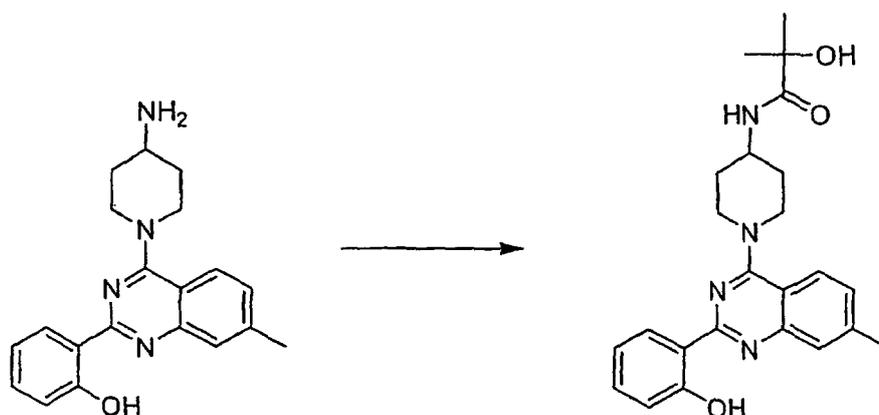
20

*2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida*

25

30

35



40

45

Al ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (28 mg, 0,27 mmol) se le añadió una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,07 g, 0,21 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido por la adición de trietilamina (0,058 ml, 0,42 mmol) y una disolución de HATU (0,103 g, 0,273 mmol) en DMF (0,5 ml). La reacción se agitó durante la noche, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar 2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 421,2(M+H)⁺ a los 2,17 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

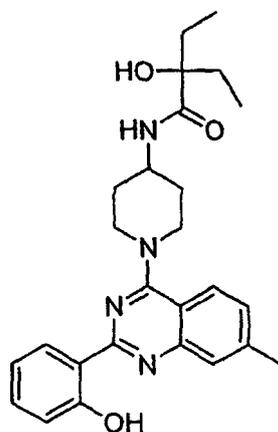
2-Etil-2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)butanamida

50

55

60

65



ES 2 327 945 T3

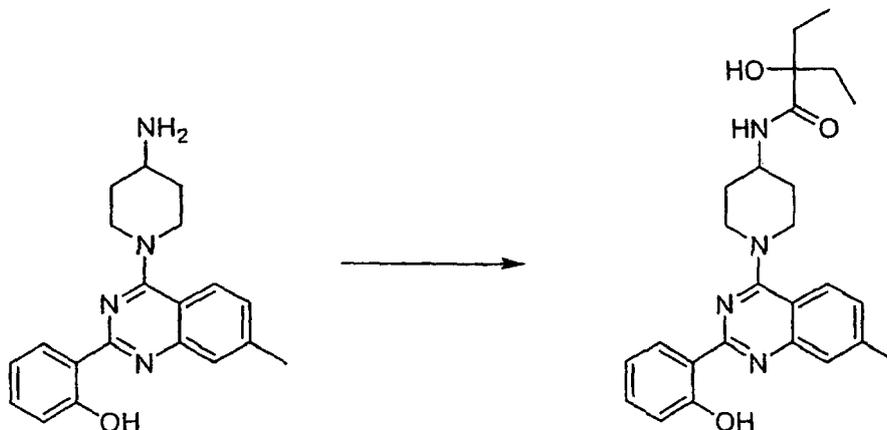
2-Etil-2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)butanamida

5

10

15

20



25

Al ácido 2-etil-2-hidroxibutanoico (36 mg, 0,27 mmol) se le añadió una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,07 g, 0,21 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido por la adición de trietilamina (0,058 ml, 0,42 mmol) y una disolución de HATU (0,103 g, 0,273 mmol) en DMF (0,5 ml). La reacción se agitó durante la noche, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar 2-etil-2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)butanamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 449,2(M+H)⁺ a los 2,42 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

30

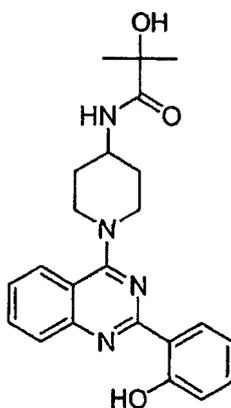
Ejemplo 235

2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida

35

40

45



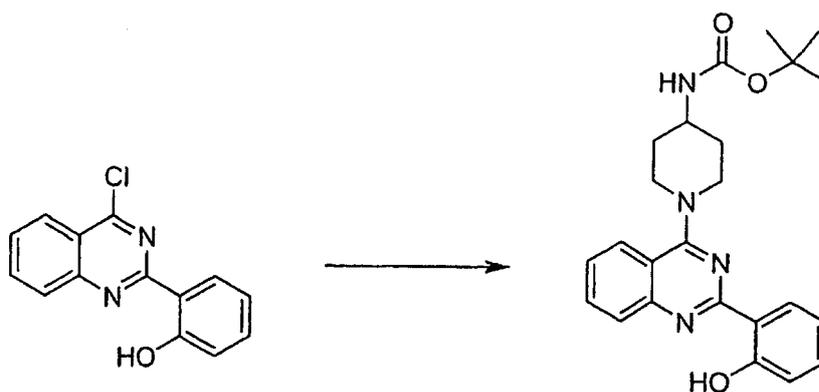
50

1-(2-(2-Hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo

55

60

65

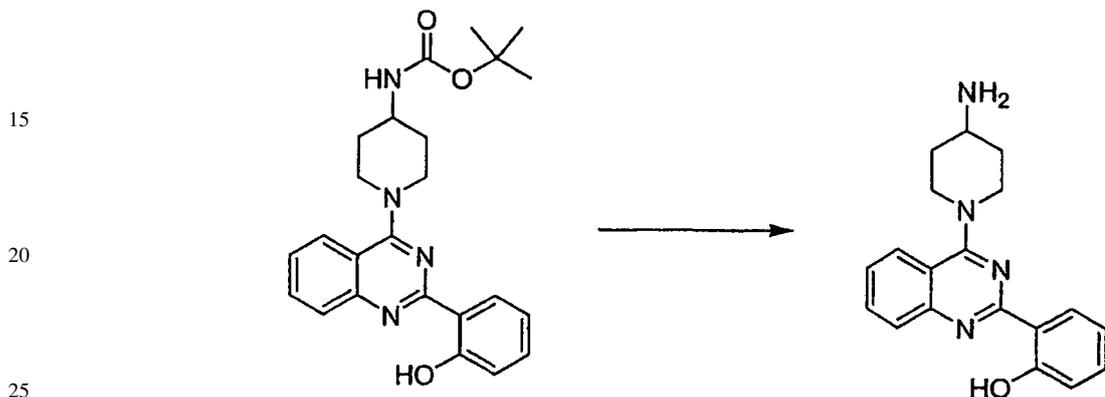


ES 2 327 945 T3

A una suspensión de 2-(4-cloroquinazolin-2-il)fenol (2,0 g, 7,79 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) a 0°C bajo una atmósfera de N₂, se le añadió gota a gota piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (2,08 g, 10,13 mmol) y trietilamina (2,20 ml, 15,8 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La reacción se agitó durante la noche, se extinguió con agua y se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (3,27 g, 100% - residuo de disolvente). CL/EM: *m/z* 421,3(M+H)⁺ a los 2,70 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

2-(4-(4-Aminopiperidin-1-il)quinazolin-2-il)fenol

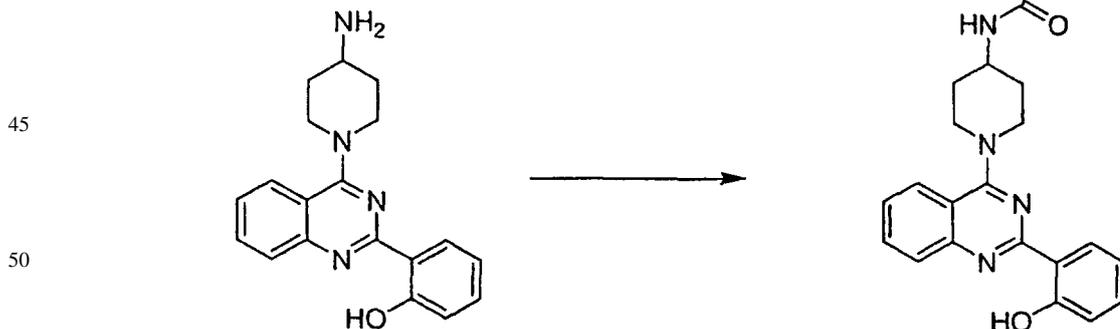
10



A una disolución de 1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (3,27 g, 8,09 mmol) en CH₂Cl₂ (75 ml) se le añadió TFA (50 ml). La reacción se completó tras 45 minutos. Tras evaporar los disolventes en vacío, se diluyó el material bruto con CH₂Cl₂ y se neutralizó añadiendo una disolución acuosa de NaOH 1 N. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2315 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)quinazolin-2-il)fenol como un sólido (2,09 g, 84%). CL/EM: *m/z* 321,3(M+H)⁺ a los 1,28 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida

40



55 Al ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (27 mg, 0,28 mmol) se le añadió una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (0,07 g, 0,22 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido por la adición de trietilamina (0,061 ml, 0,44 mmol) y una disolución de HATU (0,107 g, 0,284 mmol) en DMF (0,5 ml). La reacción se agitó durante la noche, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar 2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 407,5 (M+H)⁺ a los 2,04 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

65

ES 2 327 945 T3

Ejemplo 236

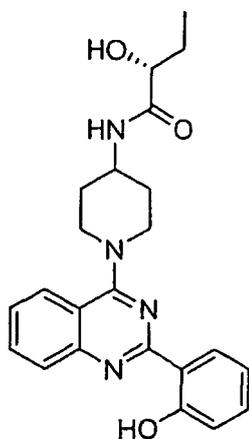
(2R)-2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)butanamida

5

10

15

20



(2R)-2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)butanamida

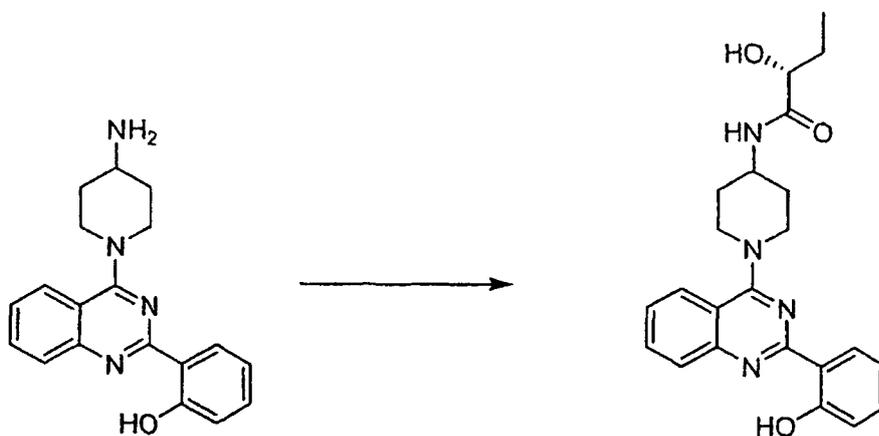
25

30

35

40

45



Al ácido (R)-2-hidroxi-butanoico (30 mg, 0,28 mmol) se le añadió una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (0,07 g, 0,22 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido por la adición de trietilamina (0,061 ml, 0,44 mmol) y una disolución de HATU (0,107 g, 0,284 mmol) disuelto en DMF (0,5 ml). La reacción se agitó durante la noche, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar (2R)-2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)butanamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 407,3(M+H)⁺ a los 2,08 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

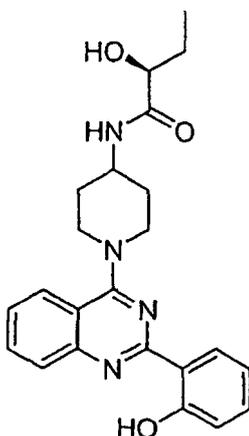
Ejemplo 237

(2S)-2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)butanamida

55

60

65



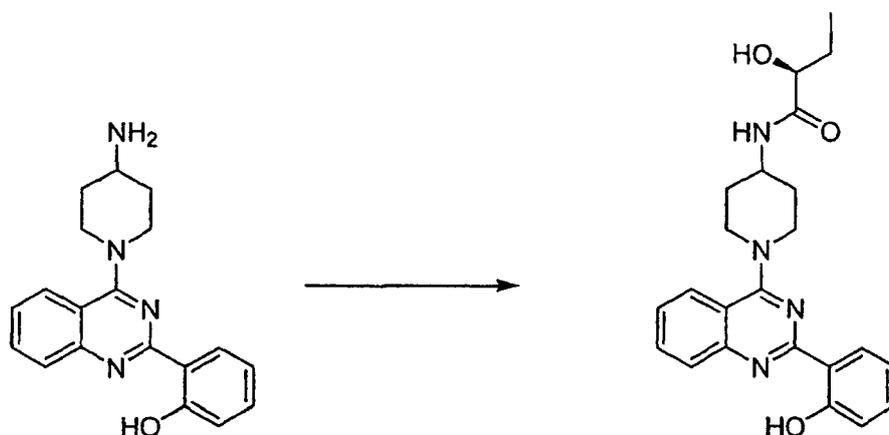
ES 2 327 945 T3

(2S)-2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)butanamida

5

10

15



20

25

Al ácido (S)-2-hidroxibutanoico (30 mg, 0,28 mmol) se le añadió una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (0,07 g, 0,22 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido por la adición de trietilamina (0,061 ml, 0,44 mmol) y una disolución de HATU (0,107 g, 0,284 mmol) en DMF (0,5 ml). La reacción se agitó durante la noche, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar (2S)-2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)butanamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 407,3 (M+H)⁺ a los 2,09 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 238

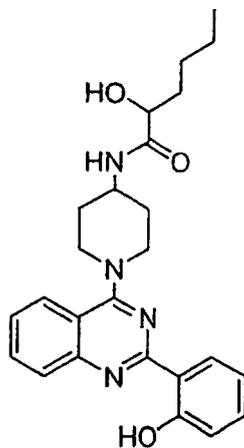
30

2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)hexanamida

35

40

45



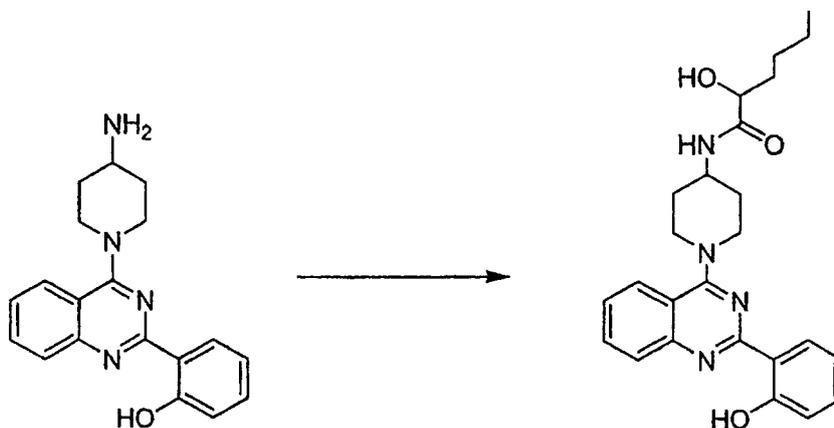
50

2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)hexanamida

55

60

65

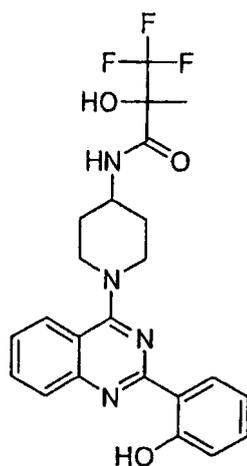


ES 2 327 945 T3

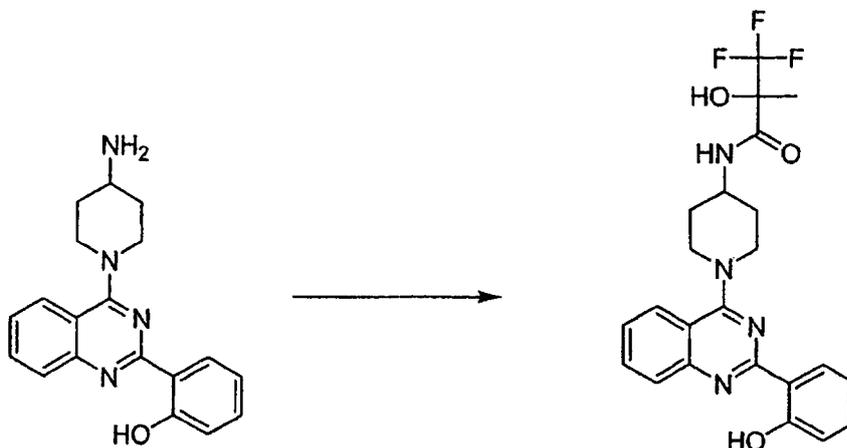
Al ácido 2-hidroxihexanoico (38 mg, 0,28 mmol) se le añadió una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (0,07 g, 0,22 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido por la adición de trietilamina (0,061 ml, 0,44 mmol) y una disolución de HATU (0,107 g, 0,284 mmol) en DMF (0,5 ml). La reacción se agitó durante la noche, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar 2-hidroxi-*N*-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)hexanamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 435,3 (M+H)⁺ a los 2,4 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 239

2-(Trifluorometil)-2-hidroxi-*N*-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)propanamida



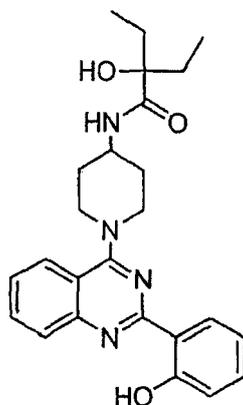
2-(Trifluorometil)-2-hidroxi-*N*-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)propanamida



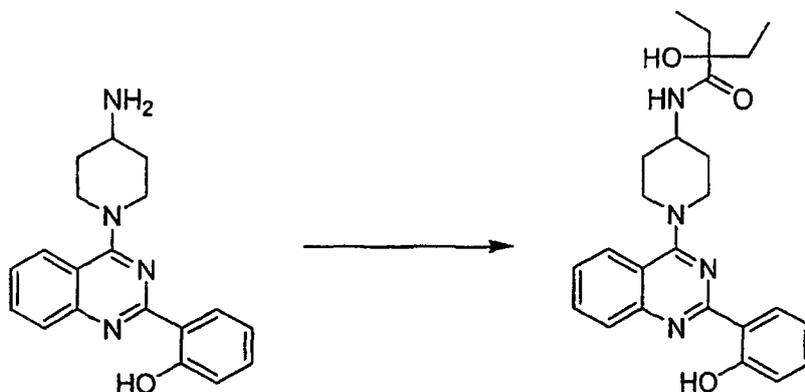
Al ácido 2-(trifluorometil)-2-hidroxipropanoico (45 mg, 0,28 mmol) se le añadió una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (0,07 g, 0,22 mmol) disuelta en DMF (0,5 ml), seguido por la adición de trietilamina (0,061 ml, 0,44 mmol) y una disolución de HATU (0,107 g, 0,284 mmol) en DMF (0,5 ml). La reacción se agitó durante la noche, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar 2-(trifluorometil)-2-hidroxi-*N*-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)propanamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 461,1(M+H)⁺ a los 2,4 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 240

2-Etil-2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)butanamida



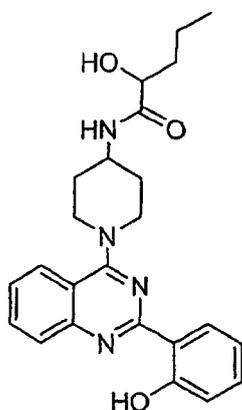
2-Etil-2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)butanamida



Al ácido 2-etil-2-hidroxibutanoico (38 mg, 0,28 mmol) se le añadió una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (0,07 g, 0,22 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido por la adición de trietilamina (0,061 ml, 0,44 mmol) y una disolución de HATU (0,107 g, 0,284 mmol) en DMF (0,5 ml). La reacción se agitó durante la noche, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar 2-etil-2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)butanamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 435,5 (M+H)⁺ a los 2,29 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 241

2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)pentanamida



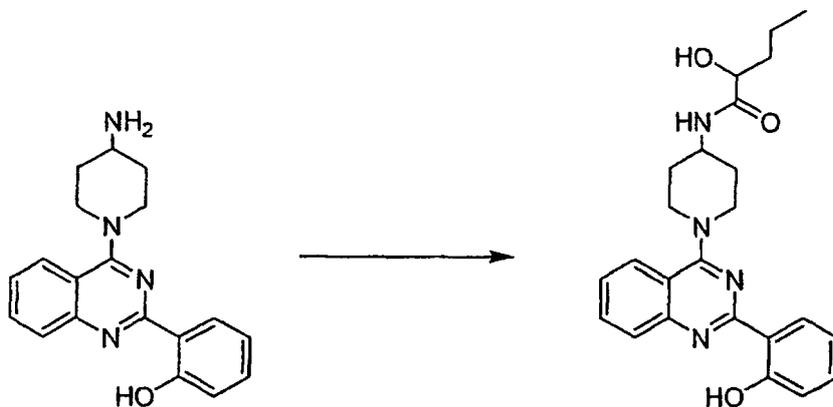
ES 2 327 945 T3

2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)pentanamida

5

10

15



20 Al ácido 2-hidroxipentanoico (34 mg, 0,28 mmol) se le añadió una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (0,07 g, 0,22 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido por la adición de trietilamina (0,061 ml, 0,44 mmol) y una disolución de HATU (0,107 g, 0,284 mmol) en DMF (0,5 ml). La reacción se agitó durante la noche, se filtró y se purificó usando HPLC de fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar 2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)pentanamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 421,1
25 (M+H)⁺ a los 2,24 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

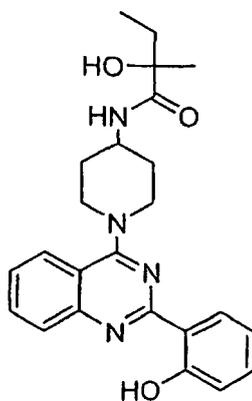
Ejemplo 242

30 2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)-2-metilbutanamida

35

40

45

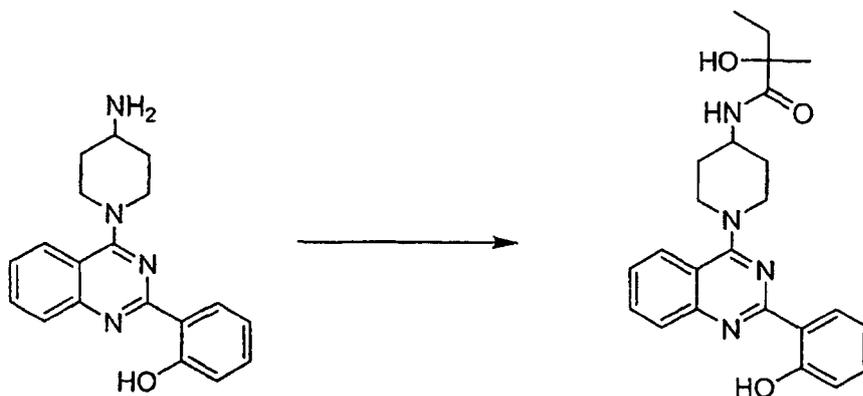


50 2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)-2-metilbutanamida

55

60

65

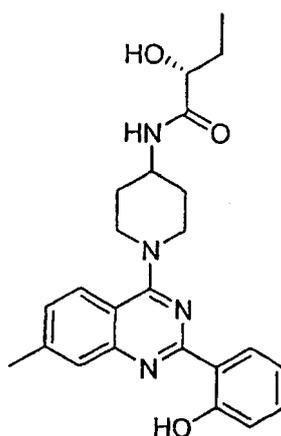


ES 2 327 945 T3

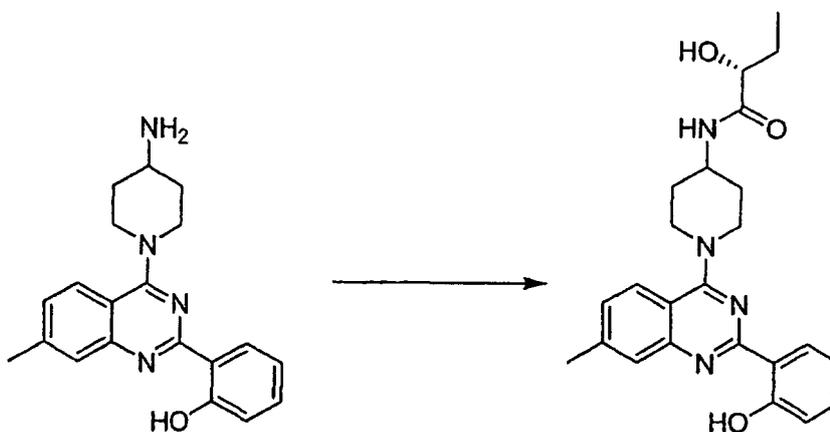
Al ácido 2-hidroxi-2-metilbutanoico (34 mg, 0,28 mmol) se le añadió una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)quinazolin-2-il)fenol (0,07 g, 0,22 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido por la adición de trietilamina (0,061 ml, 0,44 mmol) y una disolución de HATU (0,107 g, 0,284 mmol) en DMF (0,5 ml). La reacción se agitó durante la noche, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar 2-hidroxi-*N*-(1-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-il)-2-metilbutanamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 421,3(M+H)⁺ a los 2,18 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 243

(2*R*)-2-Hidroxi-*N*-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)butanamida



(2*R*)-2-Hidroxi-*N*-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)butanamida



Al ácido (*R*)-2-hidroxi-2-metilbutanoico (28 mg, 0,27 mmol) se le añadió una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,07 g, 0,21 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido por la adición de trietilamina (0,058 ml, 0,42 mmol) y una disolución de HATU (0,103 g, 0,273 mmol) en DMF (0,5 ml). La reacción se agitó durante la noche, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar (2*R*)-2-hidroxi-*N*-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)butanamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 421,3(M+H)⁺ a los 2,18 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

ES 2 327 945 T3

Ejemplo 244

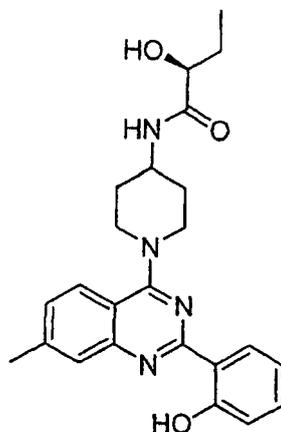
(2S)-2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)butanamida

5

10

15

20



25

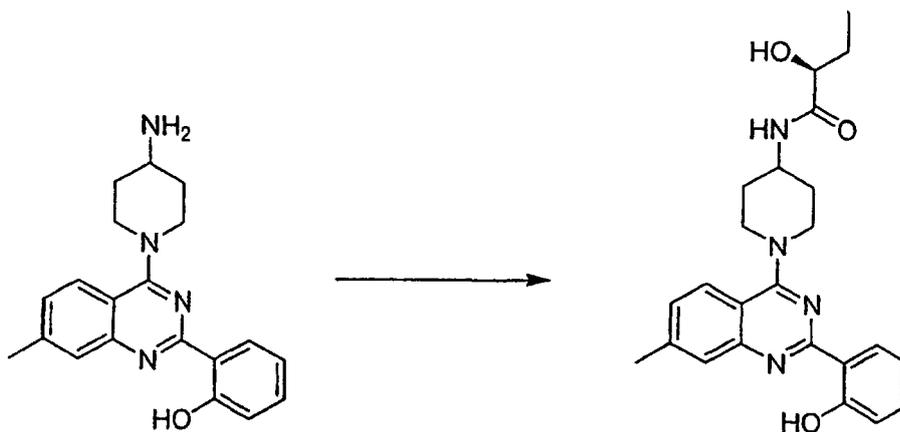
(2S)-2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)butanamida

30

35

40

45



50

Al ácido (S)-2-hidroxibutanoico (28 mg, 0,27 mmol) se le añadió una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,07 g, 0,21 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido por la adición de trietilamina (0,058 ml, 0,42 mmol) y una disolución de HATU (0,103 g, 0,273 mmol) en DMF (0,5 ml). La reacción se agitó durante la noche, a continuación se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar (2S)-2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)butanamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 421,3(M+H)⁺ a los 2,18 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

55

60

65

ES 2 327 945 T3

Ejemplo 245

2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)hexanamida

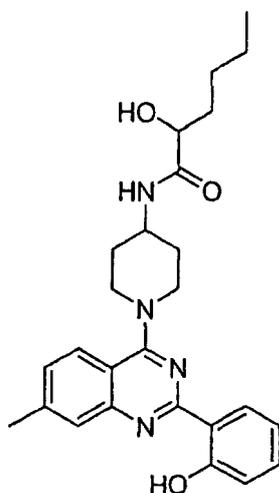
5

10

15

20

25



2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)hexanamida

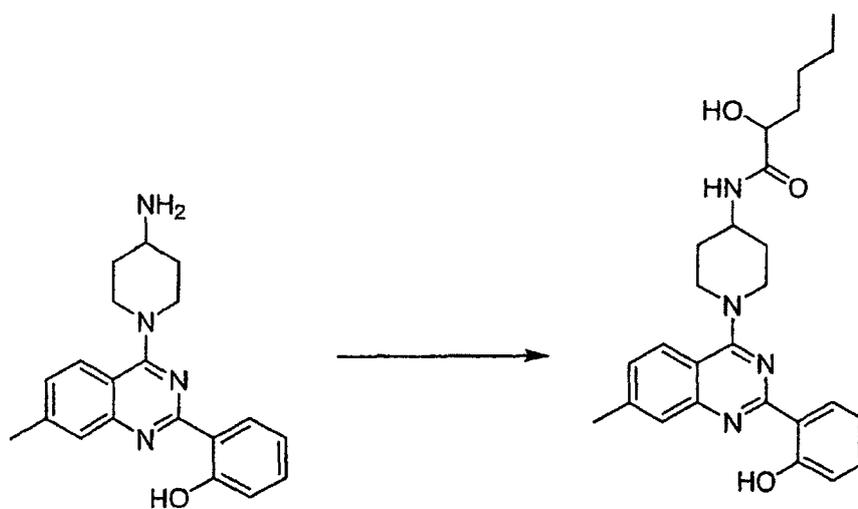
30

35

40

45

50



55

Al ácido 2-hidroxihexanoico (36 mg, 0,27 mmol) se le añadió una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,07 g, 0,21 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido por la adición de trietilamina (0,058 ml, 0,42 mmol) y una disolución de HATU (0,103 g, 0,273 mmol) en DMF (0,5 ml). La reacción se agitó durante la noche, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar 2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)hexanamida como la sal TFA, CL/EM *m/z* 449,3(M+H)⁺ a los 2,45 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

60

65

ES 2 327 945 T3

Ejemplo 246

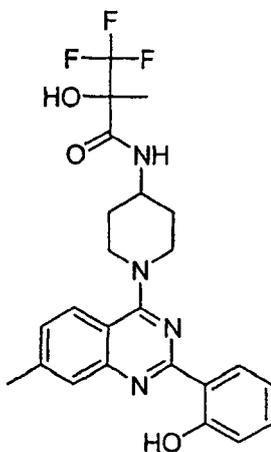
2-(Trifluorometil)-2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)propanamida

5

10

15

20



25

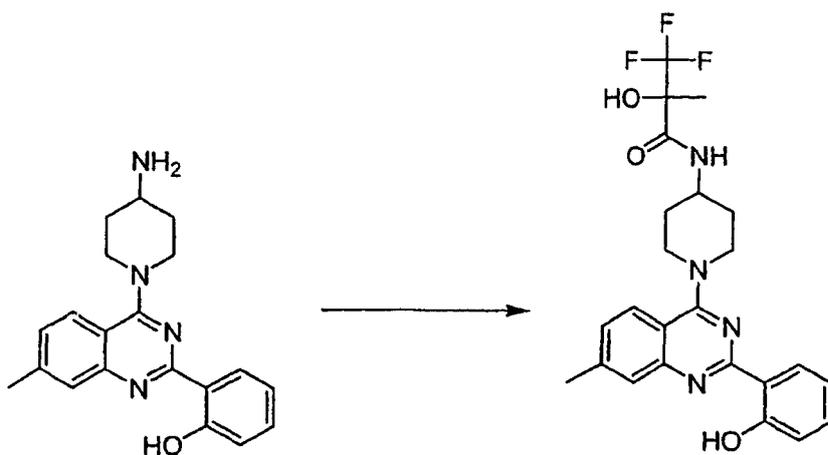
2-(Trifluorometil)-2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)propanamida

30

35

40

45



50

Al ácido 2-(trifluorometil)-2-hidroxiopropanoico (43 mg, 0,27 mmol) se le añadió una disolución de 2-(4-(4-amino-
piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,07 g, 0,21 mmol) en DMF(0,5 ml), seguido por la adición de trietilamina
(0,058 ml, 0,42 mmol) y una disolución de HATU (0,103 g, 0,273 mmol) en DMF (0,5 ml). La reacción se agitó du-
rante la noche, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA
al 0,05%)) para dar 2-(trifluorometil)-2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)propa-
namida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 475,1 (M+H)⁺ a los 2,46 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O
(TFA al 0,05%)).

55

60

65

Ejemplo 247

2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)pentanamida

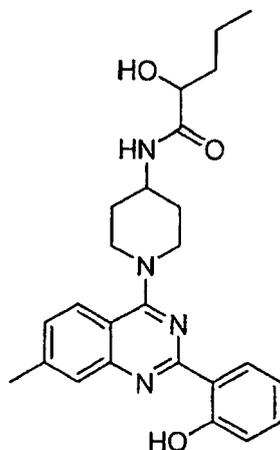
5

10

15

20

25

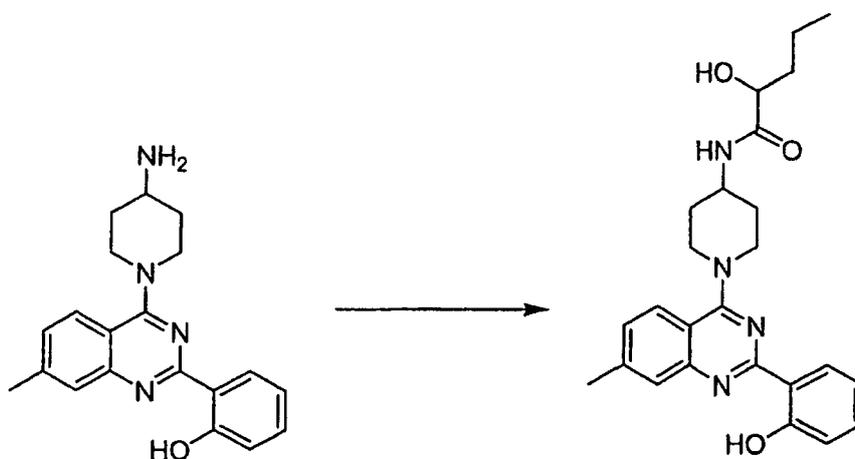
*2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)pentanamida*

30

35

40

45



50

Al ácido 2-hidroxipentanoico (32 mg, 0,27 mmol) se le añadió una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,07 g, 0,21 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido por la adición de trietilamina (0,058 ml, 0,42 mmol) y una disolución de HATU (0,103 g, 0,273 mmol) en DMF (0,5 ml). La reacción se agitó durante la noche, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar 2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)pentanamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 435,3(M+H)⁺ a los 2,31 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

55

60

65

ES 2 327 945 T3

Ejemplo 248

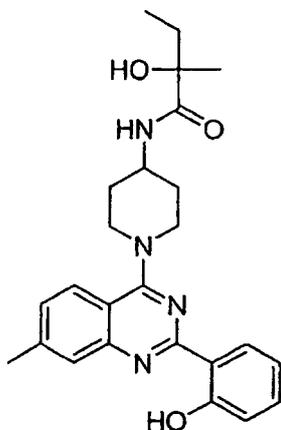
2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-2-metilbutanamida

5

10

15

20



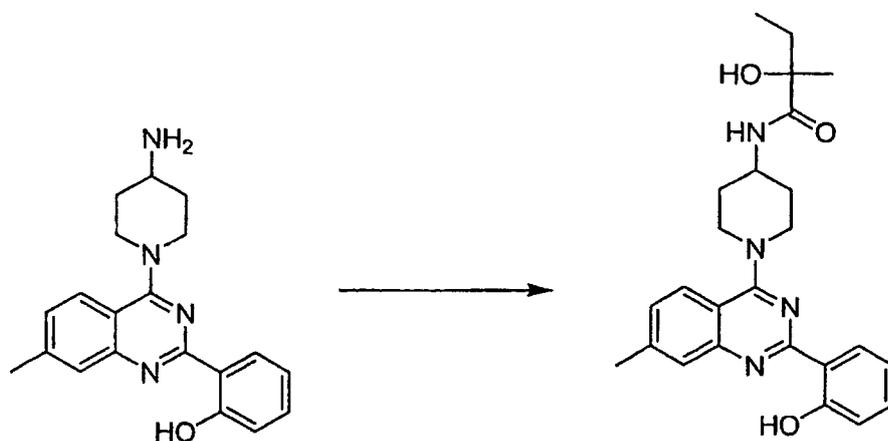
2-Hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-2-metilbutanamida

25

30

35

40



45

Al ácido 2-hidroxi-2-metilbutanoico (32 mg, 0,27 mmol) se le añadió una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,07 g, 0,21 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido por la adición de trietilamina (0,058 ml, 0,42 mmol) y una disolución de HATU (0,103 g, 0,273 mmol) en DMF (0,5 ml). La reacción se agitó durante la noche, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar 2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-2-metilbutanamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 435,3(M+H)⁺ a los 2,24 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 249

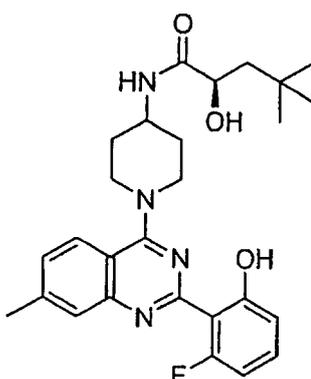
50

(2R)-N-(1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida

55

60

65



ES 2 327 945 T3

1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

5

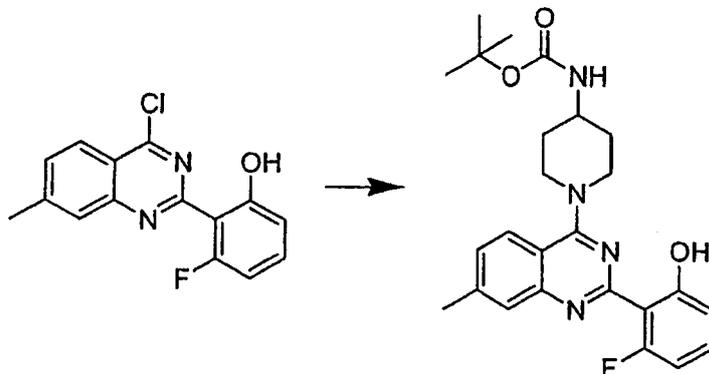
10

15

20

25

30



A una disolución de 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (700 mg, 2,42 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ a 0°C se le añadió trietilamina (0,67 ml, 4,8 mmol) seguido por la adición de piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (630 mg, 3,14 mmol) bajo una atmósfera de N₂. La reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación se extinguió la mezcla de reacción con agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y las se secaron fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,05 g, 96%) CL/EM: *m/z* 453,3 (M+H)⁺ a los 2,60 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

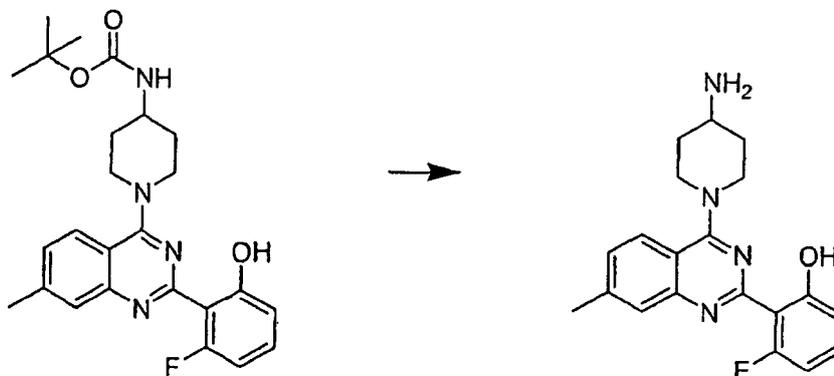
2-(4-(4-Aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol

35

40

45

50



A una disolución de 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,05 g, 2,3 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ se le añadió lentamente TFA (5 ml). La reacción se agitó durante una hora antes de evaporarla hasta sequedad. Al residuo se le añadió CH₂Cl₂ y se neutralizó la reacción usando una disolución acuosa de NaOH 1 M. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (0,75 g, 92%). CL/EM: *m/z* 353,3(M+H)⁺ a los 1,35 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

60

65

ES 2 327 945 T3

(2R)-N-(1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida

5

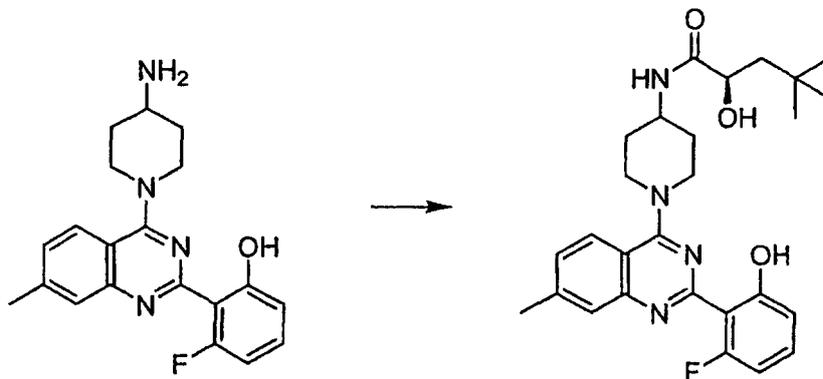
10

15

20

25

30



A una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (50 mg, 0,14 mmol) en 1 ml de DMF a 0°C se le añadió ácido (R)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentanoico (25 mg, 0,17 mmol), seguido por la adición de trietilamina (29 g, 0,28 mmol). A continuación se añadió HATU (65 mg, 0,17 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante otros 10 minutos, a continuación se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se completó tras 40 minutos, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar (2R)-N-(1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 481,3 (M+H)⁺ a los 2,42 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

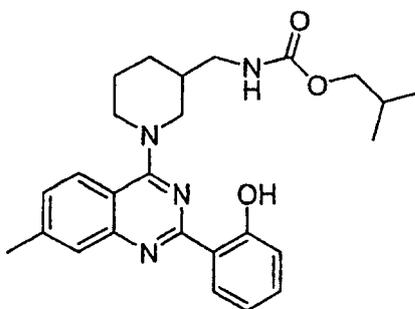
Ejemplo 250

(1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo

35

40

45



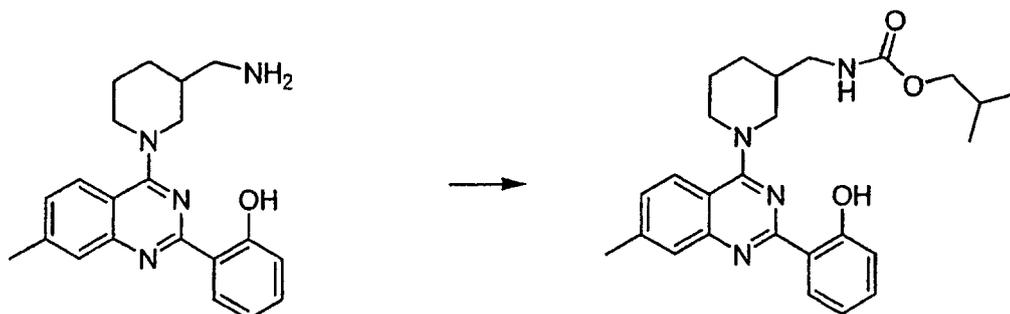
50

(1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo

55

60

65

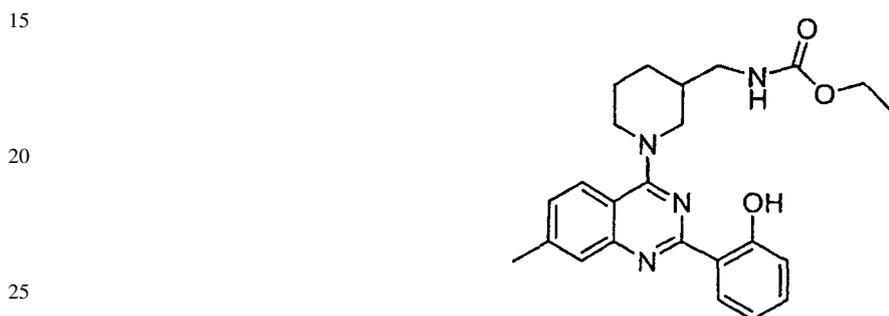


ES 2 327 945 T3

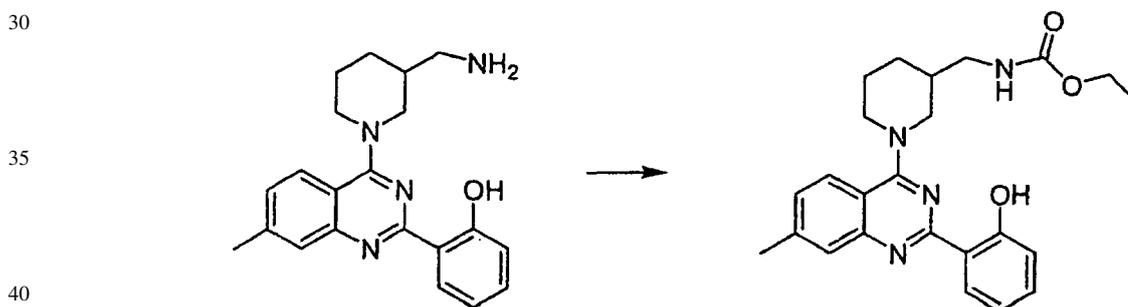
Se disolvió 2-(4-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (60 mg, 0,17 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y se enfrió hasta 0°C, tras lo que se añadió gota a gota cloroformato de isobutilo (27 μ l, 0,2 mmol) disuelto en DMF (100 ml) seguido por trietilamina (35 mg, 48 μ l, 0,34 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se completó tras 2 horas. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio ((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 449,5 (M+H)⁺ a los 2,77 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

10 Ejemplo 251

(1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de etilo



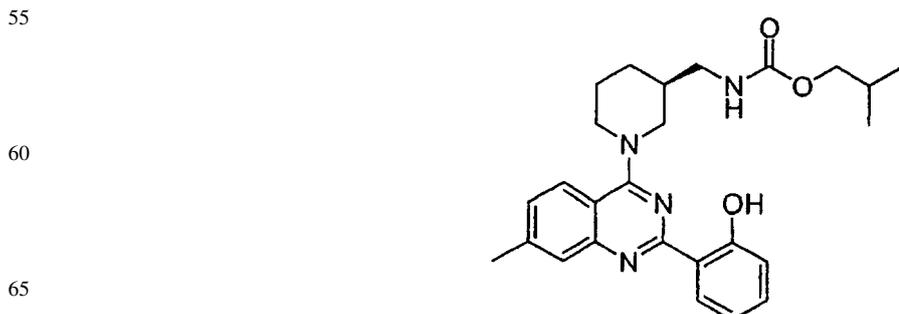
(1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de etilo



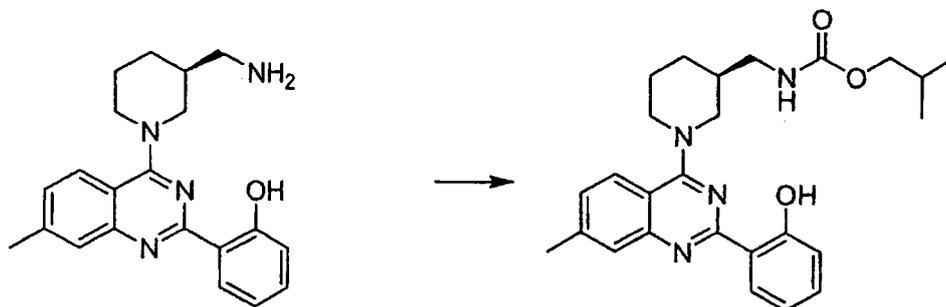
Se disolvió 2-(4-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (60 mg, 0,17 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y se enfrió hasta 0°C, tras lo que se añadió gota a gota cloroformato de etilo (20 μ l, 0,2 mmol) disuelto en DMF (100 μ l) seguido por la adición de trietilamina (35 mg, 48 μ l, 0,34 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se completó tras 2 horas. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de etilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 421,0 (M+H)⁺ a los 2,48 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

50 Ejemplo 252

((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo



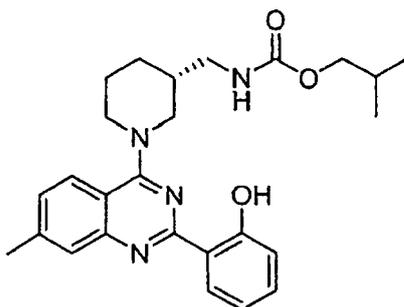
((*S*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo



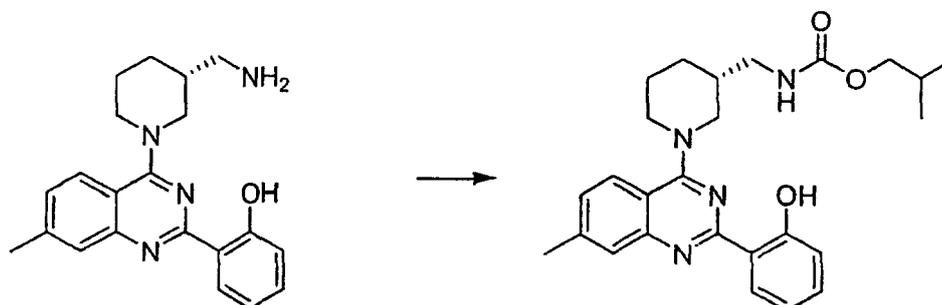
20 Se disolvió 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (60 mg, 0,17 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y se enfrió hasta 0°C, tras lo que se añadió gota a gota cloroformato de isobutilo (27 μ l, 0,2 mmol) disuelto en DMF (100 μ l) seguido por la adición de trietilamina (35 mg, 48 μ l, 0,34 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se completó tras 2 horas. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 449,3 (M+H)⁺ a los 2,80 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

25 Ejemplo 253

((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo



((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo



60 Se disolvió 2-(4-((*R*)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (60 mg, 0,172 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y se enfrió hasta 0°C, tras lo que se añadió gota a gota cloroformato de isobutilo (27 μ l, 0,21 mmol) disuelto en DMF (100 μ l) seguido por la adición de trietilamina (35 mg, 48 μ l, 0,34 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se la completó tras 2 horas. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio ((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 449,3 (M+H)⁺ a los 2,78 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

65

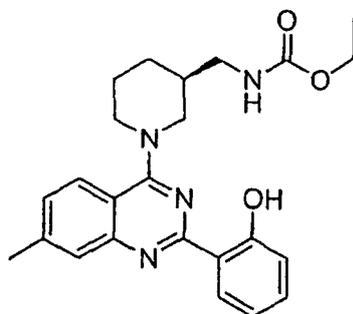
Ejemplo 254

((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de etilo

5

10

15



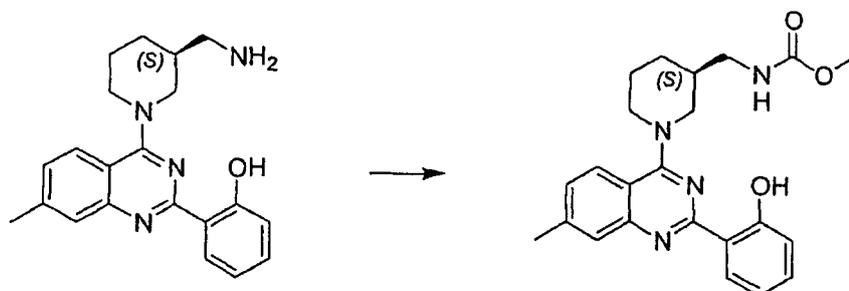
20

((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de etilo

25

30

35



40

Se disolvió 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (35 mg, 0,10 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y se enfrió hasta 0°C, tras lo que se añadió gota a gota cloroformato de etilo (10,5 μ l, 0,11 mmol) disuelto en DMF (100 μ l) seguido por trietilamina (20,2 mg, 27,8 μ l, 0,2 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se la completó tras 2 horas. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de etilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 421,1 (M+H)⁺ a los 2,50 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

45

Ejemplo 255

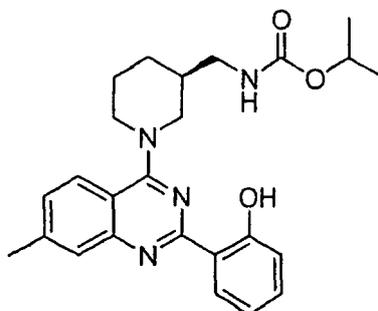
((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de isopropilo

50

55

60

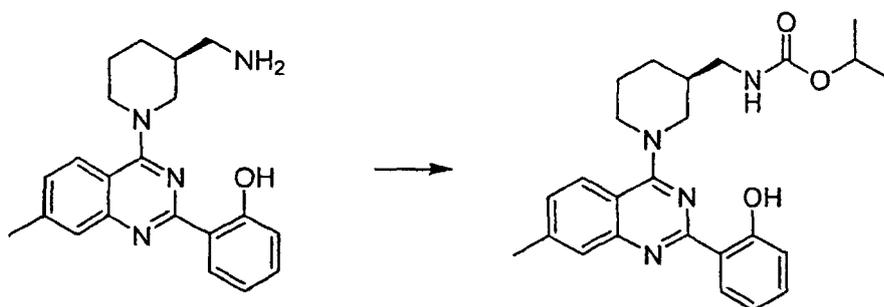
65



ES 2 327 945 T3

((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de isopropilo

5
10
15



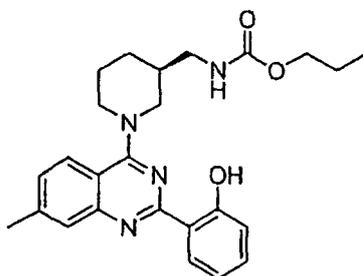
Se disolvió 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (35 mg, 0,10 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y se enfrió hasta 0°C, tras lo que se disolvió cloroformato de isopropilo (disolución 1 M en tolueno, 98,1 mg, 110 μ l, 0,11 mmol) en DMF (100 μ l) y se añadió gota a gota, seguido por trietilamina (20,2 mg, 27,8 μ l, 0,2 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se la completó tras 2 horas. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de isopropilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 435,5 (M+H)⁺ a los 2,61 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

25

Ejemplo 256

((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de propilo

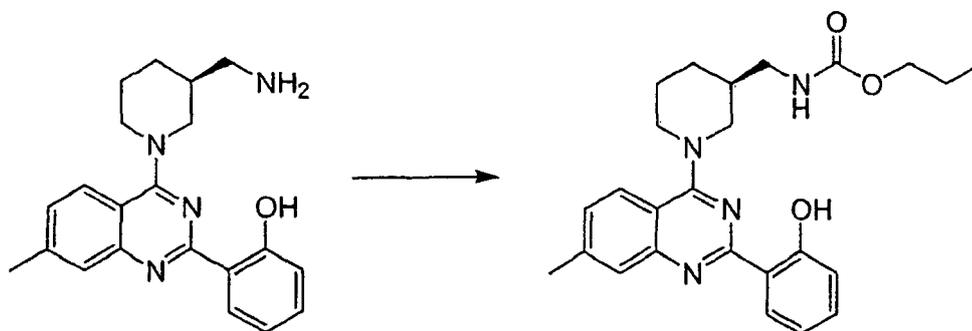
30



35
40

((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de propilo

45



50
55

Se disolvió 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (35 mg, 0,10 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y se enfrió hasta 0°C, tras lo que se añadió gota a gota cloroformato de propilo (12,4 μ l, 0,11 mmol) disuelto en DMF (100 μ l) seguido por trietilamina (20,2 mg, 27,8 μ l, 0,2 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se completó tras 2 horas. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de propilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 435,5 (M+H)⁺ a los 2,61 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

60
65

ES 2 327 945 T3

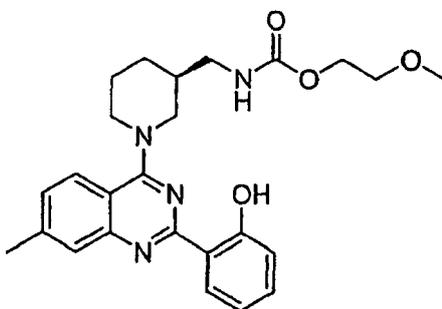
Ejemplo 257

((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo

5

10

15



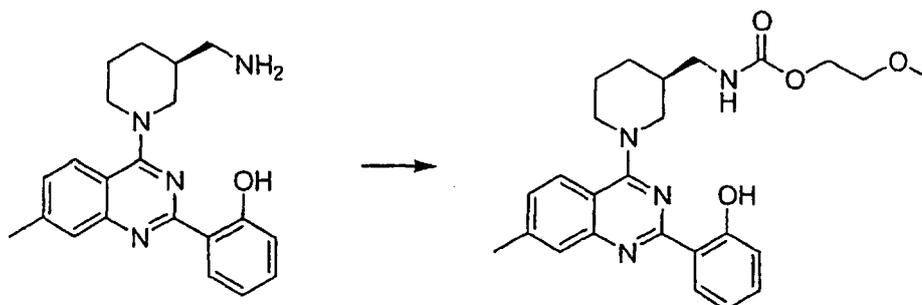
20

((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo

25

30

35



40

Se disolvió 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (35 mg, 0,1 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y se enfrió hasta 0°C, tras lo que se añadió gota a gota cloroformato de 2-metoxietilo (11,6 μ l, 0,1 mmol) disuelto en DMF (100 μ l) seguido por trietilamina (20,2 mg, 27,8 μ l, 0,2 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se completó tras 2 horas. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)-piperidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 451,1 (M+H)⁺ a los 2,34 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

45

Ejemplo 258

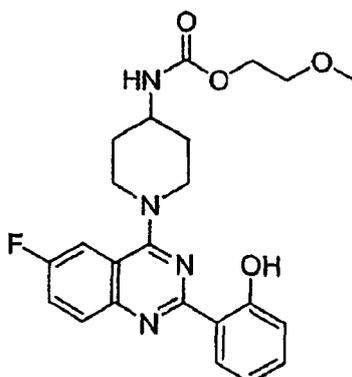
1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de de 2-metoxietilo

50

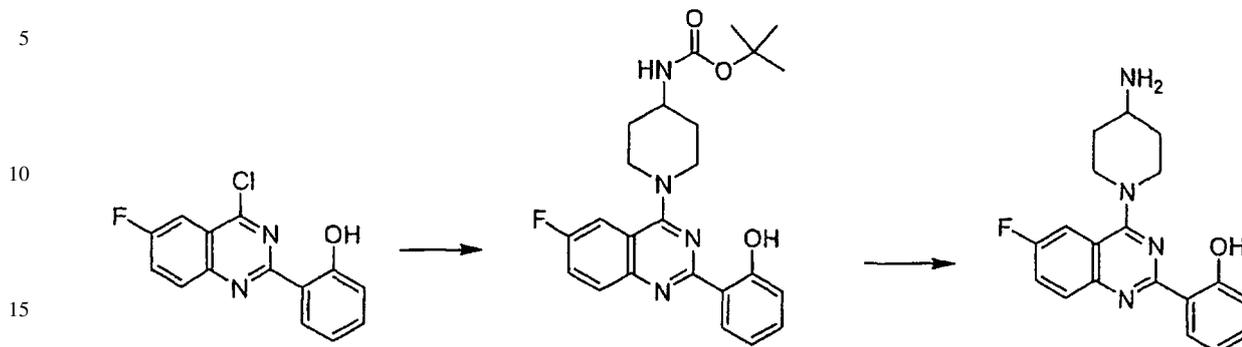
55

60

65



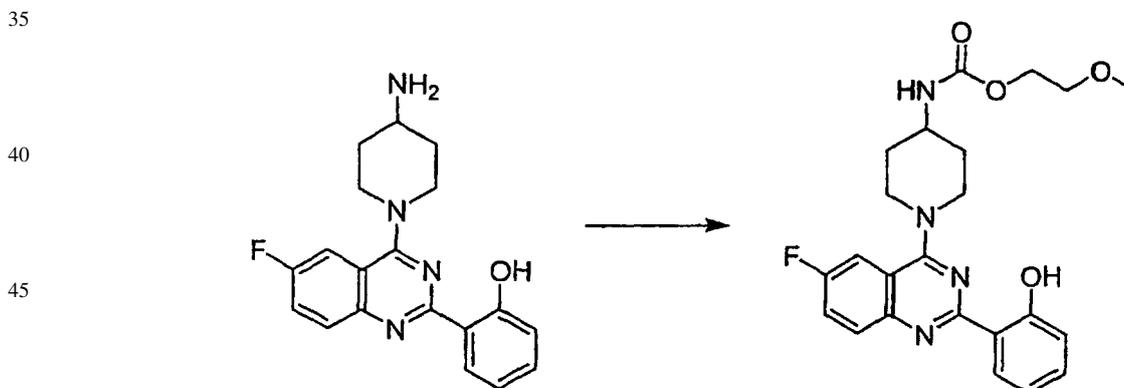
2-(4-(4-Aminopiperidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol



20 A una disolución agitada de 2-(4-cloro-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (0,20 g, 0,73 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió gota a gota una disolución de piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,19 g, 0,95 mmol) y trietilamina (203 μl , 1,46 mmol) en CH_2Cl_2 . La reacción se agitó durante 3 horas y a continuación se extinguió con agua. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener 1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo. El residuo se disolvió en 10 ml de CH_2Cl_2 y 3 ml de TFA. La reacción se agitó durante 2 horas y se neutralizó con una disolución acuosa de NaOH 1,0 M. La mezcla se repartió entre $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, se separó y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol. CL/EM: m/z 339,3(M+H)⁺ a los 1,87 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

30

1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de 2-metoxietilo



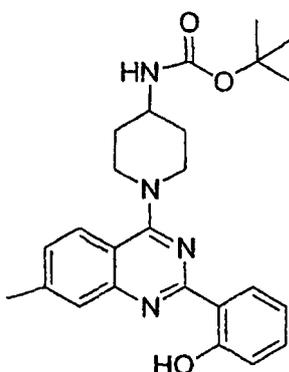
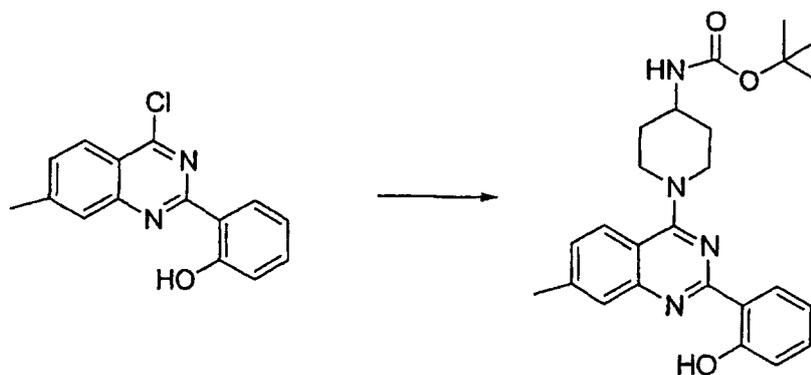
55

Se enfrió una disolución de 2-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) hasta -40°C (temperatura externa). Se le añadió trietilamina (41 μl , 30 mg, 0,29 mmol) y gota a gota una disolución de cloroformato 2-de metoxietilo (17 μl , 20 mg, 0,15 mmol) en 100 μl de DMF. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) dio 1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de 2-metoxietilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 441,5 (M+H)⁺ a los 2,6 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

60

65

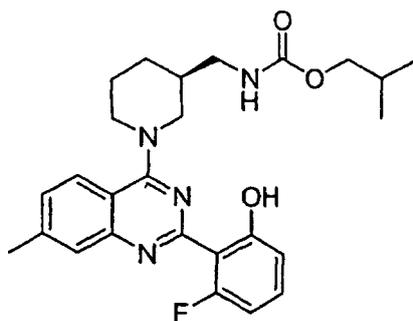
Ejemplo 259

tert-Butiléster del ácido {1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperidin-4-il}-carbámico*tert*-Butiléster del ácido {1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperidin-4-il}-carbámico

40 A *tert*-butiléster del ácido piperidin-4-il-carbámico (887 mg, 4,4 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se le añadió de manera secuencial trietilamina (720 μ l, 5,2 mmol) y 2-(4-cloro-7-metil-quinazolin-2-il)-fenol(1,0 g, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se diluyó con agua y CH₂Cl₂. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se sometió a purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar *tert*-butiléster del ácido {1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperidin-4-il}-carbámico como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 435,2 (M+H)⁺ a los 3,03 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

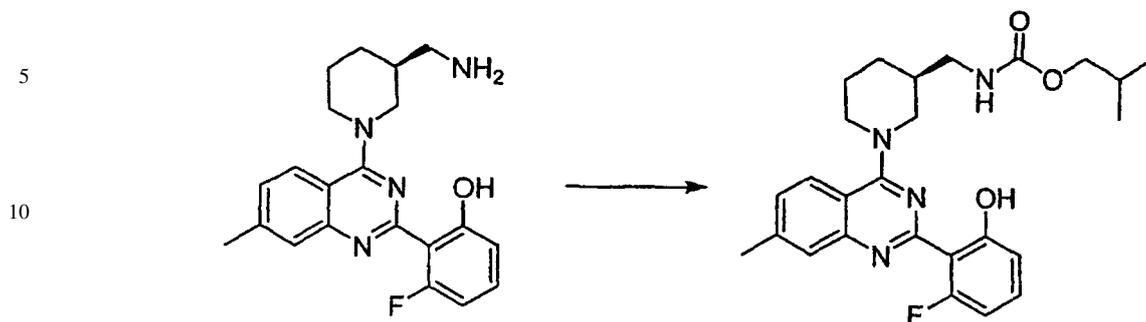
45

Ejemplo 260

(S)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxi-fenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo

ES 2 327 945 T3

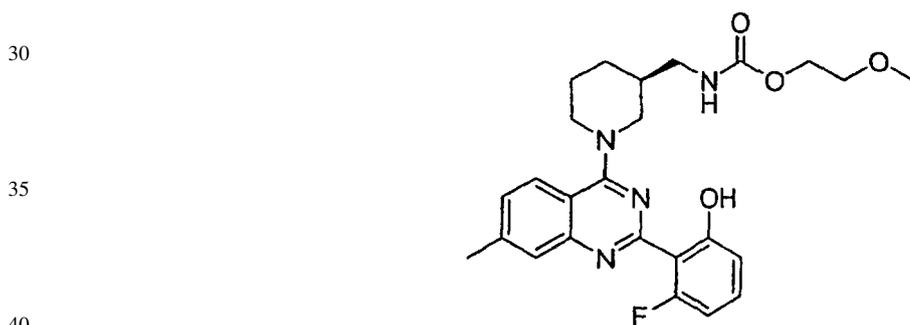
((S)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo



20 A una disolución de 2-(4-((S)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (40 mg, 0,11 mmol) en DMF (400 μ l) a 0°C se le añadió gota a gota cloroformato de isobutilo (15,7 μ l, 0,12 mmol) en DMF (400 μ l), seguido por la adición de trietilamina (30 μ l, 0,22 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se completó tras 2 horas. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio ((S)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 467,1 (M+H)⁺ a los 2,56 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

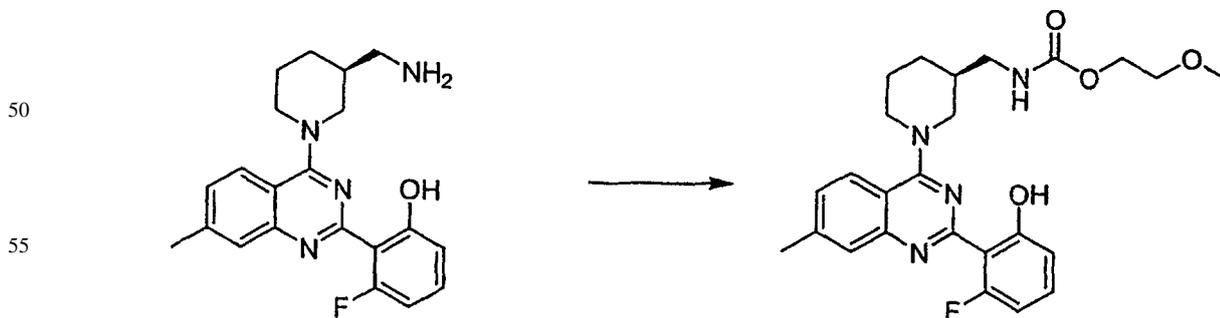
25 Ejemplo 261

((S)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo



Procedimiento A

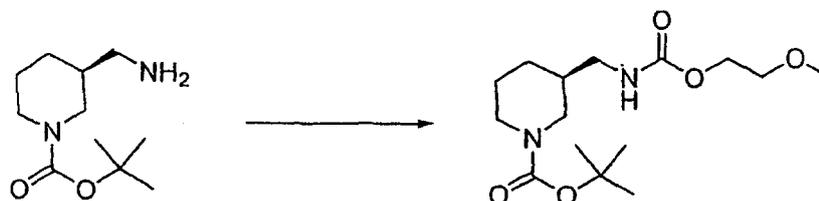
45 *((S)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo*



60 A una disolución de 2-(4-((S)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (40 mg, 0,11 mmol) en DMF (400 ml) a 0°C se le añadió gota a gota cloroformato de 2-metoxietilo (12,6 μ l, 0,11 mmol) en DMF (400 μ l), seguido por la adición de trietilamina (30 μ l, 0,22 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se completó tras 2 horas. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio ((S)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 469,1 (M+H)⁺ a los 2,20 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

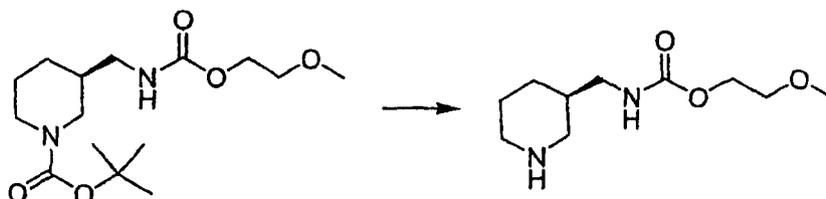
65

Procedimiento B

((S)-1-(terc-Butoxicarbonil)piperidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo

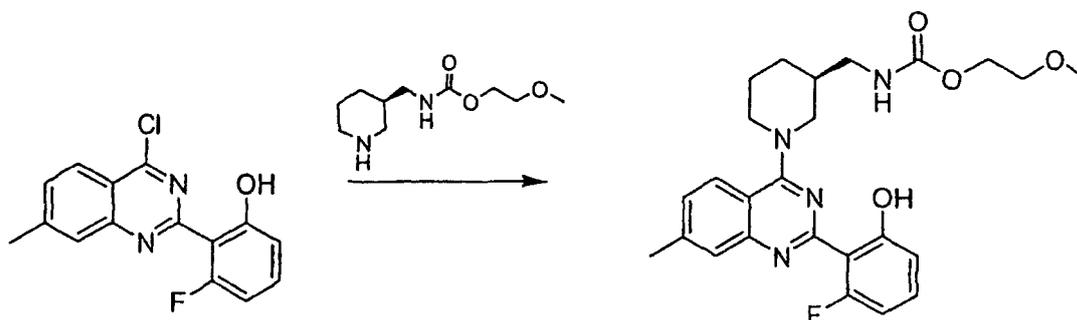
15 A una disolución de 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-terc-butil (500 mg, 2,33 mmol) en CH₂Cl₂ a -10°C se le añadió trietilamina (650 μl, 4,66 mmol) seguido por la adición gota a gota de clorofornato de 2-metoxietilo (325 μl, 2,79 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se extinguió con agua. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y se secaron los extractos combinados sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0 hasta 10% en CH₂Cl₂ dio 2- (*S*)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)metilcarbamato de metoxietilo (496 mg, 67%). CL/EM: *m/z* 317,3 (M+H)⁺ a los 2,56 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

20

((R)-Piperidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo

35 A (*S*)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo (496 mg, 1,6 mmol) disuelto en 10 ml de CH₂Cl₂ se le añadieron 5 ml de TFA, y la reacción se agitó durante 1 hora. Tras neutralizar la mezcla con una disolución de NaOH 1 N se la extrajo con CH₂Cl₂ y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar (*R*)-piperidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo (300 mg, 87%) que se usó sin otra purificación. CL/EM: *m/z* 217,5 (M+H)⁺ a los 0,49 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

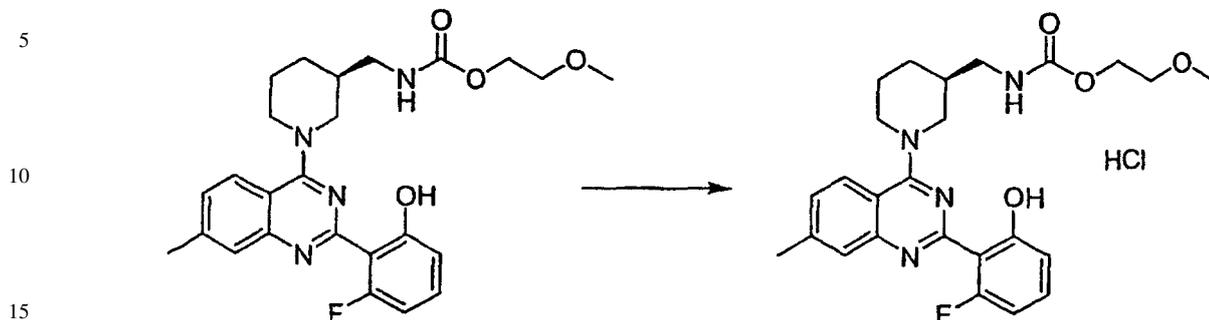
40

((S)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo

60 A una disolución de (*R*)-piperidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo (0,24 g, 1,1 mmol) y 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (250 mg, 0,865 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadió trietilamina (2,41 ml, 1,73 mmol). Tras agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se la extinguió con agua y a continuación se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0%-10% en CH₂Cl₂ dio (*S*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo (357 mg, 88%). CL/EM: *m/z* 469,5 (M+H)⁺ a los 2,30 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 6,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,71 (m, 2H), 4,40 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,05 (m, 3H), 1,82 (m, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,32 (m, 1H).

65

Clorhidrato de ((S)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo

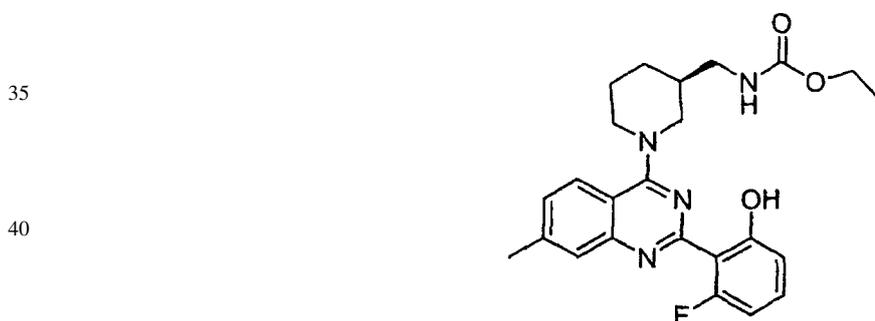


20 A una disolución de ((S)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato (352 mg, 0,75 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadió gota a gota una disolución de HCl 2,0 M en éter (0,375 ml, 0,75 mmol) bajo una atmósfera de N_2 . A continuación se añadieron 20 ml de éter, que dio lugar a la precipitación de clorhidrato de ((S)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo (350 mg, 92%) que a continuación se filtró y se secó. CL/EM: m/z 469,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 2,29 minutos ((CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) μ 7,97 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 6,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,82 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,03 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H), 3,47 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,89 (m, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,38 (m, 1H).

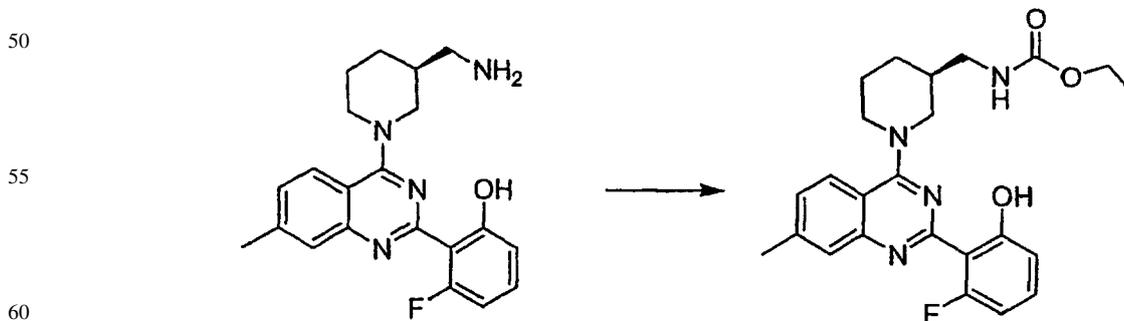
25

Ejemplo 262

30 ((S)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de etilo



50 ((S)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de etilo



Procedimiento A

65 A una disolución de 2-(4-((S)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (40 mg, 0,11 mmol) en DMF (400 μl) a 0°C se le añadió gota a gota cloroformato de etilo (10,4 μl , 0,10 mmol) en DMF (400 μl), seguido por la adición de trietilamina (30 μl , 0,22 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura am-

biente y se completó tras 2 horas. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio ((*S*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietil etilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 439,5 (M+H)⁺ a los 2,31 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

5

Procedimiento B

A una disolución agitada de 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (200 mg, 0,54 mmol) en 12 ml de THF se le añadió diisopropil etilamina (188 μ l, 1,08 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta -60°C y se añadió gota a gota una disolución de clorformato de etilo (52 μ l, 0,54 mmol) en 0,6 ml THF. Tras dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre H₂O y CH₂Cl₂. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa dos veces más con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-10% en hexanos:CH₂Cl₂ 50:50 dio ((*S*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de etilo (92 mg, 38%). CL/EM: *m/z* 439,5 (M+H)⁺ a los 2,40 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,70 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 1,84 (d, *J* = 11,0 Hz, 3H), 1,67 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 1,32 (dd, *J* = 20,8, 11,3 Hz, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

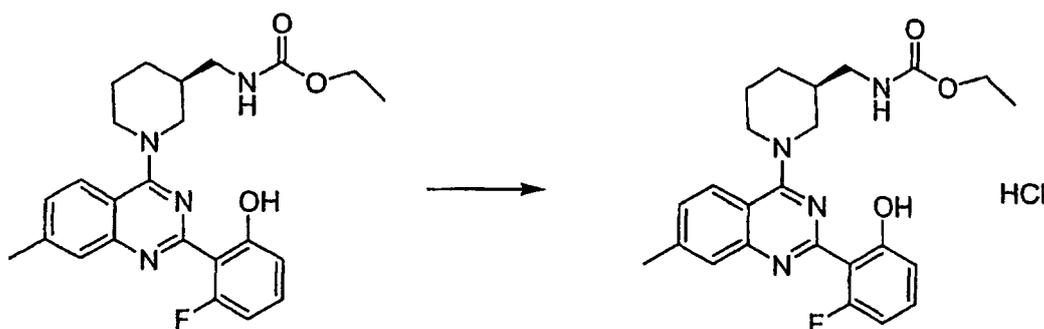
20

Clorhidrato ((*S*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de etilo

25

30

35



A una disolución de ((*S*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de etilo (89 mg, 0,2 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂ bajo una atmósfera de N₂ se le añadió éter (10 ml) seguido por la adición gota a gota de una disolución de HCl 2,0 M en éter (0,1 ml, 0,2 mmol) que dio como resultado la precipitación de clorhidrato de ((*S*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-3-il)metilcarbamato de etilo que a continuación se filtró y se secó (85 mg, 90%). CL/EM: *m/z* 439,5 (M+H)⁺ a los 2,37 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,81 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,86 (m, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,07 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H).

45

Ejemplo 276

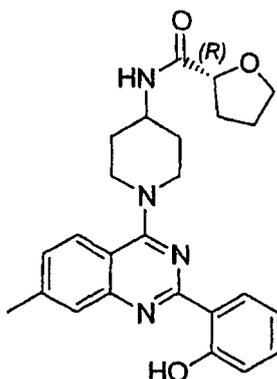
50

{1-[2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il]-piperidin-4-il}-amida del ácido (*R*)-tetrahidro-furan-2-carboxílico

55

60

65



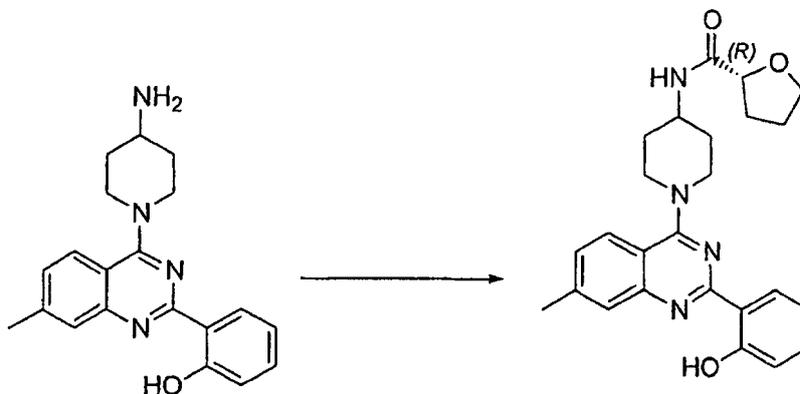
ES 2 327 945 T3

{1-[2-(2-Hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperidin-4-il}-amida del ácido (*R*)-tetrahydro-furan-2-carboxílico

5

10

15



20

Procedimiento A

25

Se disolvió ácido (*R*)-tetrahydrofuran-2-carboxílico (23 mg, 0,20 mmol) y HATU (84 mg, 0,22 mmol) en 0,75 ml de DMF, a continuación se añadió trietilamina (40 mg, 55 μ l, 0,40 mmol), seguido inmediatamente por 2-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-7-metil-quinazolin-2-il]-fenol (67 mg, 0,20 mmol). A continuación se agitó la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente, se diluyó con 0,75 ml de metanol/DMSO 1:1, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 2%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar {1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperidin-4-il}-amida del ácido (*R*)-tetrahydro-furan-2-carboxílico como la sal TFA. CL/EM: m/z 433,2 (M+H)⁺ a los 2,33 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

30

Procedimiento B

35

40

45

Se disolvió ácido (*R*)-tetrahydrofuran-2-carboxílico (193 mg, 1,66 mmol) en DMF (6 ml), seguido por la adición de HATU (696 mg, 1,83 mmol). A continuación se agitó la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. Se disolvió el 2-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-7-metil-quinazolin-2-il]-fenol (556 mg, 1,66 mmol) en DMF (8 ml) y se añadió a la mezcla, seguido por trietilamina (336 mg, 0,463 ml, 3,32 mmol). Tras 30 minutos, se eliminó el DMF en vacío y el producto bruto se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se separó, se lavó con acetato de etilo y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto como un aceite de color naranja. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 20%/CH₂Cl₂:hexano 1:1 al 80%) dio (*R*)-{1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperidin-4-il}-amida pura (303 mg, 42%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 2H), 4,48-4,45 (m, 2H), 4,20 (dd, J = 8,2, 5,3 Hz, 1H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,88 (dd, J = 14,3, 6,6 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 14,5, 6,7 Hz, 1H), 3,43-3,32 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,89-1,69 (m, 7H). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 171,7, 162,8, 160,7, 159,5, 149,3, 144,1, 132,5, 129,0, 127,3, 125,7, 125,4, 118,9, 118,4, 117,2, 111,9, 77,6, 68,5, 48,3, 45,5, 31,3, 31,2, 30,0,24,9,21,2.

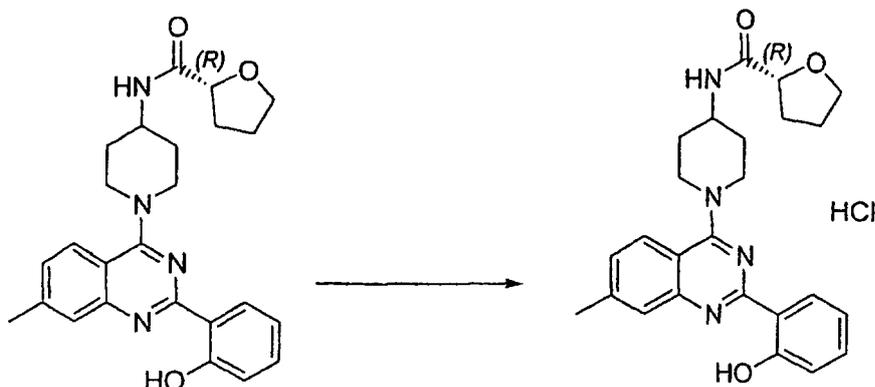
50

Clorhidrato de {1-[2-(2-Hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperidin-4-il}-amida del ácido (*R*)-tetrahydro-furan-2-carboxílico

55

60

65

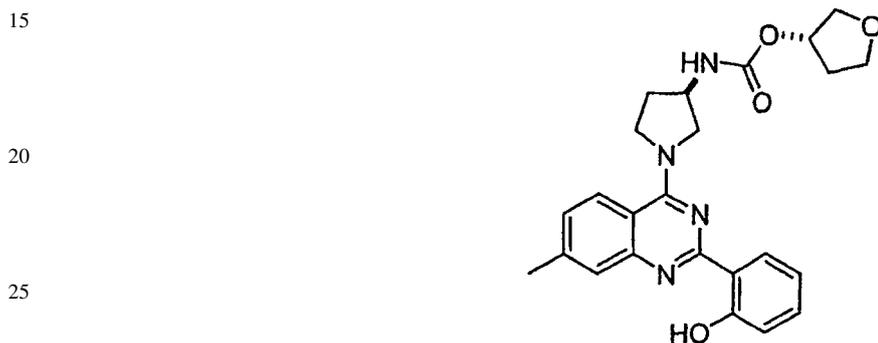


ES 2 327 945 T3

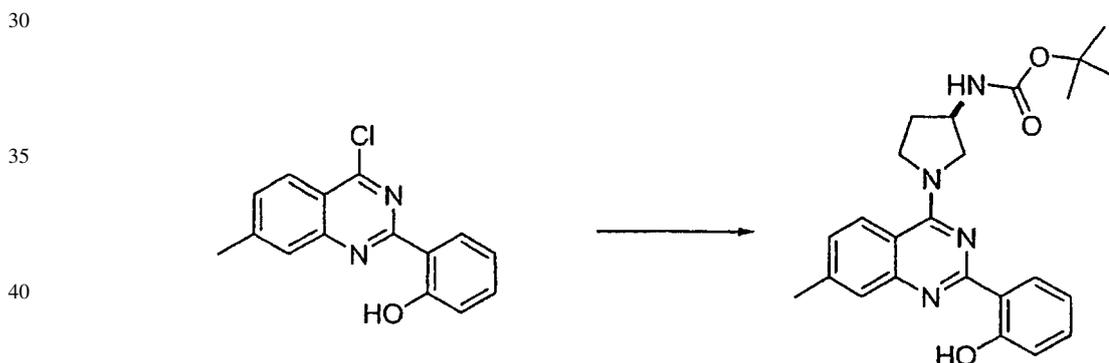
Se disolvió (*R*)-{1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-piperidin-4-il}-amida (303 mg, 0,701 mmol) en 9 ml de éter seco/CH₂Cl₂ seco 2:1 y se le añadió gota a gota HCl 2,0 M en éter (0,35 ml, 0,70 mmol), produciendo un precipitado blanco que se recogió mediante filtración para dar clorhidrato de {1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metilquinazolin-4-il]-piperidin-4-il}-amida del ácido (*R*)-tetrahidro-furan-2-carboxílico (268 mg, 82%). CL/EM: *m/z* 433,5 (M+H)⁺ a los 2,26 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,80-7,79 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 4,66-4,63 (m, 2H), 4,21 (dd, *J* = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,59 (t, *J* = 12,3 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,89-1,72 (m, 5H).

10
Ejemplo 301

(*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahydrofuran-3-ilo



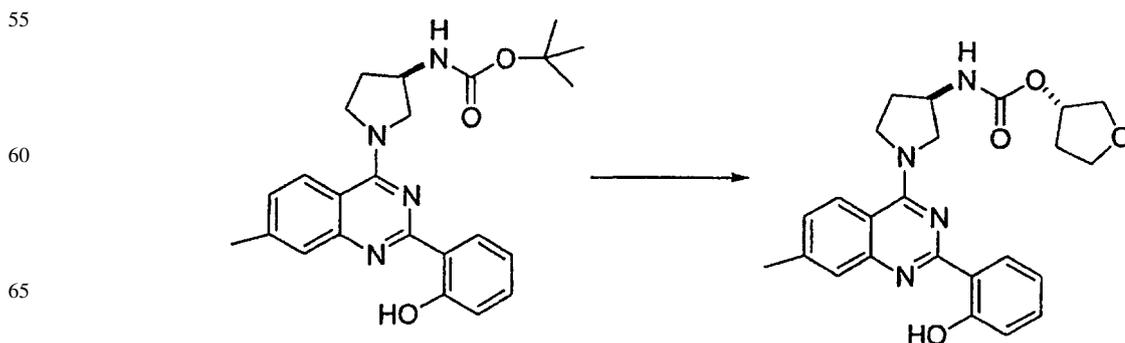
(*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo



45
50

A 2-(4-cloro-7-metil-quinazolin-2-il)-fenol (644 mg, 2,4 mmol) en 2,9 ml de DMF a temperatura ambiente se le añadió de manera secuencial *tert*-butiléster del ácido (*R*)-pirrolidin-3-il-carbámico (857 mg, 4,6 mmol) y trietilamina (662 μl, 4,8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se purificó el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 25-85%/hexanos para dar (*R*)-1-(2-(2-hidroxi-fenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (856 mg, 86%). CL/EM: *m/z* 421 (M+H)⁺ a los 2,82 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

(*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahydrofuran-3-ilo



ES 2 327 945 T3

Procedimiento A

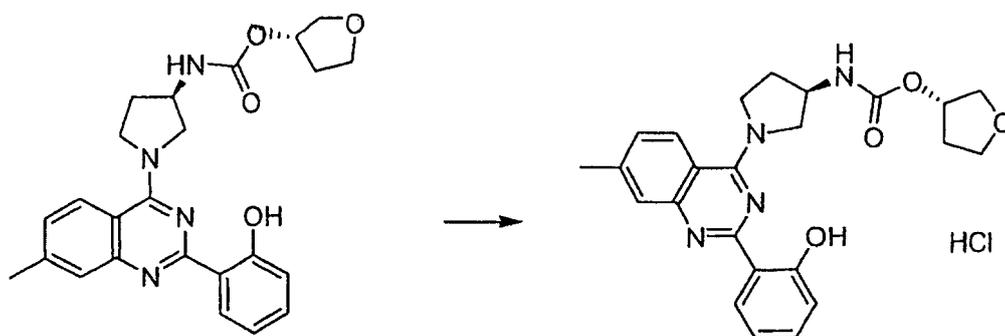
A (*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (850 mg, 2,02 mmol) se le añadieron a temperatura ambiente 4 ml de TFA:CH₂Cl₂ 1:1. La mezcla de reacción se agitó durante 50 minutos, se diluyó con 20 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 15 ml de disolución de NaHCO₃ sat. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar (*R*)-2-[4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il]-fenol como un aceite que se usó sin otra purificación.

A 45,9 mg (0,14 mmol) de la amina del procedimiento anterior se le añadieron 570 μ l de CH₂Cl₂ y la disolución se enfrió hasta 0°C. A esta disolución se le añadió de manera secuencial 24 μ l (0,17 mmol) de trietilamina y 19,4 mg (0,13 mmol) de clorofornato de (*S*)-tetrahidro-furan-3-ol. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 45 minutos, se diluyó con agua y CH₂Cl₂ (10 ml). Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄, y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa usando CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%) para dar (*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 435 (M+H)⁺ a los 2,41 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Procedimiento B

A (*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (907,2 mg, 2,16 mmol) se le añadieron 4 ml de TFA:CH₂Cl₂ 1:1. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se diluyó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y CH₂Cl₂. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para dar 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol. A esta amina libre (640 mg, 2 mmol) se le añadieron 8 ml de CH₂Cl₂ y trietilamina (335 μ l, 2,4 mmol). Tras enfriar la mezcla hasta 0°C, se añadió clorofornato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (271 mg, 1,8 mmol) y se dejó agitar la reacción durante 30 minutos. La purificación en gel de sílice usando acetato de etilo al 30-100%/hexanos dio (*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 14,8 (sa, 1H), 8,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,48 (sa, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,97 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,87-3,77 (m, 5H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,98 (q, *J* = 9,3 Hz, 2H).

Clorhidrato de (*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo



Se añadió lentamente una disolución de HCl 2,0 M en Et₂O (192 μ l, 0,38 mmol) a -20°C a una disolución agitada de (*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (167 mg, 0,38 mmol) en 700 μ l de CH₂Cl₂. Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 25 minutos. Se eliminaron los disolventes bajo presión reducida, y el residuo se trituró con Et₂O y se filtró para dar clorhidrato de (*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo. CL/EM: *m/z* 435,2 (M+H)⁺ a los 2,41 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

ES 2 327 945 T3

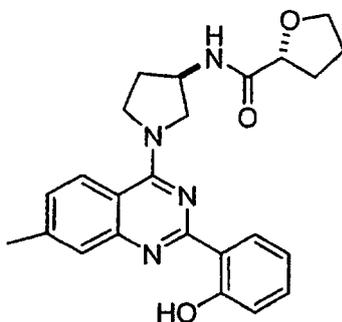
Ejemplo 302

{1-[2-(2-Hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-amida del ácido (R,R)-tetrahidro-furan-2-carboxílico

5

10

15

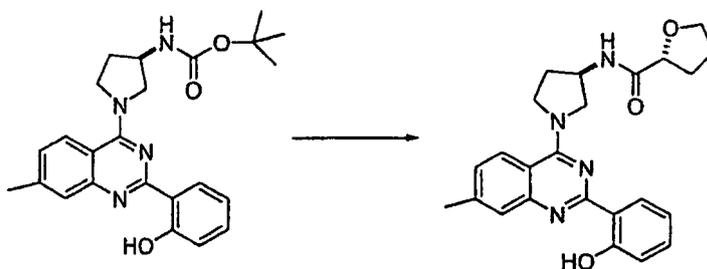


20

{1-[2-(2-Hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-amida del ácido (R,R)-tetrahidro-furan-2-carboxílico

25

30



35

A 850 mg (2,02 mmol) de *tert*-butiléster del ácido (*R*)-{1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico se le añadió a temperatura ambiente 4 ml de TFA:CH₂Cl₂ 1:1. La mezcla de reacción se agitó durante 50 minutos y se diluyó con 20 ml de CH₂Cl₂ y se extrajo con 15 ml de disolución sat. de NaHCO₃. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar (*R*)-2-[4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-7-metil-quinazolin-2-il]-fenol como un aceite que se usó sin otra purificación.

40

A 52,6 mg (0,16 mmol) de la amina del procedimiento anterior se le añadieron 600 μl de CH₂Cl₂. A esta disolución se le añadió de manera secuencial 27,4 μl (0,19 mmol) de trietilamina y 20,9 mg (0,18 mmol) de ácido (*R*)-tetrahidro-furan-2-carboxílico, 24,2 mg (0,18 mmol) de HOBt y 34,6 mg (0,18 mmol) de EDCI a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas, a continuación se diluyó con agua y CH₂Cl₂ (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa usando (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar {1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-amida del ácido (*R,R*)-tetrahidro-furan-2-carboxílico como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 419 (M+H)⁺ a los 2,35 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

45

50

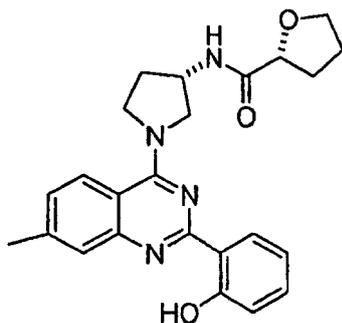
Ejemplo 303

(2R)-Tetrahidro-N-((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)furan-2-carboxamida

55

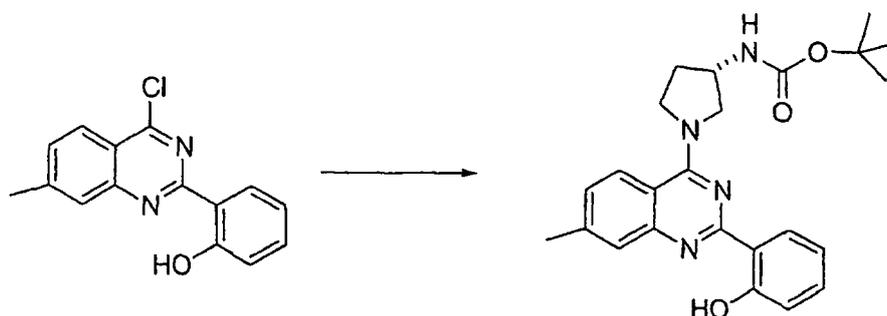
60

65



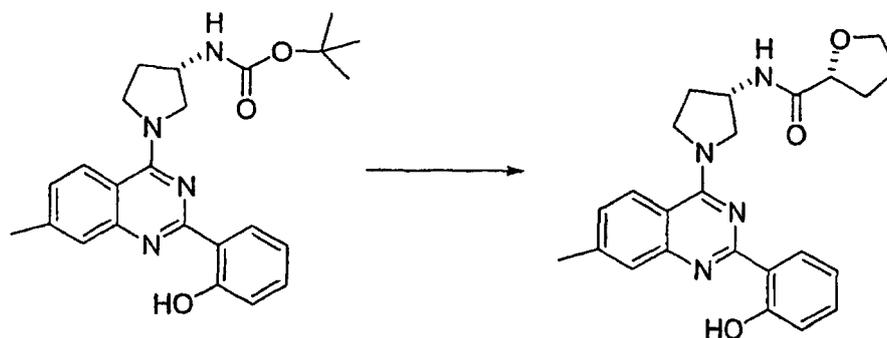
ES 2 327 945 T3

terc-Butiléster del ácido (*S*)-{1-[2-(2-Hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico



20 A 2-(4-cloro-7-metil-quinazolin-2-il)-fenol (551 mg, 2,03 mmol) en 2,5 ml de DMF a temperatura ambiente se le añadió de manera secuencial *terc*-butiléster del ácido (*S*)-pirrolidin-3-il-carbámico (740 mg, 3,9 mmol) y trietilamina (567 μ l, 4,0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se purificó el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 25-85%/hexanos para dar *terc*-butiléster del ácido (*S*)-{1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico (694 mg, 81%). CL/EM: m/z 421 (M+H)⁺ a los 2,79 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

(2*R*)-Tetrahydro-*N*-((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)furan-2-carboxamida

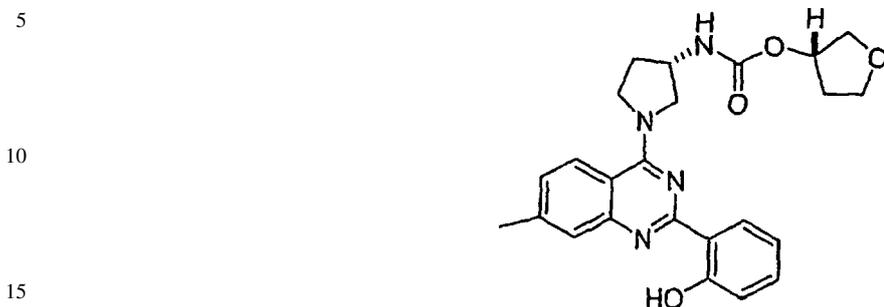


50 A *terc*-butiléster del ácido (*S*)-{1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico (690 mg, 1,64 mmol) se le añadió a temperatura ambiente 3 ml de TFA: CH_2Cl_2 1:1. La mezcla de reacción se agitó durante 55 minutos, se diluyó con 20 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con 15 ml de disolución sat. de NaHCO_3 . Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar (*S*)-2-[4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-7-metil-quinazolin-2-il]-fenol como un aceite que se usó sin otra purificación. A la amina del procedimiento anterior (133,3 mg, 0,42 mmol) se le añadieron 1,6 ml de CH_2Cl_2 . A esta disolución se añadió de manera secuencial trietilamina (174 μ l, 1,25 mmol) y ácido (*R*)-tetrahydro-furan-2-carboxílico (57,9 mg, 0,5 mmol), HOBt (67,5 mg 0,5 mmol) y EDCI (95,8 mg 0,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas y se diluyó con agua y CH_2Cl_2 (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa usando (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) para dar (2*R*)-tetrahydro-*N*-((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)furan-2-carboxamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 419 (M+H)⁺ a los 2,34 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

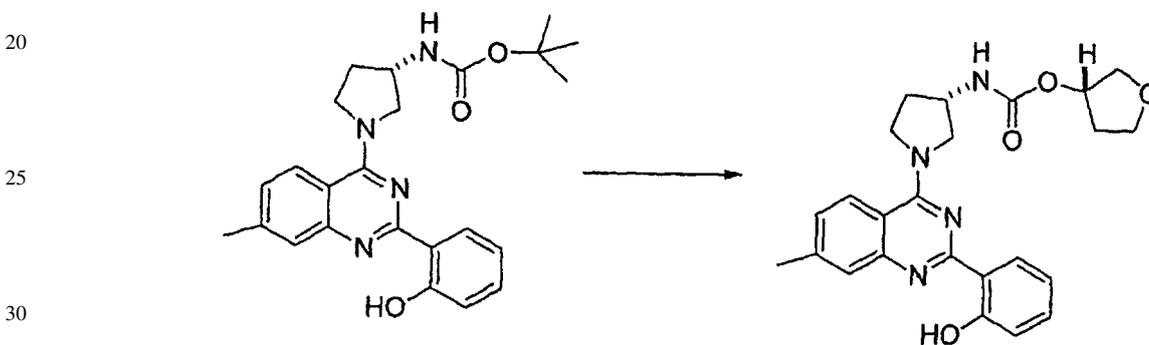
ES 2 327 945 T3

Ejemplo 304

Tetrahidrofuran-3-il éster del ácido (*S,S*)-{1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico



Tetrahidrofuran-3-il éster del ácido (*S,S*)-{1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico

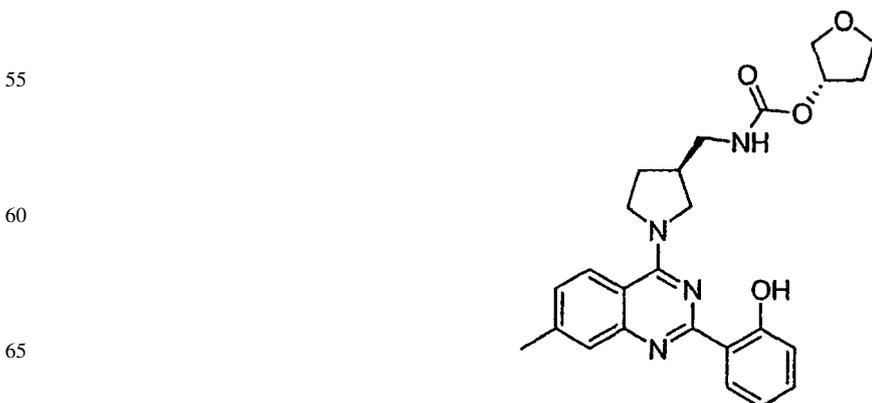


35 A *tert*-butiléster del ácido (*S*)-{1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico (690 mg, 1,64 mmol) se le añadió a temperatura ambiente, 3 ml de TFA:CH₂Cl₂ 1:1. La mezcla de reacción se agitó durante 55 minutos, se diluyó con 20 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 15 ml de disolución sat. de NaHCO₃. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar (*S*)-2-[4-(3-amin-pirrolidin-1-il)-7-metil-quinazolin-2-il]-fenol como un aceite que se usó sin otra purificación.

40 A la amina del procedimiento anterior (134,7 mg, 0,42 mmol) se le añadieron 1,6 ml de CH₂Cl₂, y se enfrió la disolución hasta 0°C. A esta disolución se le añadió de manera secuencial trietilamina (88 µl, 0,63 mmol) y cloroformato de (*S*)-tetrahidro-furan-3-ol (82,3 mg, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar desde 0°C hasta temperatura ambiente durante 12 horas y se diluyó con agua y CH₂Cl₂ (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa usando (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar tetrahidro-furan-3-il éster del ácido (*S,S*)-{1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 435 (M+H)⁺ a los 2,39 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 305

50 ((*S*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo



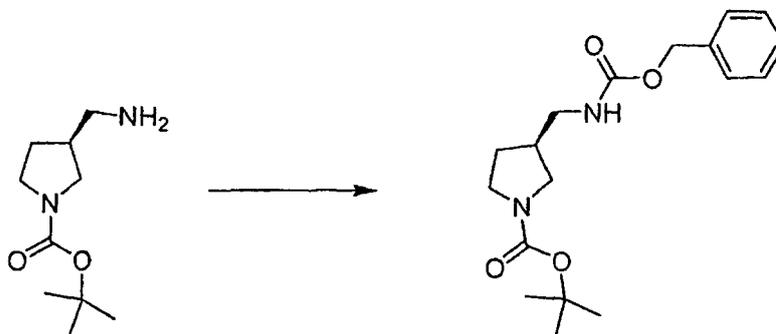
ES 2 327 945 T3

((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo

5

10

15



20

25

Se enfrió una mezcla de 3-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-terc-butilo (1,0 g, 5,0 mmol) y 50 ml de THF en un baño de hielo. A esto se le añadió clorocarbonato de bencilo (0,77 ml, 5,5 mmol), seguido por trietilamina (1,39 ml, 10 mmol). Tras retirar el baño de hielo, se agitó la reacción durante 4 horas. La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc en hexanos (0-40%) dio (*S*)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo (1,29 g, 77%) como un aceite incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) μ 7,39-7,28 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,87 (s, 1H), 3,52-2,95 (m, 6H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,10-1,79 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

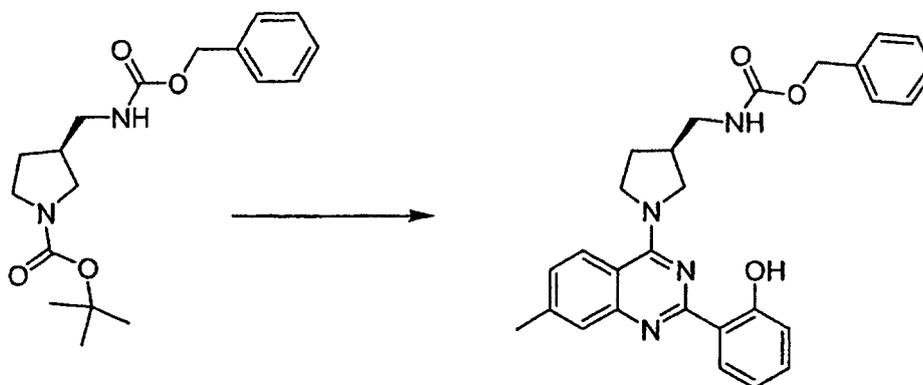
30

((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo

35

40

45



50

55

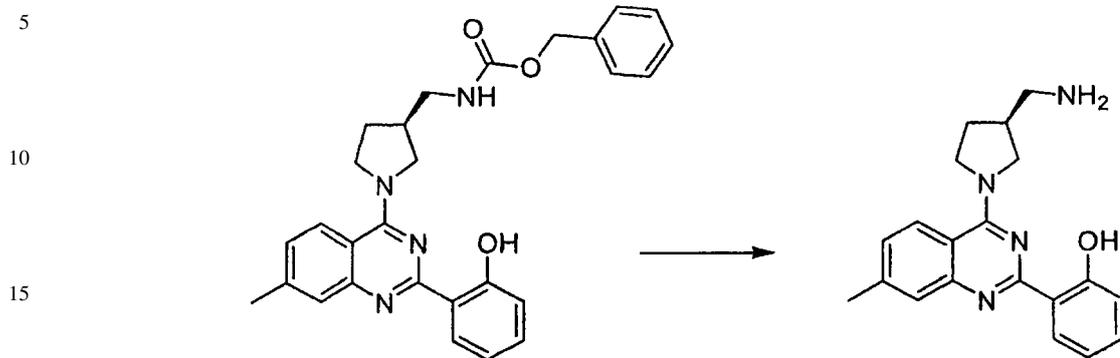
Se agitó una disolución de ((*S*)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo (0,20 g, 0,60 mmol) y HCl 4 M en dioxano (10 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras evaporar el disolvente bajo presión reducida, el sólido se trituroó con Et₂O y se secó bajo vacío, a continuación se resuspendió en CH₂Cl₂ (10 ml). A esta disolución se le añadió 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,16 g, 0,60 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-40% en hexanos dio ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo como un aceite incoloro (0,19 g, 68%). CL/EM: *m/z* 469,1 (M+H)⁺ a los 2,58 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

60

65

ES 2 327 945 T3

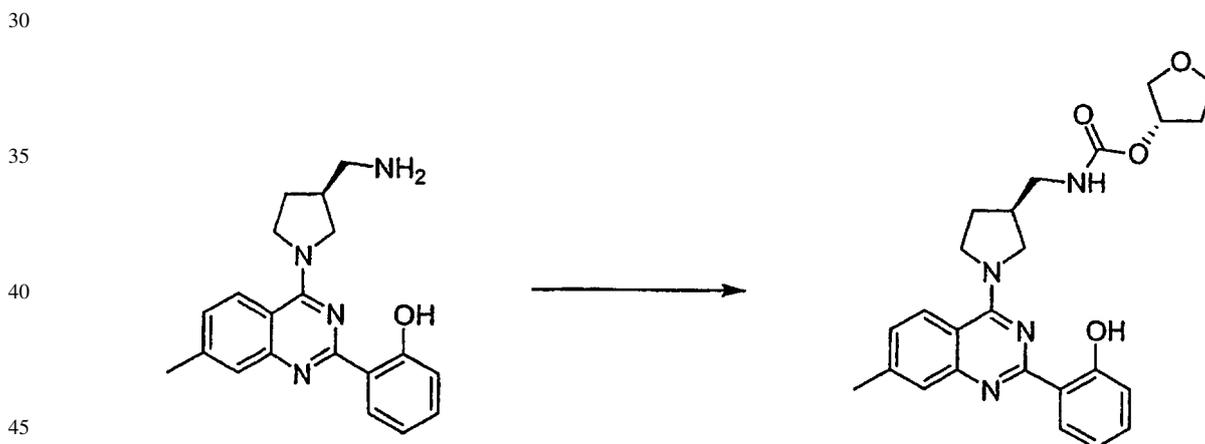
2-(4-((*S*)-3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol



20 Se agitó una disolución de ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo (0,19 g, 0,41 mmol) y MeOH (5 ml) con Pd/C (20 mg, Pd al 10% en peso sobre carbono) bajo una atmósfera de H₂ a presión ambiental durante la noche. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH en CH₂Cl₂ (0-10%) dio 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (27 mg, 19%). CL/EM: *m/z* 335,5 (M+H)⁺ a los 1,28 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

25

((*S*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo



50 Se enfrió una disolución de 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (13 mg, 0,04 mmol) y CH₂Cl₂ (0,5 ml) en un baño de hielo. A esta mezcla se le añadió cloroformato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (6 μ l, 0,04 mmol), seguido por trietilamina (11 μ l, 0,08 mmol). Tras retirar el baño de hielo, la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La purificación por medio de HPLC preparativa en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 449,3 (M+H)⁺ a los 2,18 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

55

60

65

Ejemplo 306

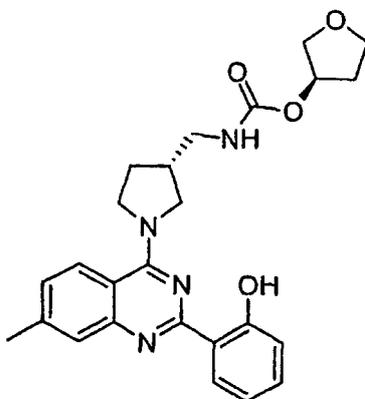
((R)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo

5

10

15

20

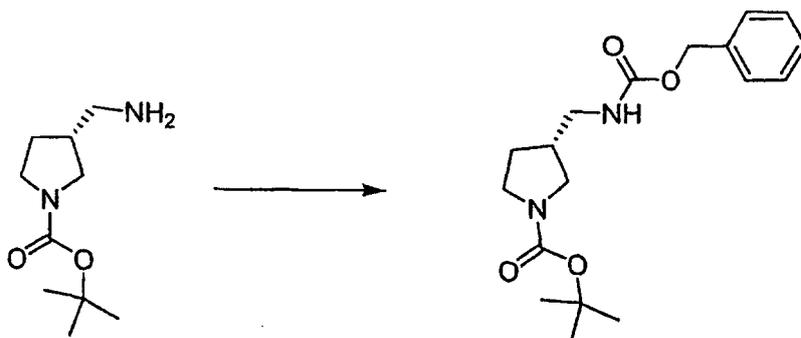


((R)-1-(terc-Butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo

25

30

35



40

Se enfrió una disolución de 3-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (1,0 g, 5,0 mmol) y 50 ml de THF en un baño de hielo. A esta mezcla se le añadió clorofornato de bencilo (0,77 ml, 5,5 mmol), seguido por trietilamina (1,39 ml, 10 mmol). Tras retirar el baño de hielo, la reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc en hexanos (0-40%) dio *((R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo* (1,29 g, 77%) como un aceite incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) m 7,39-7,28 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,87 (s, 1H), 3,52-2,95 (m, 6H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,10-1,79 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

45

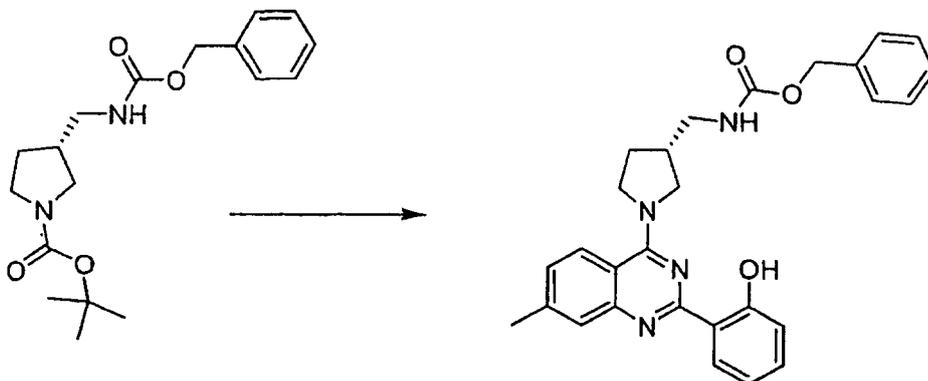
50

((R)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo

55

60

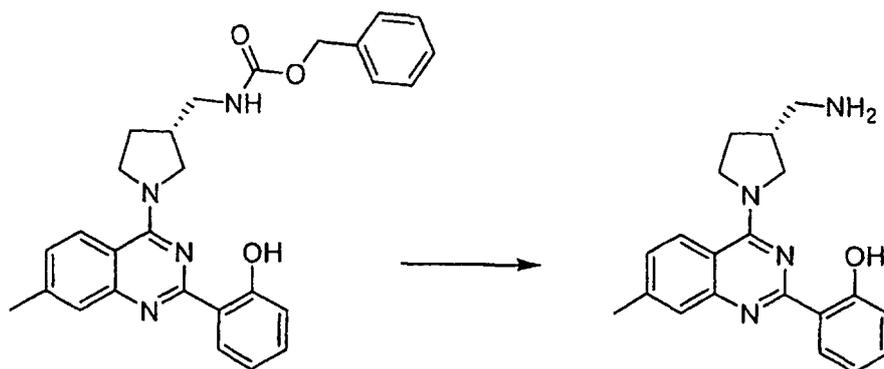
65



ES 2 327 945 T3

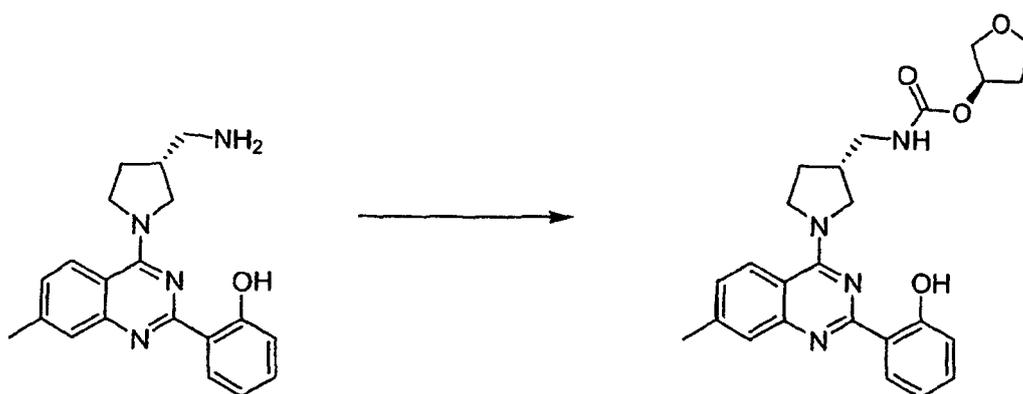
Se agitó una disolución de ((*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo (0,20 g, 0,60 mmol) y HCl 4 M en dioxano (10 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras evaporar el disolvente bajo presión reducida, se trituro el sólido resultante con Et₂O y se secó bajo vacío, a continuación se resuspendió en CH₂Cl₂ (10 ml). A esta disolución se le añadió 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,16 g, 0,60 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La disolución de CH₂Cl₂ se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-40% en hexanos dio ((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo como un aceite incoloro (0,19 g, 68%). CL/EM: *m/z* 469,1 (M+H)⁺ a los 2,58 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

2-(4-((*R*)-3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol



Se agitó una disolución de ((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo (0,19 g, 0,41 mmol) y MeOH (5 ml) con Pd/C (20 mg, Pd al 10% en peso sobre carbono) bajo una atmósfera de H₂ a presión ambiental durante la noche. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH en CH₂Cl₂ (0-10%) dio 2-(4-((*R*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (63 mg, 45%). CL/EM: *m/z* 335,7 (M+H)⁺ a los 1,23 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

((*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo

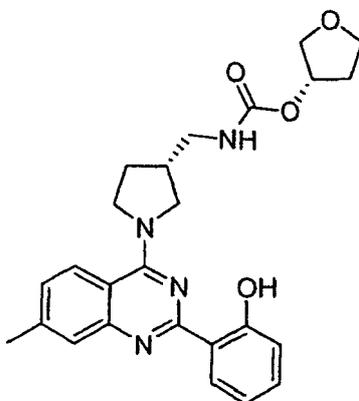


Se enfrió una disolución de 2-(4-((*R*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (15 mg, 0,045 mmol) y CH₂Cl₂ (0,5 ml) en un baño de hielo. A esta mezcla se le añadió clorofornato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo (7 μ l, 0,045 mmol), seguido por trietilamina (13 μ l, 0,090 mmol). Tras retirar el baño de hielo, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La purificación por medio de HPLC preparativa en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio ((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 449,3 (M+H)⁺ a los 2,17 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

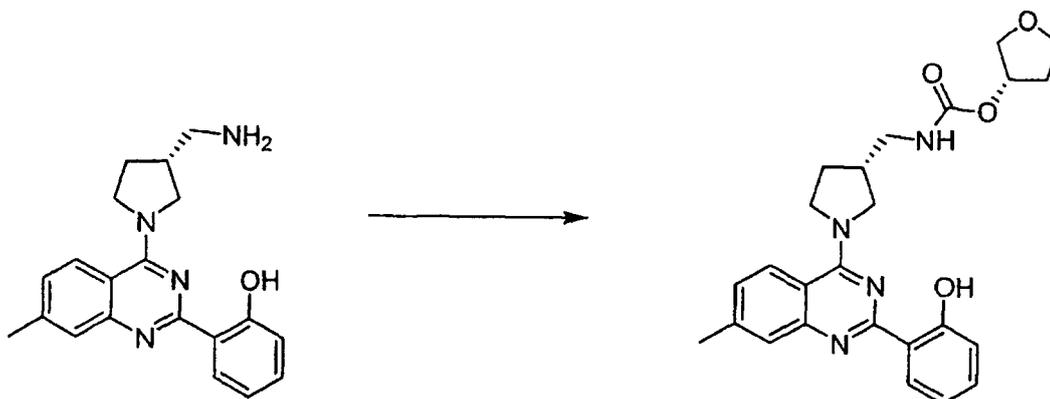
ES 2 327 945 T3

Ejemplo 307

((R)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo



(R)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo

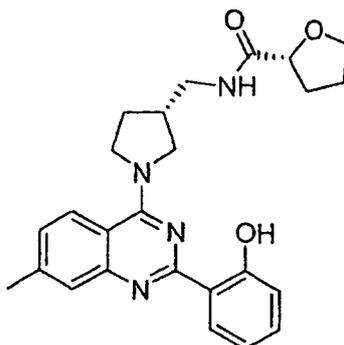


45

Se enfrió una mezcla de 2-(4-((*R*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (15 mg, 0,045 mmol) y CH₂Cl₂ (0,5 ml) en un baño de hielo. A esto se le añadió cloroformato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (7 μl, 0,045 mmol), seguido por trietilamina (13 μl, 0,090 mmol). Tras retirar el baño de hielo, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La purificación por medio de HPLC preparativa en fase inversa ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 449,3 (M+H)⁺ a los 2,18 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

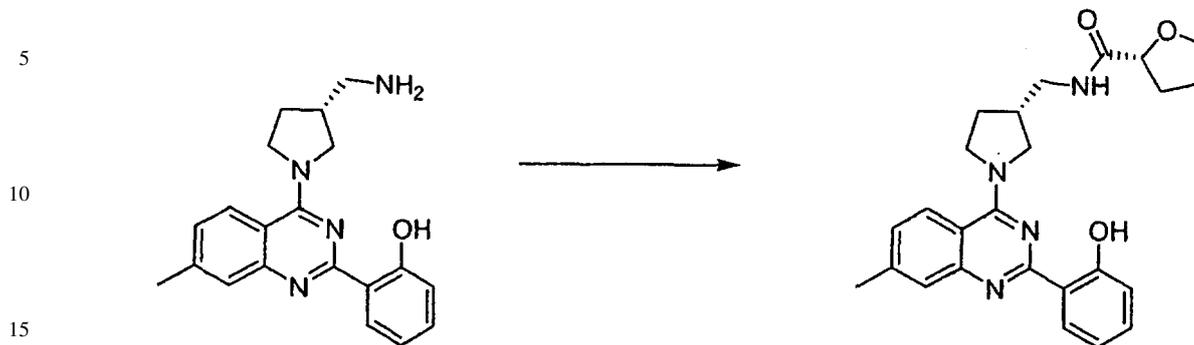
50 Ejemplo 308

(2R)-Tetrahidro-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metil)furano-2-carboxamida



ES 2 327 945 T3

(2R)-Tetrahidro-N-(((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metil)furan-2-carboxamida



A una disolución de 2-(4-((R)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (15 mg, 0,045 mmol) y DMF (0,5 ml) se le añadió ácido (R)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (6 μ l, 0,062 mmol), seguido por la adición de HATÚ (26 mg, 67 mmol) y trietilamina (13 μ l, 0,090 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La purificación por medio de HPLC preparativa en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (2R)-tetrahidro-N-(((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metil)furan-2-carboxamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 433,5 (M+H)⁺ a los 2,11 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

25

Ejemplo 309

Benciléster del ácido (R)-{1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico

30

35

40

45

50 *terc*-Butiléster del ácido {1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3*R*-il}-carbámico

55

60

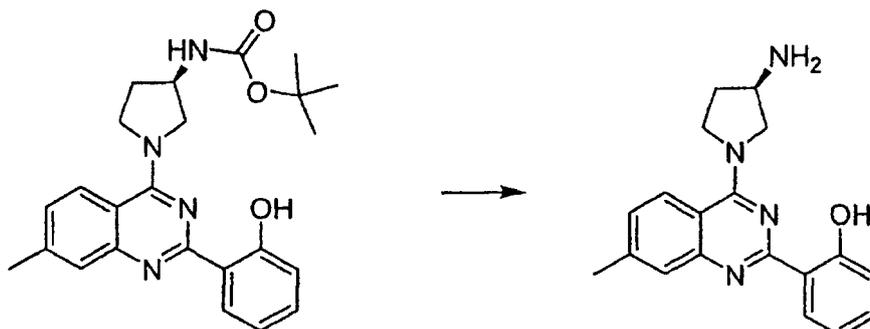
65

A una disolución enfriada (-15°C) de 2-(4-(7-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol) (43,8 g, 0,15 mol) en CH₂Cl₂ (125 ml) se le añadió gota a gota una disolución de (3R)-(+)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina (30 g, 0,16 mol) y trietilamina (38 ml, 0,27 mol) en CH₂Cl₂ (170 ml). La adición, durante la cual la temperatura se mantuvo por debajo

ES 2 327 945 T3

de 30°C, se completó en 20 minutos. Se retiró el enfriamiento externo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (1 l) y CH₂Cl₂ (1 l). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y CH₂Cl₂ y se secó al aire para dar 33 g de *tert*-butiléster del ácido {1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metilquinazolin-4-il]-pirrolidin-3*R*-il}-carbámico puro. Los filtrados se evaporaron para dar otro lote de *tert*-butiléster del ácido {1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metilquinazolin-4-il]-pirrolidin-3*R*-il}-carbámico bruto que se purificó por medio de trituración con CH₂Cl₂. Rendimiento total: 43,5 g (70%). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,45 (dd, *J* = 8 Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,5 Hz, 1,7, 1H), 7,0 (dd, *J* = 8,3 Hz, 1,1 Hz, 1H), 6,9 (dt, *J* = 8,9 Hz, 1,4 Hz, 1H), 4,77 (sa, 1H), 4,40 (sa, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 4,14-4,03 (m, 2H), 3,86 (dd, *J* = 11,8 Hz, 4,4 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,34-2,28 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,46 (s, 9H) ppm.

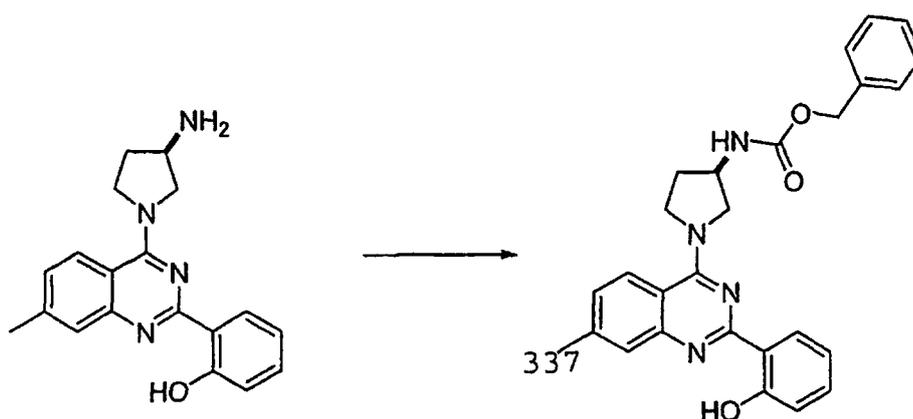
2-(4-(3*R*-Aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenilo



Se agitó *tert*-butiléster del ácido {1-[2-(2-Hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3*R*-il}-carbámico (43,5 g, 100 mmol) con CF₃CO₂H (142 ml) en CH₂Cl₂ (300 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se concentró hasta sequedad, y el residuo se suspendió en Na₂CO₃ ac. al 10% (900 ml) y se agitó durante 2 horas. Se filtró la suspensión y se lavó el sólido amarillo con agua varias veces. El producto se secó al aire a 45°C para dar 2-(4-(3*R*-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (34,2 g) como un sólido amarillo brillante. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,41 (dd, *J* = 7,4 Hz, 1,4 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,8 Hz, 1,9 Hz, 1H), 6,91-6,85 (m, 2H), 4,16-4,09 (m, 2H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,26-2,20 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 1H) ppm.

Benciléster del ácido (*R*)-{1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico

Procedimiento A



A (*R*)-2-[4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-7-metil-quinazolin-2-il]-fenol (50,8 mg, 0,16 mmol) se le añadieron 500 μl de CH₂Cl₂ y la disolución se enfrió hasta 0°C. A esta disolución se le añadió de manera secuencial trietilamina (33,2 μl, 0,24 mmol) y clorofornato de bencilo (29,2 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó desde 0°C hasta 5°C durante 45 minutos, a continuación se diluyó con agua y CH₂Cl₂ (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar benciléster del ácido (*R*)-{1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico. CL/EM: *m/z* 455,2 (M+H)⁺ a los 2,81 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Procedimiento B

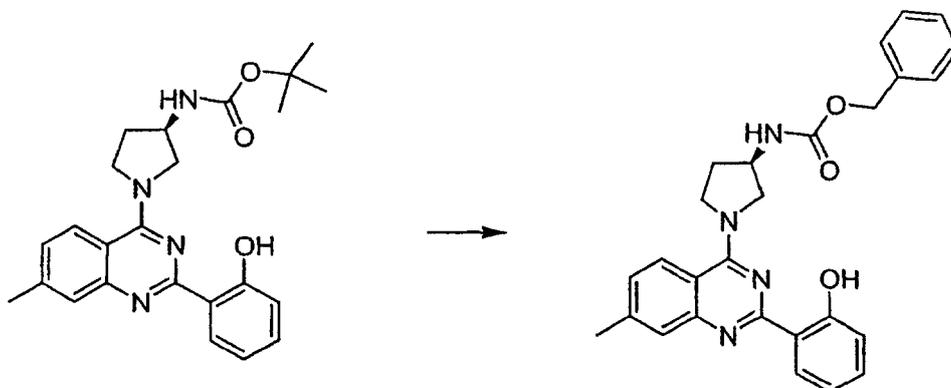
(R)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo

5

10

15

20



25

30

A *(R)*-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (398 mg, 0,94 mmol) se le añadieron 3 ml de TFA:CH₂Cl₂ 1:1. A continuación se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con una disolución saturada de NaHCO₃ y CH₂Cl₂. Se separó la fase orgánica, se lavó con una disolución de NaOH 1 N, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida para dar la amina intermedia. A esta amina (300 mg, 0,94 mmol) se le añadieron 3 ml de CH₂Cl₂ y trietilamina (145 μ l 1,04 mmol). Tras enfriar la mezcla hasta 0°C, se añadió clorocarbonato de bencilo (161,6 mg, 0,94 mmol) y se agitó la reacción durante 30 minutos. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 20-100%/hexanos dio *(R)*-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo. CL/EM: *m/z* 455,2 (M+H)⁺ a los 2,81 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

35

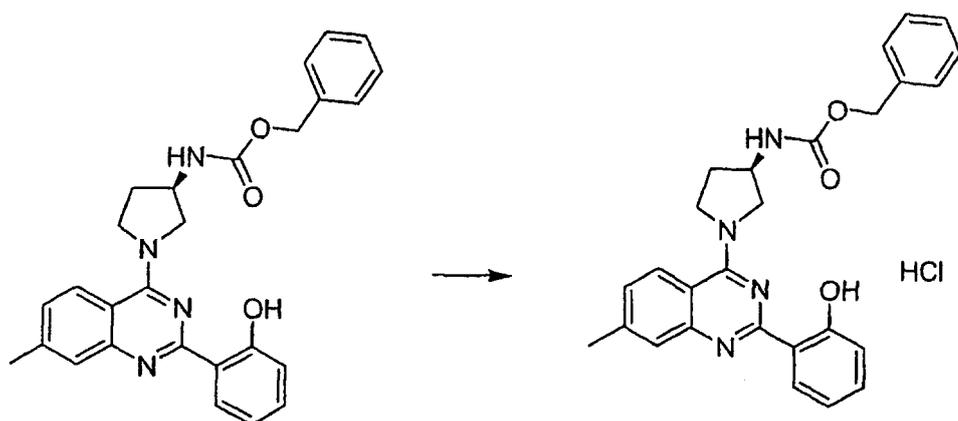
Clorhidrato de *(R)*-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo

40

45

50

55



60

Se añadió lentamente una disolución de HCl 2,0 M en Et₂O (318 μ l, 0,636 mmol) a una disolución en agitación de *(R)*-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (289 mg, 0,636 mmol) en 2,1 ml de CH₂Cl₂. Se eliminaron los disolventes bajo presión reducida y se trituró el residuo con Et₂O y se filtró para dar clorhidrato de *(R)*-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo. CL/EM: *m/z* 455,2 (M+H)⁺ a los 2,80 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

65

ES 2 327 945 T3

Ejemplo 310

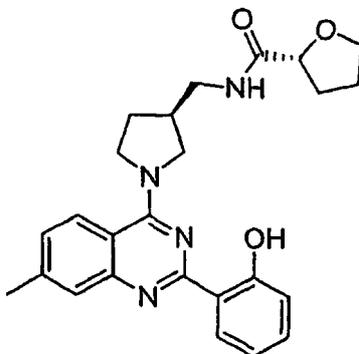
(2R)-Tetrahydro-N-(((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metil)furan-2-carboxamida

5

10

15

20

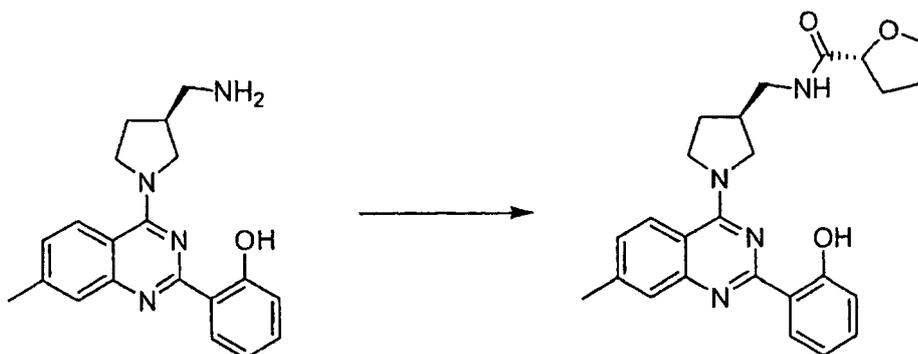


(2R)-Tetrahydro-N-(((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metil)furan-2-carboxamida

25

30

35



40

45

A una disolución de 2-(4-((S)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (25 mg, 0,075 mmol) y DMF (0,5 ml) se le añadió ácido (R)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (8,6 μ l, 0,09 mmol), seguido por la adición de HATU (34 mg, 0,09 mmol) y trietilamina (21 μ l, 0,15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La purificación por medio de HPLC preparativa en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio (2R)-tetrahydro-N-(((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metil)furan-2-carboxamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 433,5 (M+H)⁺ a los 2,13 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

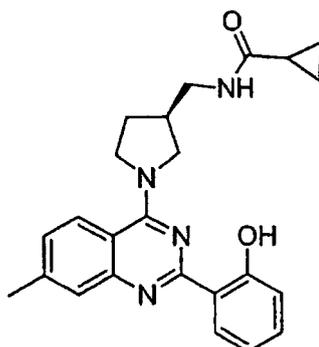
Ejemplo 311

N-(((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metil)ciclopropanocarboxamida

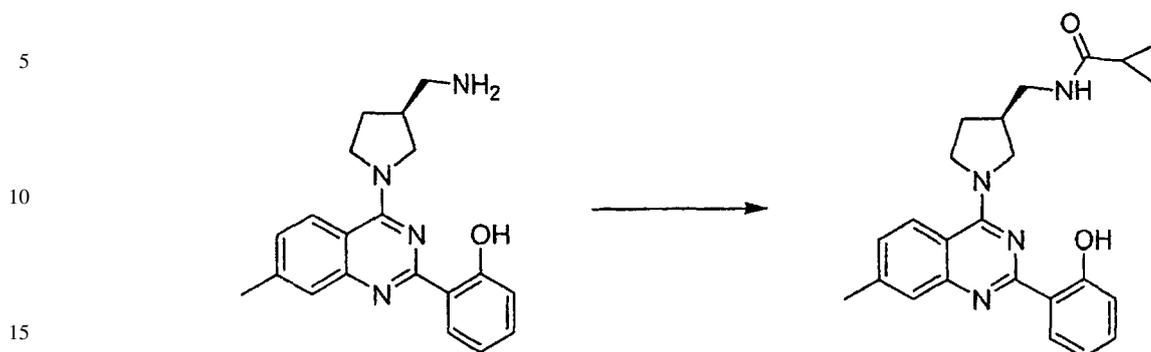
55

60

65



N-(((*S*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metil)ciclopropanocarboxamida



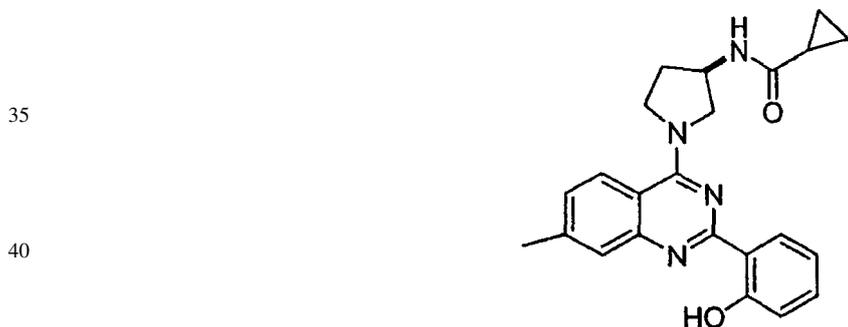
20 Se enfrió una disolución de 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (25 mg, 0,075 mmol) y CH_2Cl_2 (0,5 ml) en un baño de hielo. A esta mezcla se le añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (7,5 μl , 82 mmol), seguido por trietilamina (21 μl , 0,15 mmol). Tras retirar el baño de hielo, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La purificación por medio de HPLC preparativa en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) dio *N*-(((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metil)ciclopropanocarboxamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 403,7 ($\text{M}+\text{H}^+$) a los 2,17 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

25

Ejemplo 312

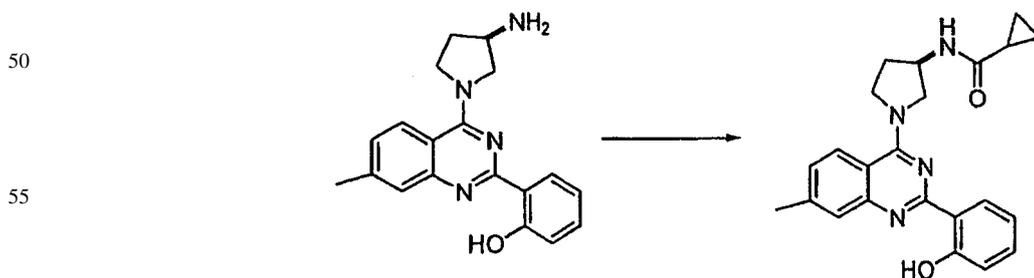
*{1-[2-(2-Hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-amida del ácido (*R*)-ciclopropanocarboxílico*

30



45

*{1-[2-(2-Hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-amida del ácido (*R*)-ciclopropanocarboxílico.*



60 A (*R*)-2-[4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-7-metil-quinazolin-2-il]-fenol (49,3 mg, 0,15 mmol) se le añadieron 500 ml de CH_2Cl_2 y la disolución se enfrió hasta 0°C . A esta disolución se le añadió de manera secuencial trietilamina (21,5 μl , 0,15 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (16,1 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó desde 0°C hasta 5°C durante 40 minutos y se diluyó con agua y CH_2Cl_2 (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa usando CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%) para dar {1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-amida del ácido (*R*)-ciclopropanocarboxílico como la sal TFA. CL/EM: m/z 389 ($\text{M}+\text{H}^+$) a los 2,38 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

65

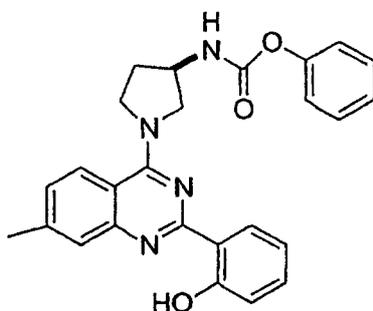
Ejemplo 313

Feniléster del ácido (*R*)-{1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico

5

10

15



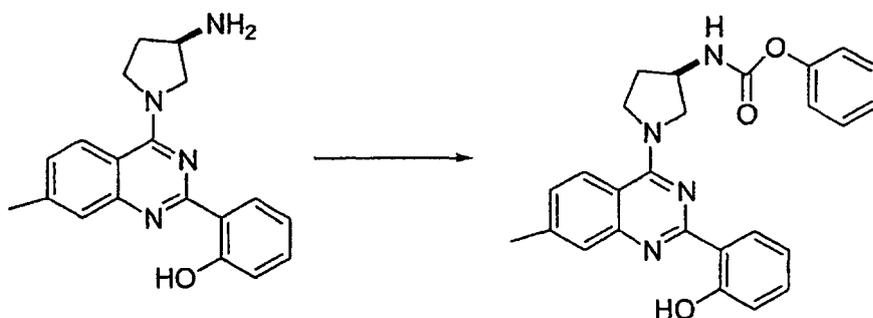
20

Feniléster del ácido (*R*)-{1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico

25

30

35



40

45

A (*R*)-2-[4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-7-metil-quinazolin-2-il]-fenol (48 mg, 0,15 mmol) se le añadieron 500 μ l de CH_2Cl_2 , y la disolución se enfrió hasta 0°C. A esta disolución se le añadió de manera secuencial trietilamina (21 μ l, 0,15 mmol) y cloroformato de fenilo (22,8 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó desde 0°C hasta 5°C durante 40 minutos, se diluyó con agua y CH_2Cl_2 (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa usando CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%) para dar feniléster del ácido (*R*)-{1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico como la sal TFA. CL/EM: m/z 441 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 2,78 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

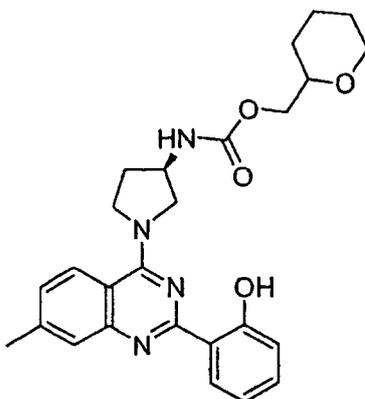
Ejemplo 314

(*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo

55

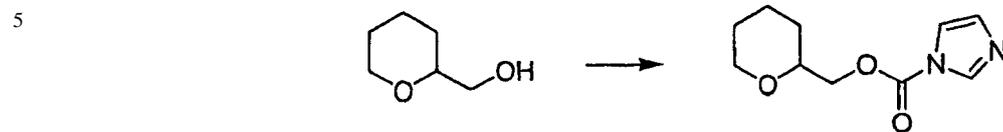
60

65



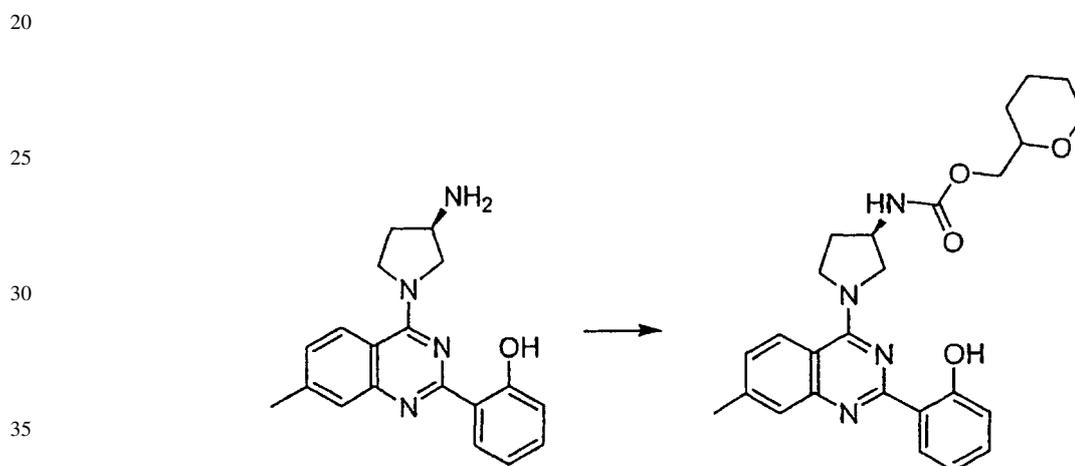
ES 2 327 945 T3

1H-imidazol-1-carboxilato de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo



15 A una mezcla de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol (369 mg, 3,17 mmol) y di(1H-imidazol-1-il)metanona (1,03 g, 6,35 mmol) se le añadieron 10,5 ml de CH₂Cl₂. La reacción se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se usó sin otra purificación. CL/EM: *m/z* 211,1 (M+H)⁺ a los 0,94 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

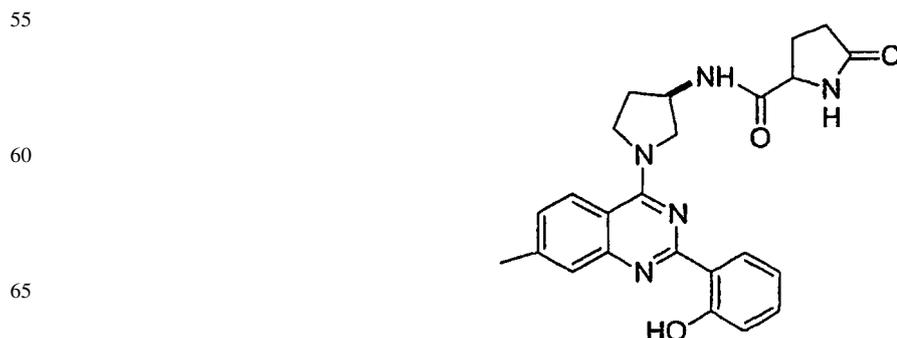
(R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo



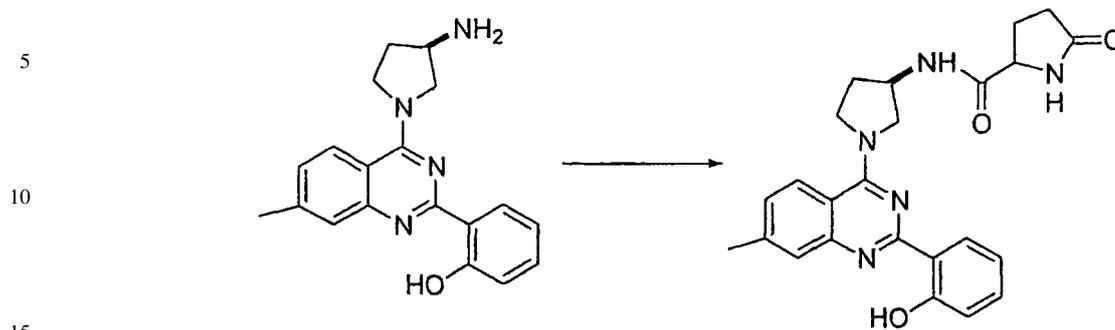
40 A una mezcla de 2-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (100 mg, 0,31 mmol) y 1H-imidazol-1-carboxilato de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo (98 mg, 0,47 mmol) se le añadieron 1,04 ml de CH₂Cl₂ y trietilamina (65 μl, 47 mg, 0,46 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a la mezcla otro equivalente de 1H-imidazol-1-carboxilato de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo (100 mg, 0,47 mmol), y la reacción se calentó a 45°C durante 4 horas. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 10%-100%/hexanos dio (R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo. CL/EM: *m/z* 463,4 (M+H)⁺ a los 2,66 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

50 Ejemplo 315

{1-[2-(2-Hidroxi-fenil)-7-metilquinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-amida del ácido (R)-5-oxo-pirrolidina-2-carboxílico



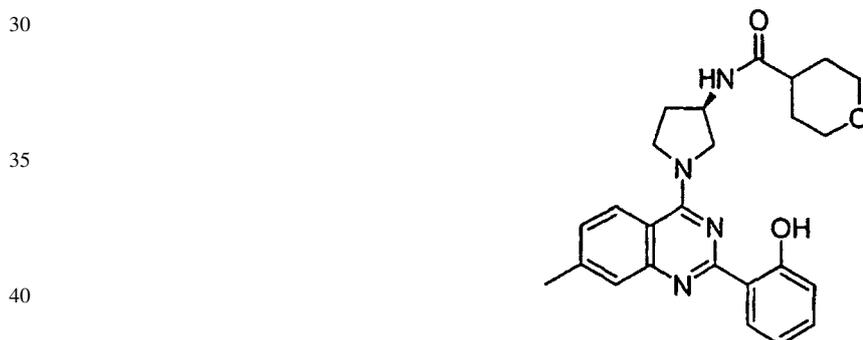
{1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metilquinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-amida del ácido (R)-5-oxo-pirrolidina-2-carboxílico



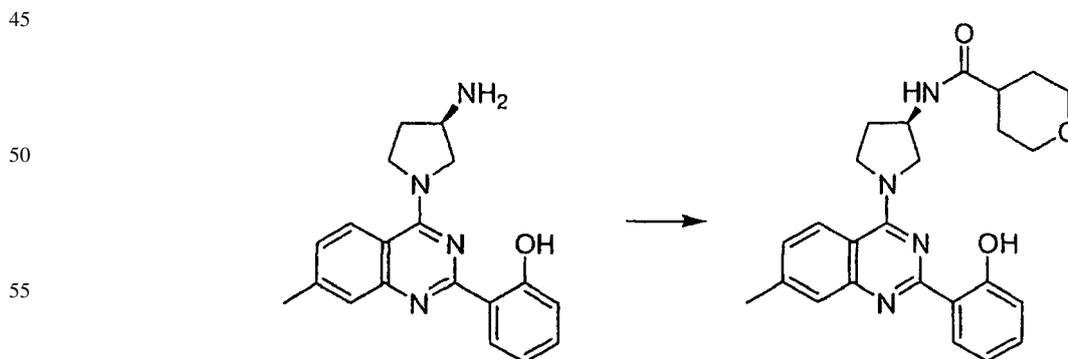
20 A (R)-2-[4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-7-metil-quinazolin-2-il]-fenol (71 mg, 0,22 mmol) se le añadieron 890 μ l de CH_2Cl_2 . A esta disolución se le añadió de manera secuencial trietilamina (47 μ l, 0,34 mmol) y ácido 5-oxo-pirrolidina-2-carboxílico (34,8 mg, 0,27 mmol) y BOP (119 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se diluyó con agua y CH_2Cl_2 (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar {1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metilquinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-amida del ácido (R)-5-oxo-pirrolidina-2-carboxílico. CL/EM: m/z 432,5 (M+H)⁺ a los 2,24 (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

25 Ejemplo 316

Tetrahydro-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-2H-piran-4-carboxamida



Tetrahydro-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-2H-piran-4-carboxamida



60 Se enfrió una disolución agitada de 2-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol) en 1 ml de DMF hasta 0°C y se le añadió ácido tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (24 mg, 0,19 mmol), seguido por la adición de trietilamina (32 mg, 44 μ l, 0,31 mmol) y HATU (71,1 mg, 0,187 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos, a continuación se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente, a continuación se filtró. La purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) dio tetrahydro-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-2H-piran-4-carboxamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 433,5 (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

65

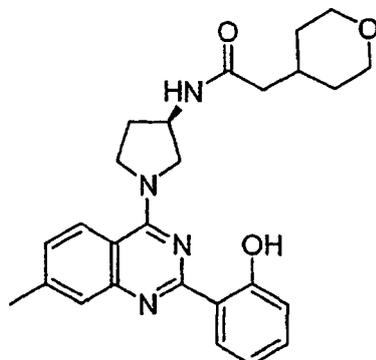
Ejemplo 317

2-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)acetamida

5

10

15



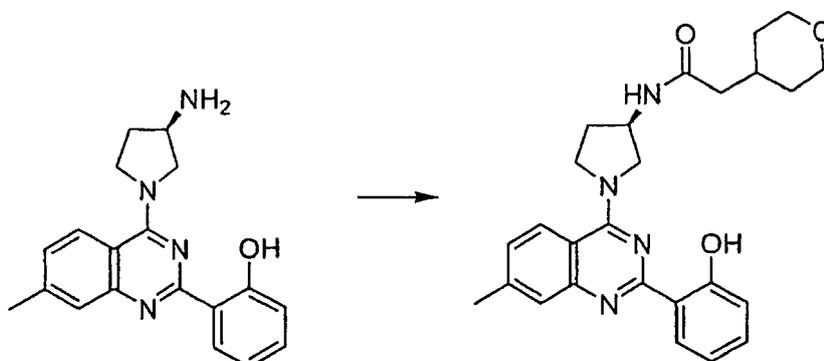
20

2-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)acetamida

25

30

35



40

A una disolución agitada de 2-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol) en 1 ml de DMF enfriada hasta 0°C se le añadió ácido 2-(tetrahydro-2Hpiran-4-il)acético (27 mg, 0,19 mmol), seguido por la adición de trietilamina (32 mg, 44 μ l, 0,31 mmol) y HATU (71,1 mg, 0,187 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos, a continuación se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente. Se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)acetamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 477,3 (M+H)⁺ a los 2,07 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

45

Ejemplo 318

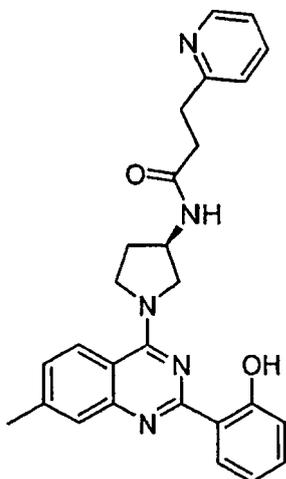
N-((R)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(piridin-2-il)propanamida

50

55

60

65



ES 2 327 945 T3

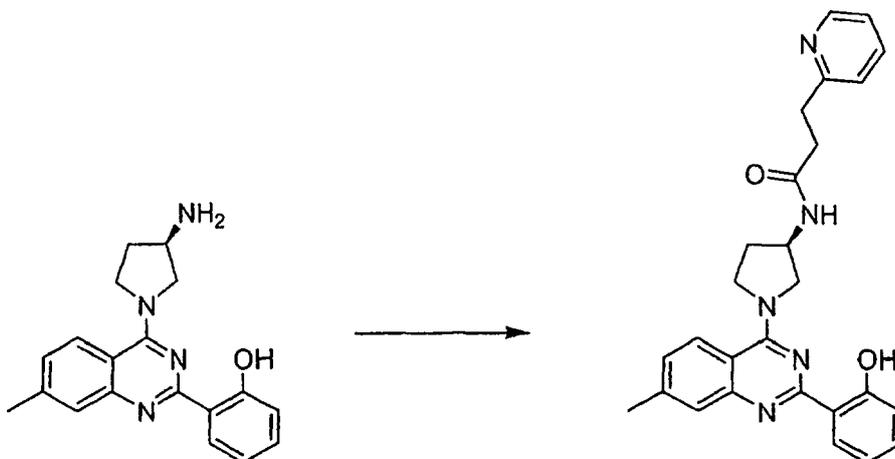
N-((*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(piridin-2-il)propanamida

5

10

15

20



25

A una disolución de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,05 g, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió ácido 3-(piridin-2-il)propanoico (30 mg, 0,195 mmol), seguido por la adición de trietilamina (42 μ l, 0,30 mmol) y HATU (74 mg, 0,195 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener *N*-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(piridin-2-il)propanamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 454,3 (M+H)⁺ a los 1,79 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

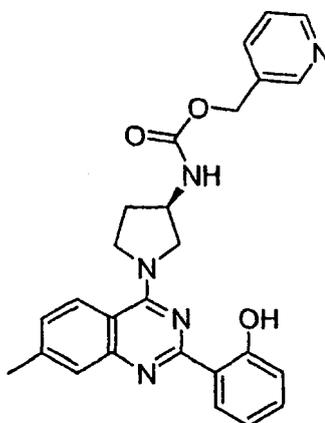
30 Ejemplo 319

(R)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (piridin-3-il)metilo

35

40

45



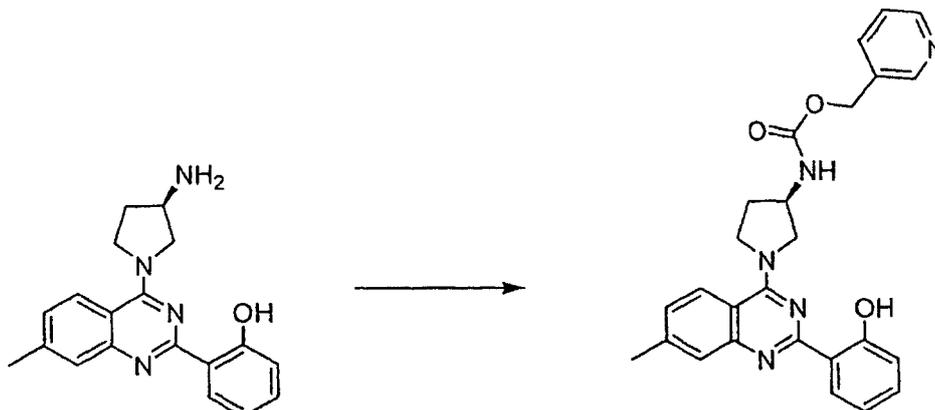
50

(R)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (piridin-3-il)metilo

55

60

65

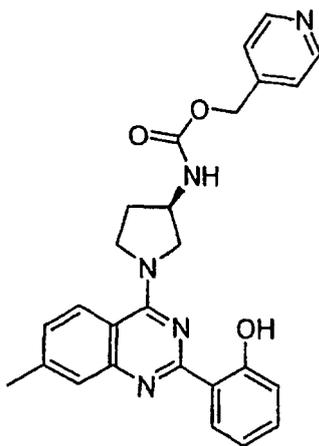


ES 2 327 945 T3

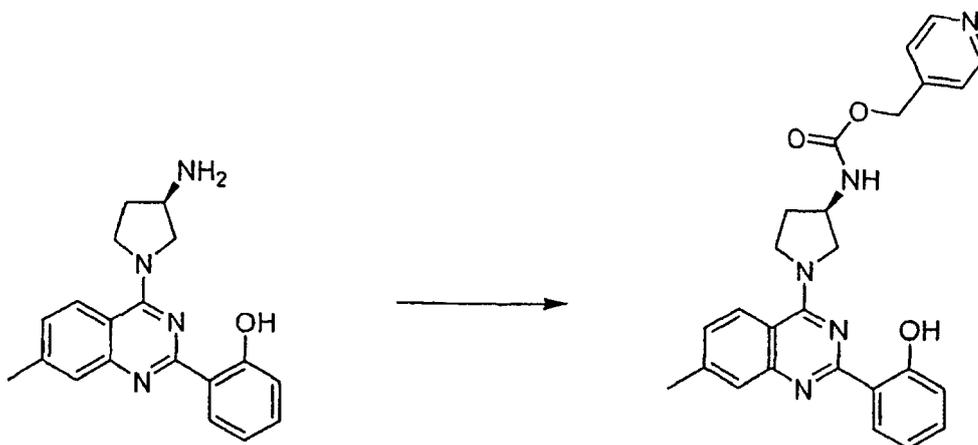
A una disolución de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol) en DMSO (0,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió trietilamina (43 μ l, 0,31 mmol), seguido por la adición de 1*H*-imidazol-1-carboxilato de (piridin-3-il)metilo (63 mg, 0,31 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar (*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (piridin-3-il)metilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 456,5 (M+H)⁺ a los 1,85 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 320

(*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (piridin-4-il)metilo



(*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (piridin-4-il)metilo



A una disolución de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol) en DMSO (0,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió trietilamina (43 μ l, 0,31 mmol), seguido por la adición de 1*H*-imidazol-1-carboxilato de (piridin-4-il)metilo (63 mg, 0,31 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar (*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (piridin-4-il)metilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 456,5 (M+H)⁺ a los 1,84 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

ES 2 327 945 T3

Ejemplo 321

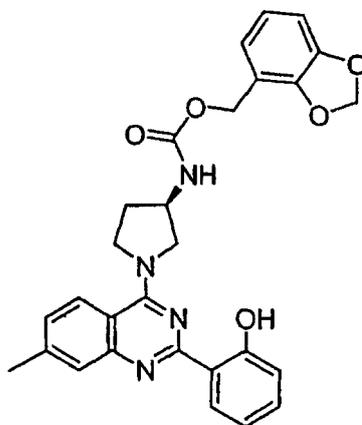
(*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (benzo[d][1,3]dioxol-7-il)metilo

5

10

15

20

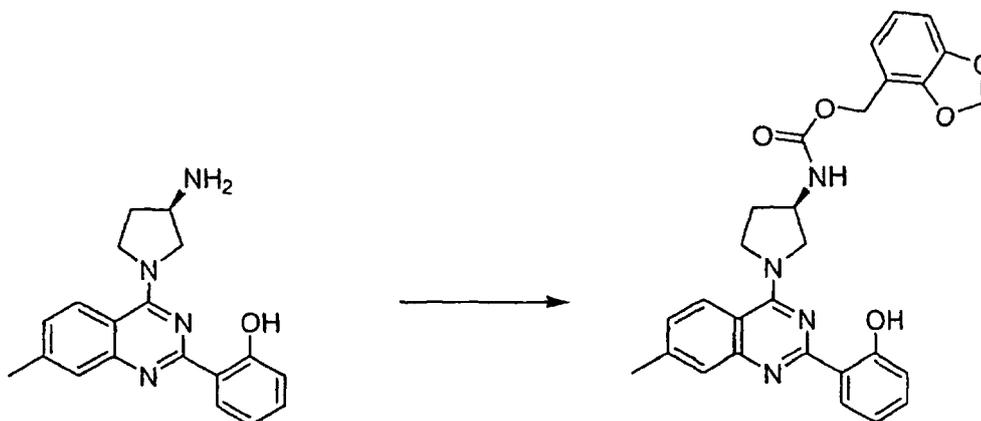


(*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (benzo[d][1,3]dioxol-7-il)metilo

25

30

35



40

45

A una disolución de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol) en DMSO (0,5 ml) se le añadió trietilamina (43 μ l, 0,31 mmol), seguido por la adición de 1*H*-imidazol-1-carboxilato de (benzo[d][1,3]dioxol-4-il)metilo (77 mg, 0,31 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar (*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (benzo[d][1,3]dioxol-7-il)metilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 499,3 (M+H)⁺ a los 2,57 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 322

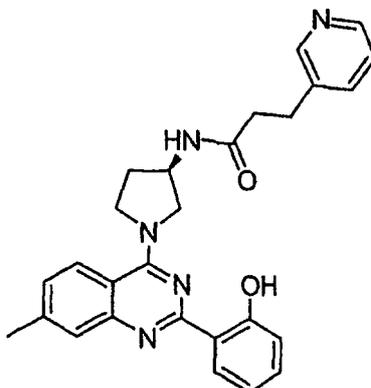
50

N-((*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(piridin-3-il)propanamida

55

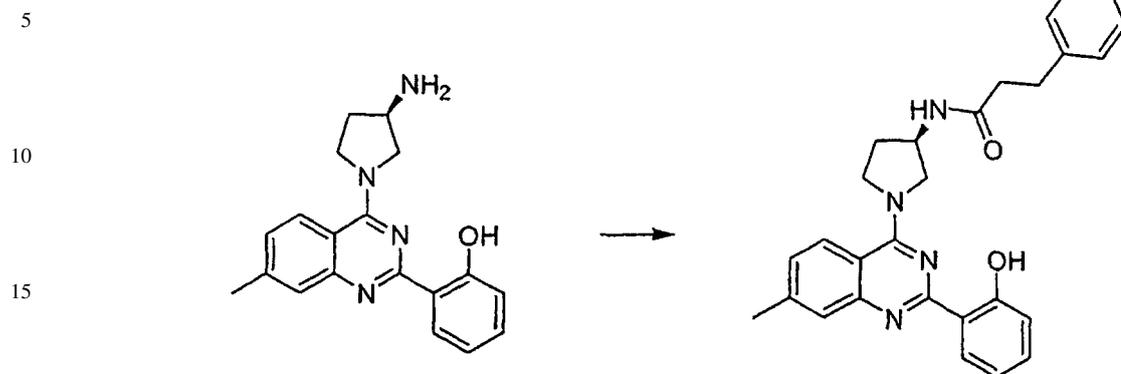
60

65



ES 2 327 945 T3

N-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(piridin-3-il)propanamida

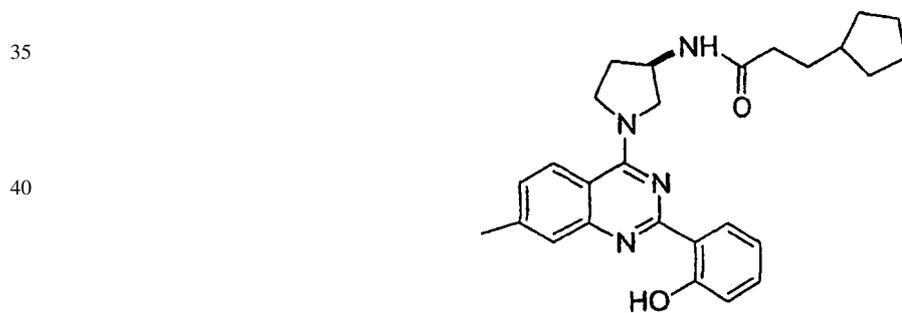


20 Se disolvió 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (249 mg, 0,778 mmol) en 2,6 ml de CH₂Cl₂. Se añadió ácido 3-(piridin-3-il)propanoico (129 mg, 0,85 mmol) seguido por trietilamina (102 mg, 141 μ l, 1,01 mmol) y BOP (378 mg, 0,85 mmol). Tras agitar la reacción durante 35 minutos a temperatura ambiente, se la filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar *N*-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(piridin-3-il)propanamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 454,4 (M+H)⁺ a los 2,08 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

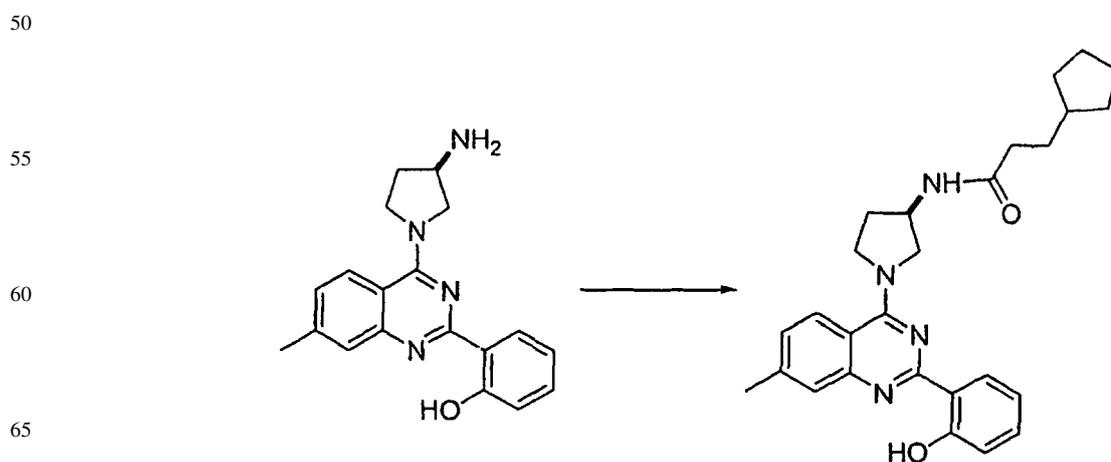
25

Ejemplo 323

30 (*R*)-3-Ciclopentil-*N*-{1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-propionamida



(*R*)-3-Ciclopentil-*N*-{1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-propionamida

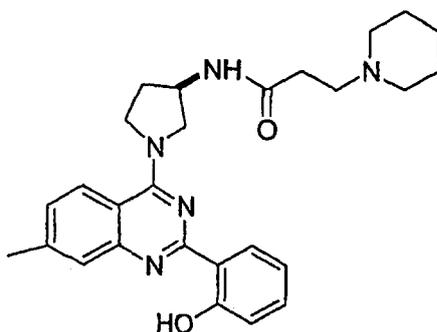


ES 2 327 945 T3

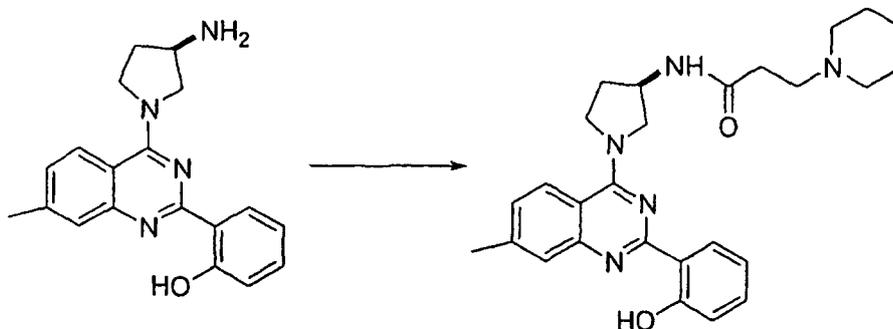
A (*R*)-2-[4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-7-metil-quinazolin-2-il]-fenol (100 mg, 0,31 mmol) se le añadió 1 ml de CH₂Cl₂, y la disolución se enfrió hasta 0°C. A esta disolución se le añadió de manera secuencial trietilamina (56,6 μl, 0,41 mmol) y cloruro de 3-ciclopentil-propionilo (57 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se diluyó con agua y CH₂Cl₂ (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa usando (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar ((*R*)-3-ciclopentil-*N*-{1-[2-(2-hidroxi-fenil)-7-metilquinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-propionamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 445,4 (M+H)⁺ a los 2,85 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 324

(R)-*N*-{1-[2-(2-Hidroxi-fenil)-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-3-piperidin-1-il-propionamida



(R)-*N*-{1-[2-(2-Hidroxi-fenil)-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-3-piperidin-1-il-propionamida

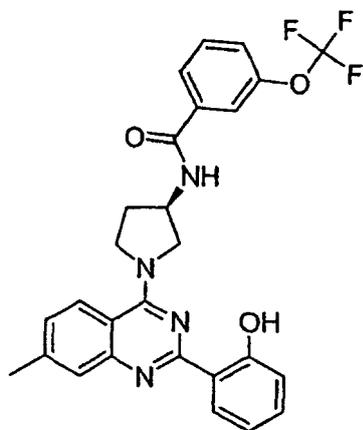


A (*R*)-2-[4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-7-metil-quinazolin-2-il]-fenol (58,6 mg, 0,18 mmol) se le añadieron 700 μl de CH₂Cl₂. A esta disolución se le añadió de manera secuencial trietilamina (38,3 μl, 0,27 mmol), ácido 3-piperidin-1-il-propiónico (37,4 mg, 0,24 mmol) y BOP (119 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se diluyó con agua y CH₂Cl₂ (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa usando CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%) para dar (*R*)-*N*-{1-[2-(2-hidroxi-fenil)-quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}-3-piperidin-1-il-propionamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 460,4 (M+H)⁺ a los 2,1 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

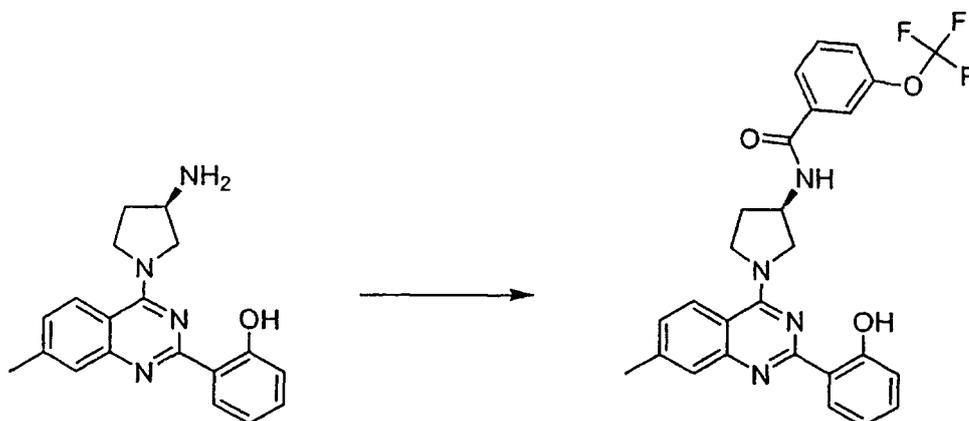
ES 2 327 945 T3

Ejemplo 325

N-((*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(trifluorometoxi)benzamida



N-((*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(trifluorometoxi)benzamida

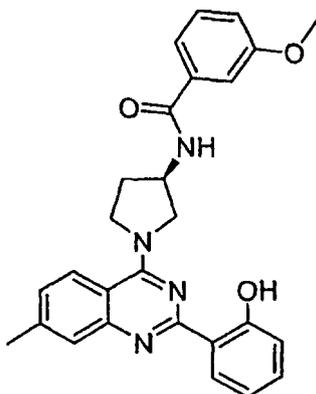


45

A una disolución agitada de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (32 mg, 0,10 mmol) y DMF (1,0 ml) se le añadió cloruro de 3-(trifluorometoxi)benzoílo (19 μ l, 0,10 mmol), a continuación se añadió trietilamina (28 μ l, 0,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) para dar *N*-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(trifluorometoxi)benzamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 509,5 ($\text{M}+\text{H}^+$) a los 2,71 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 326

N-((*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-3-metoxibenzamida



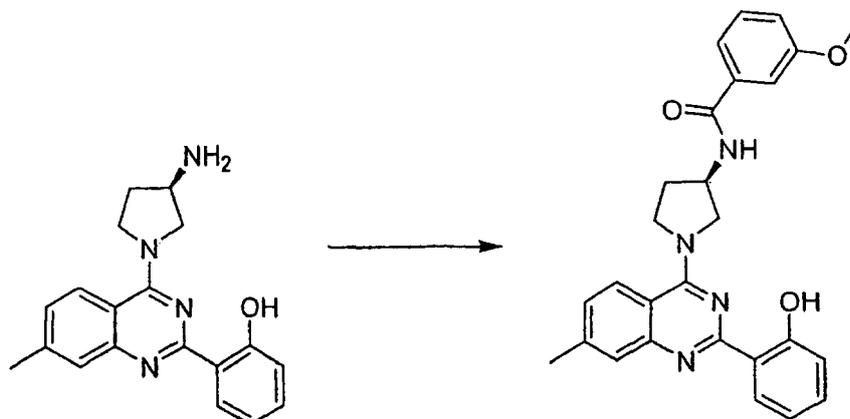
ES 2 327 945 T3

N-((R)-1-(2-(Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-3-metoxibenzamida

5

10

15



20

25

A una disolución en agitación de 2-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (32 mg, 0,10 mmol) y DMF (1,0 ml) se le añadió cloruro de 3-metoxibenzoilo (14 μ l, 0,1 mmol), seguido por la adición de trietilamina (28 μ l, 0,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se filtró y se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar *N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-3-metoxibenzamida* como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 455,3 (M+H)⁺ a los 2,43 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 327

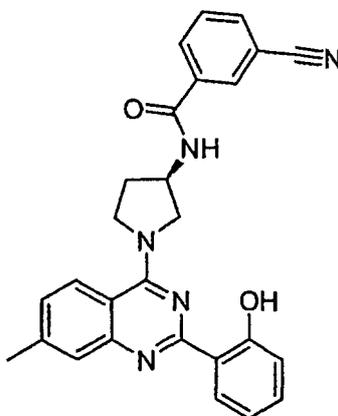
30

3-Ciano-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida

35

40

45



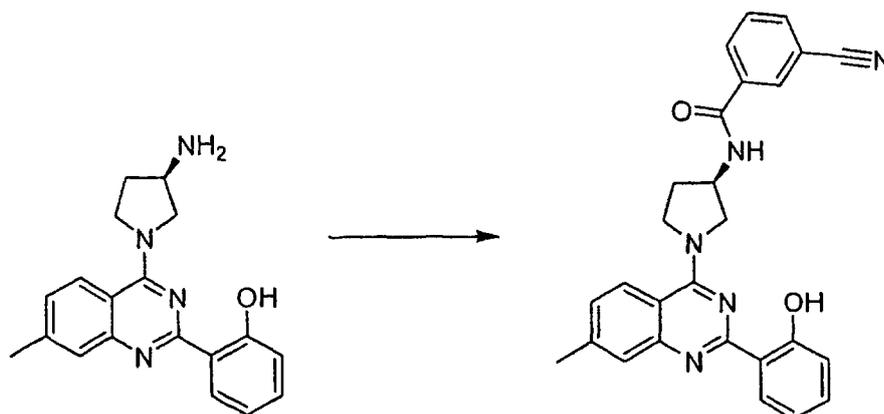
50

3-Ciano-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida

55

60

65

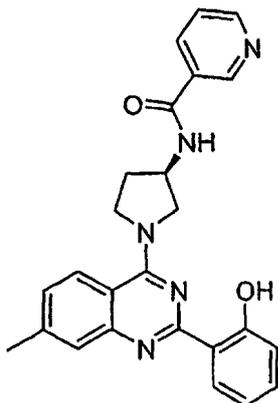


ES 2 327 945 T3

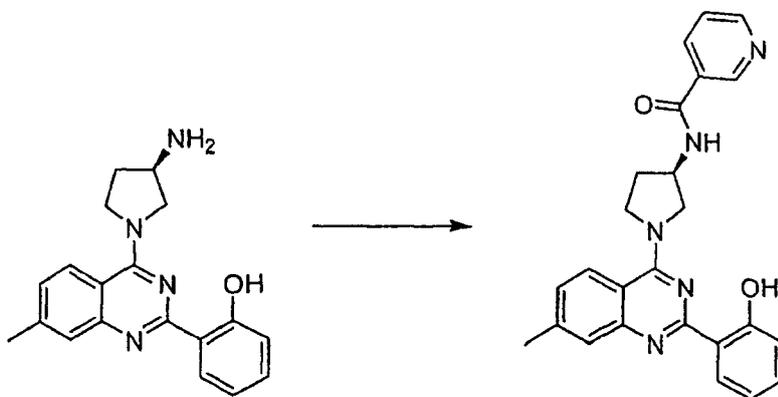
A una disolución agitada de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (32 mg, 0,10 mmol) y DMF (1,0 ml) se le añadió cloruro de 3-cianobenzofilo (17 mg, 0,10 mmol), seguido por la adición de trietilamina (28 μ l, 0,20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se filtró y se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar 3-ciano-*N*-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 450,3 (M+H)⁺ a los 2,39 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 328

N-((*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)nicotinamida



N-((*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)nicotinamida



A una disolución agitada de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (32 mg, 0,1 mmol) y DMF (1,0 ml) se le añadió cloruro de nicotinoilo (18 mg, 0,1 mmol), seguido por la adición de trietilamina (28 μ l, 0,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se filtró y se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar *N*-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)nicotinamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 426,3 (M+H)⁺ a los 1,91 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 329

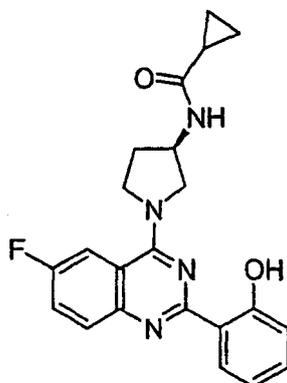
N-((*R*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)ciclopropano-carboxamida

5

10

15

20

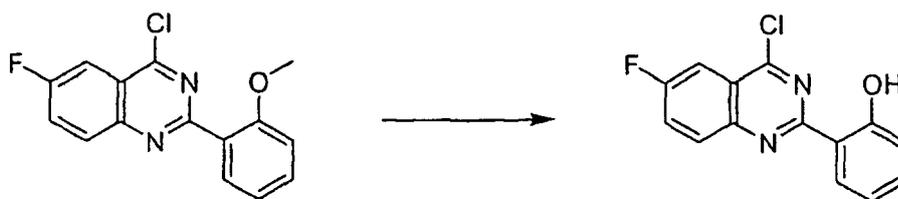


Procedimiento A

25

2-(4-Cloro-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol

30



35

40

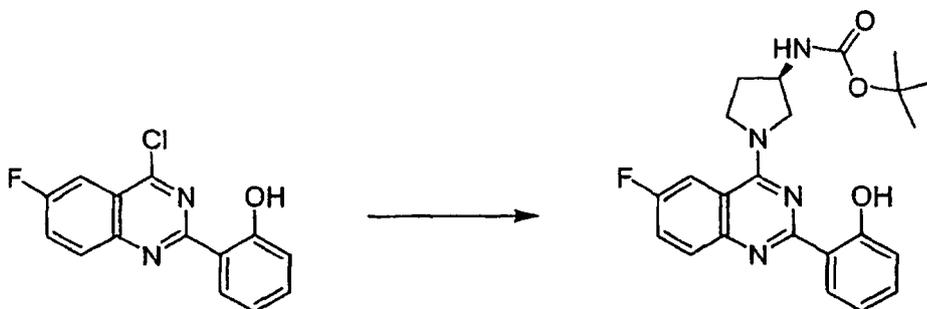
Se enfrió una disolución de 4-cloro-6-fluoro-2-(2-metoxifenil)quinazolina (3,0 g, 10,39 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) hasta -78°C . A esta disolución se le añadió gota a gota una disolución de BBr_3 1,0 M en CH_2Cl_2 (52 ml, 52 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se la neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , y la fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando CH_2Cl_2 al 5-20%/hexanos dio 2-(4-cloro-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (1,68 g, 60%). CL/EM: m/z 275,3 ($\text{M}+\text{H}^+$) a los 3,39 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

45

(R)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo

50

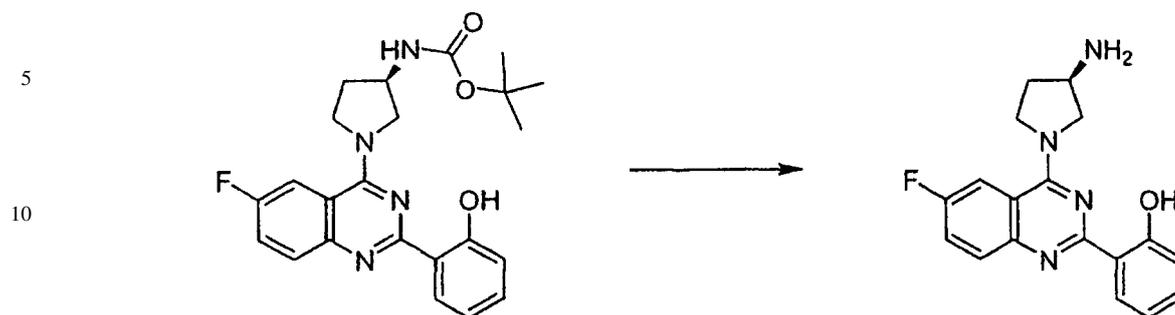
55



60

65

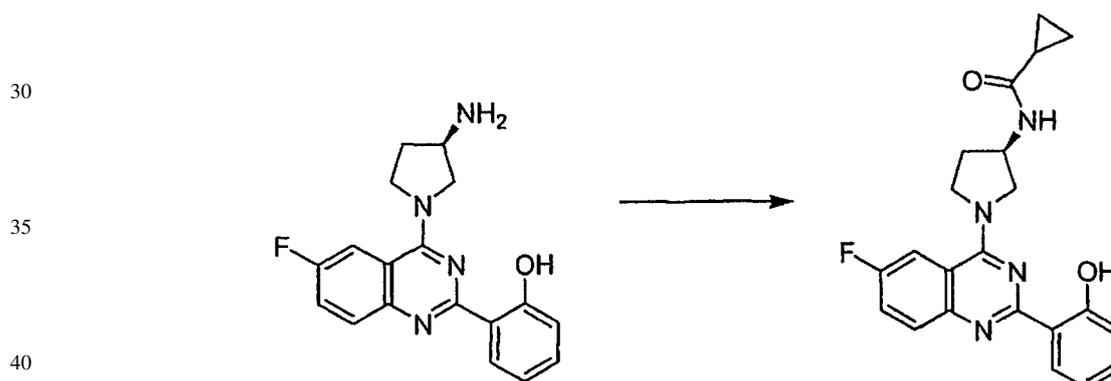
A 0°C bajo una atmósfera de N_2 , se añadió rápidamente una disolución de (*R*)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (264 mg, 1,42 mmol) y trietilamina (0,33 ml, 2,36 mmol) en CH_2Cl_2 a una disolución en agitación de 2-(4-cloro-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (325 mg, 1,18 mmol) en 15 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de extinguirla con agua, y se extrajo la fase acuosa dos veces con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-10%/ CH_2Cl_2 dio (*R*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo. CL/EM: m/z 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$) a los 2,74 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

2-(4-((*R*)-3-Aminopirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol

15 A una disolución de (*R*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (480 mg, 1,11 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió TFA (4 ml). La reacción se agitó durante una hora, se diluyó con 10 ml de CH₂Cl₂ y se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 3-20%/CH₂Cl₂ dio 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol. CL/EM: *m/z* 325,5 (M+H)⁺ a los 1,26 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

20

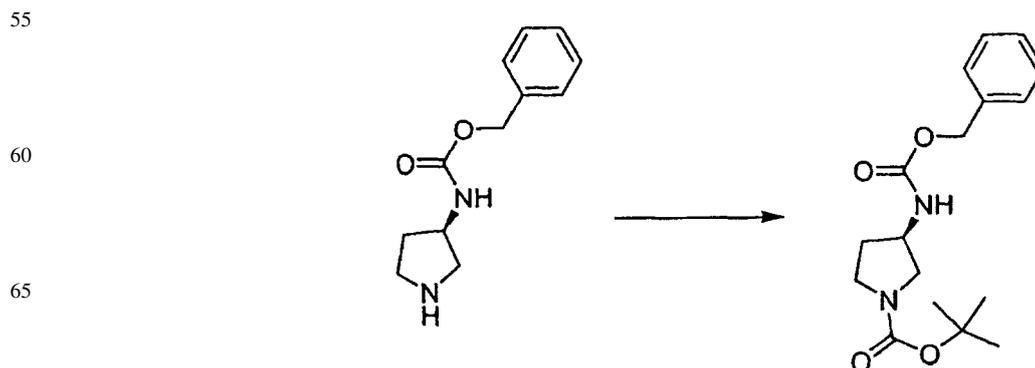
25 *N*-((*R*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)ciclopropano-carboxamida



45 A una disolución de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (0,025 g, 0,08 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió ácido ciclopropanocarboxílico (10 mg, 0,12 mmol), seguido por la adición de trietilamina (22 μ l, 0,16 mmol) y HATU (40 mg, 0,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener *N*-((*R*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)ciclopropanocarboxamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 393,3 (M+H)⁺ a los 2,23 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

50 Procedimiento B

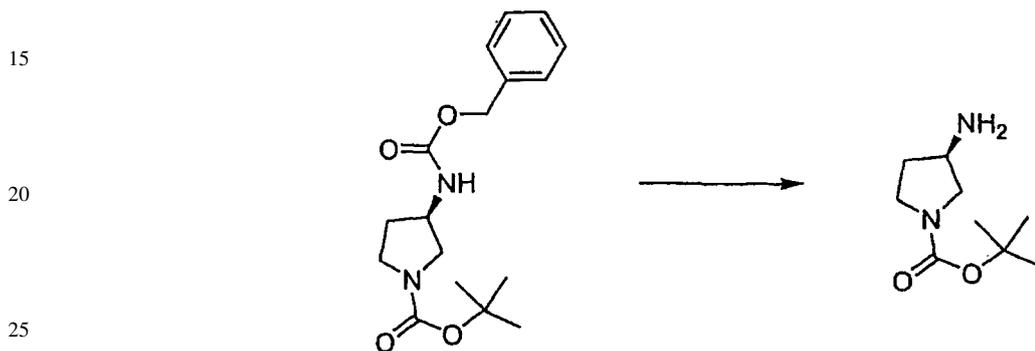
55 (*R*)-1-(*tert*-Butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo



ES 2 327 945 T3

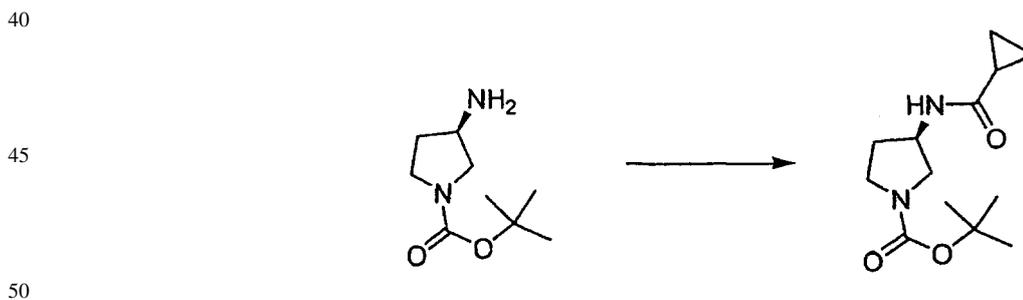
A -10°C , se añadió trietilamina (2,3 ml, 16,6 mmol) a una disolución de oxalato de (*R*)-pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (2,0 g, 6,4 mmol) en MeOH, seguido por la lenta adición de Boc_2O (1,92 ml, 8,3 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se extinguió con agua y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-10% en CH_2Cl_2 dio (*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (1,85 g, 90%). CL/EM: m/z 321,3 ($\text{M}+\text{H}^+$) a los 3,01 minutos ((CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

10 3-Aminopirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo



Bajo una atmósfera de N_2 , se añadió una disolución de (*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (1,85 g, 5,75 mmol) en 10 ml MeOH a un matraz que contenía Pd/C (185 mg, Pd al 10% en peso sobre carbono). Tras evacuar el matraz bajo vacío y purgarlo dos veces con N_2 , la reacción se agitó durante 3 horas bajo una atmósfera de H_2 a presión ambiental. La reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se evaporó el disolvente bajo presión reducida para obtener 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo que se usó sin otra purificación. CL/EM: m/z 187,3 ($\text{M}+\text{H}^+$) a los 1,07 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

3-(Ciclopropanocarboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo



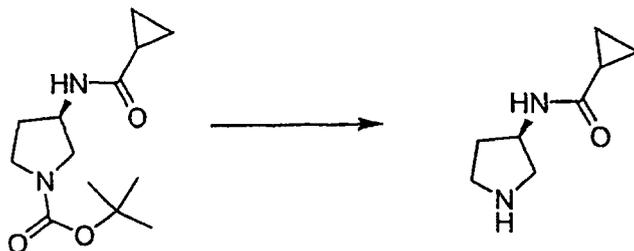
A una mezcla de 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (500 mg, 2,68 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió ácido ciclopropanocarboxílico (276 ml, 3,48 mmol), seguido por la adición de HATU (1,3 g, 3,48 mmol) y trietilamina (725 μl , 5,2 mmol). La reacción se completó tras agitar durante 1 hora. Tras extinguir con agua, se extrajo dos veces la fase acuosa con CH_2Cl_2 y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice EtOAc al 0-20%/ CH_2Cl_2 para dar 3-(ciclopropanocarboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (500 mg, 73%). CL/EM: m/z 255,3 ($\text{M}+\text{H}^+$) a los 2,33 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

ES 2 327 945 T3

N-((*R*)-Pirrolidin-3-il)ciclopropancarboxamida

5

10



15

20

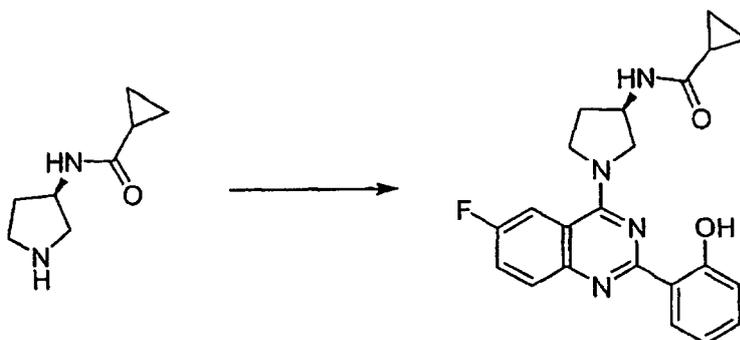
Se añadió TFA (1 ml) a una disolución de 3-(ciclopropancarboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (500 mg, 1,96 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂. Tras agitar durante 30 minutos, la reacción se extinguió con una disolución de NaOH 1 M hasta neutralidad y se extrajo dos veces con EtOAc. Se combinaron los extractos orgánicos, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar *N*-((*R*)-pirrolidin-3-il)ciclopropancarboxamida (250 mg) que se usó sin otra purificación. CL/EM: *m/z* 155,3 (M+H)⁺ a los 0,6 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

N-((*R*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)ciclopropancarboxamida

25

30

35



40

45

Se agitó una mezcla de *N*-((*R*)-pirrolidin-3-il)ciclopropancarboxamida (250 mg, 0,86 mmol), 2-(4-cloro-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (250 mg, 0,86 mmol) y trietilamina (0,240 ml, 1,72 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a temperatura ambiente. La reacción se completó tras una hora. La reacción se extinguió con agua, la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-10%/CH₂Cl₂ dio *N*-((*R*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)ciclopropancarboxamida (230 mg, 68%). CL/EM: *m/z* 393,3 (M+H)⁺ a los 2,35 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,42-8,46 (m, 2H), 8,03 (dd, *J* = 10,5, 2,6 Hz, 1H), 7,88-7,92 (m, 1H), 7,74-7,79 (m, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 4,44-4,47 (m, 1H), 4,01-4,28 (m, 3H), 3,83-3,87 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 1H), 1,99-2,06 (m, 1H), 1,51-1,57 (m, 1H), 0,63-0,73 (m, 4H).

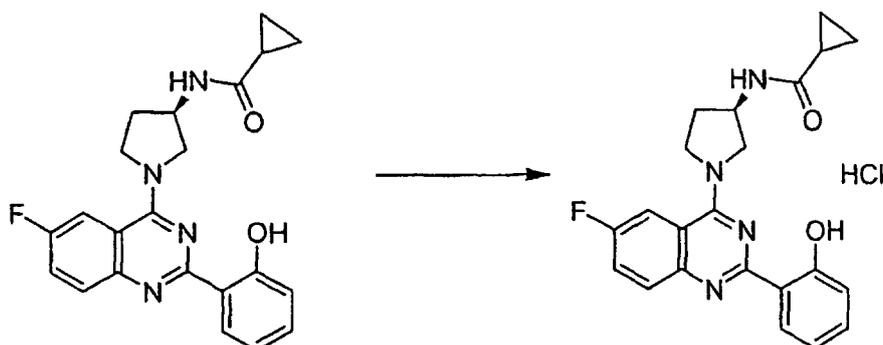
50

Clorhidrato de *N*-((*R*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)ciclopropancarboxamida

55

60

65

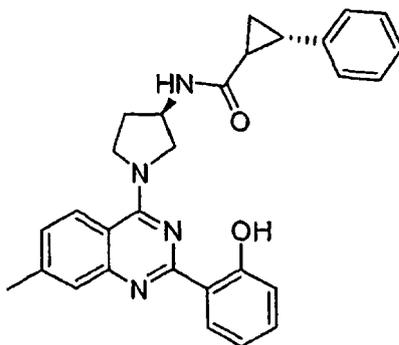


ES 2 327 945 T3

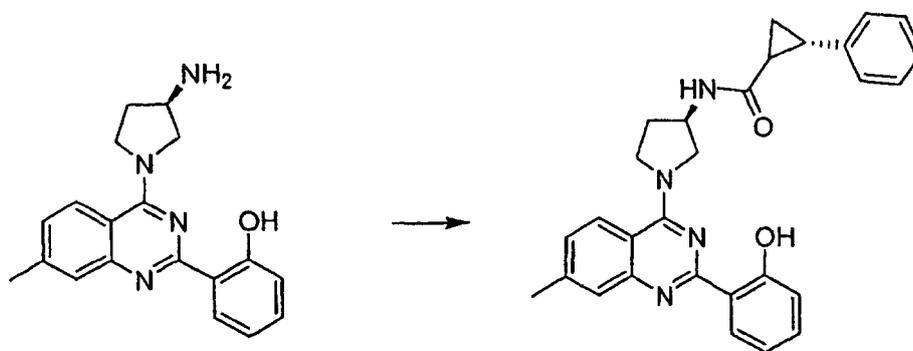
A una disolución de *N*-((*R*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)ciclopropancarboxamida (225 mg, 0,57 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ se le añadió una disolución de HCl 2 M en éter (0,28 ml, 0,57 mmol), que dio como resultado la precipitación de un sólido. Tras la adición de 20 ml de éter, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida para dar clorhidrato de *N*-((*R*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)ciclopropancarboxamida (225 mg, 91%). CL/EM: *m/z* 393,3 (M+H)⁺ a los 2,43 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 7,91-7,94 (m, 1H), 7,79-7,83 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,00-7,03 (m, 2H), 4,44 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,09-4,23 (m, 3H), 3,87-3,90 (m, 1H), 2,25-2,34 (m, 1H), 2,02-2,09 (m, 1H), 1,49-1,55 (m, 1H), 0,68-0,71 (m, 4H).

Ejemplo 330

(2*S*)-*N*-((*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-2-fenilciclopropancarboxamida



(2*S*)-*N*-((*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-2-fenilciclopropancarboxamida



Se disolvió 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol) en 260 μl de CH₂Cl₂ anhidro y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de (2*R*)-2-fenilciclopropancarbonilo (31 mg, 0,17 mmol) disuelto en 260 μl de CH₂Cl₂ anhidro a la mezcla seguido por trietilamina (21 mg, 28 μl, 0,20 mmol). La reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar (2*S*)-*N*-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-2-fenilciclopropancarboxamida como la sal TFA. CL/EM (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)), CL/EM: *m/z* 465,4 (M+H)⁺ a los 2,88 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

ES 2 327 945 T3

Ejemplo 331

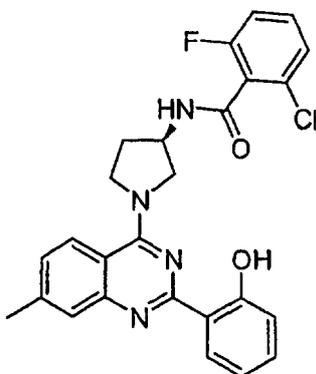
2-Cloro-6-fluoro-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida

5

10

15

20

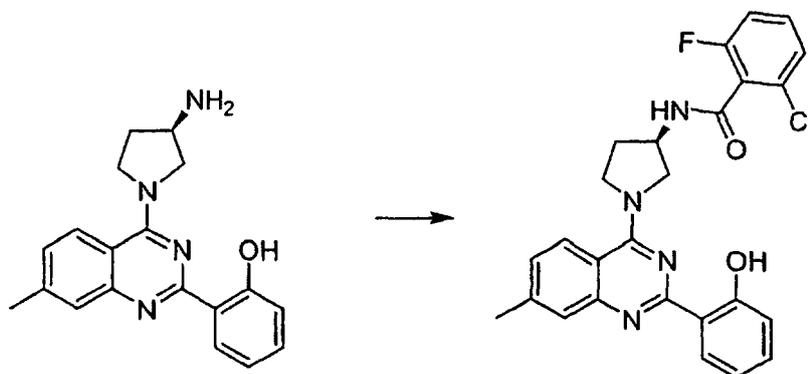


2-Cloro-6-fluoro-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida

25

30

35



40

45

Se disolvió 2-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol) en 260 μ l de CH_2Cl_2 anhidro y se enfrió hasta 0°C . Se añadió gota a gota cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzóilo (36 mg, 0,18 mmol) disuelto en 260 μ l de CH_2Cl_2 anhidro a la mezcla seguido por trietilamina (21 mg, 28 μ l, 0,20 mmol). La reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) para dar 2-cloro-6-fluoro-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 477,3 ($\text{M}+\text{H}^+$) a los 2,81 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

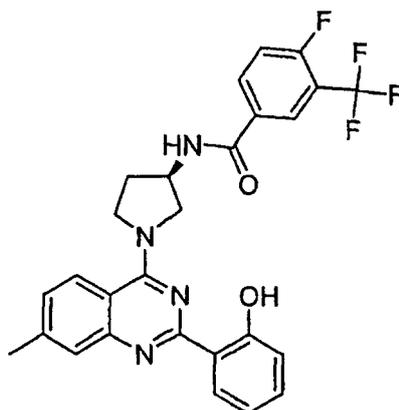
Ejemplo 332

4-Fluoro-3-(trifluorometil)-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida

55

60

65



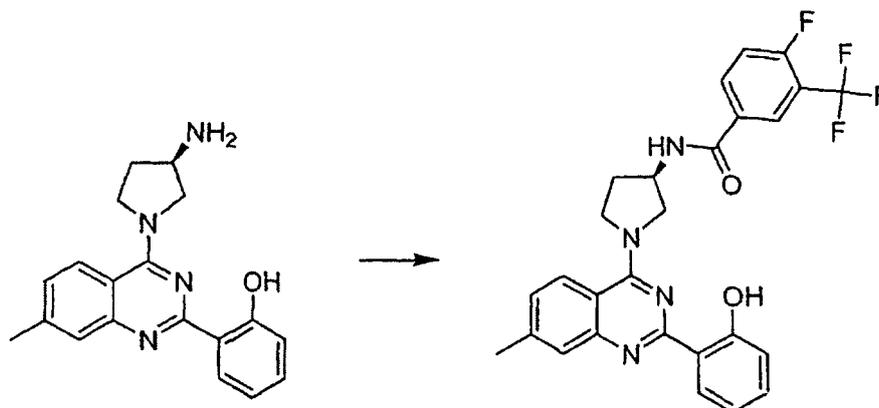
ES 2 327 945 T3

4-Fluoro-3-(trifluorometil)-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida

5

10

15



20 Se disolvió 2-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol) en 260 μ l de CH_2Cl_2 anhidro y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoílo (42 mg, 0,18 mmol) disuelto en 260 μ l de CH_2Cl_2 anhidro a la mezcla seguido por trietilamina (21 mg, 28 μ l, 0,20 mmol). La reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) para dar 4-fluoro-3-(trifluorometil)-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 511,5 (M+H)⁺ a los 3,07 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

25

Ejemplo 333

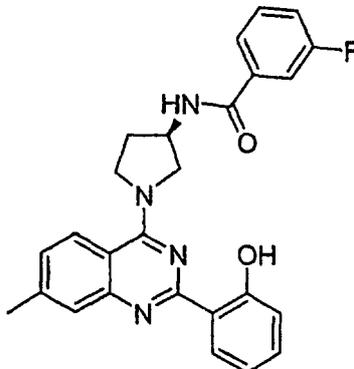
30

3-Fluoro-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida

35

40

45



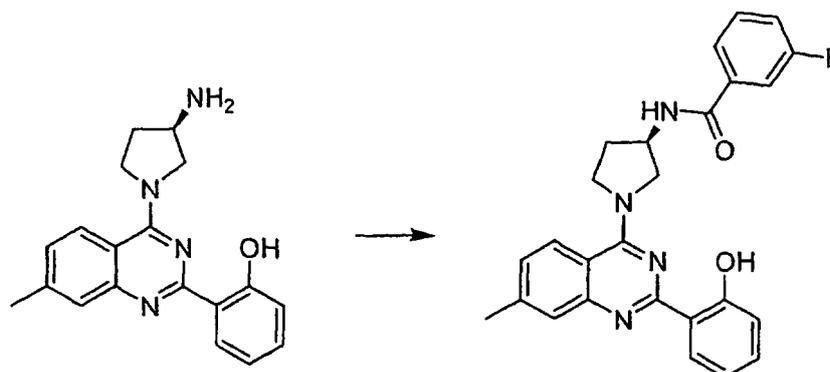
50

3-Fluoro-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida

55

60

65

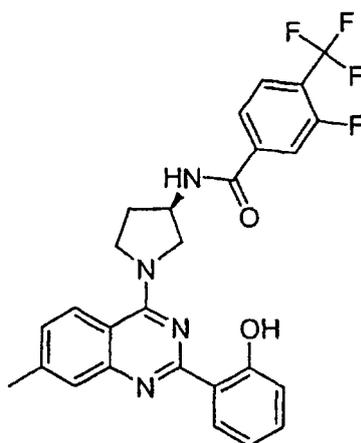


ES 2 327 945 T3

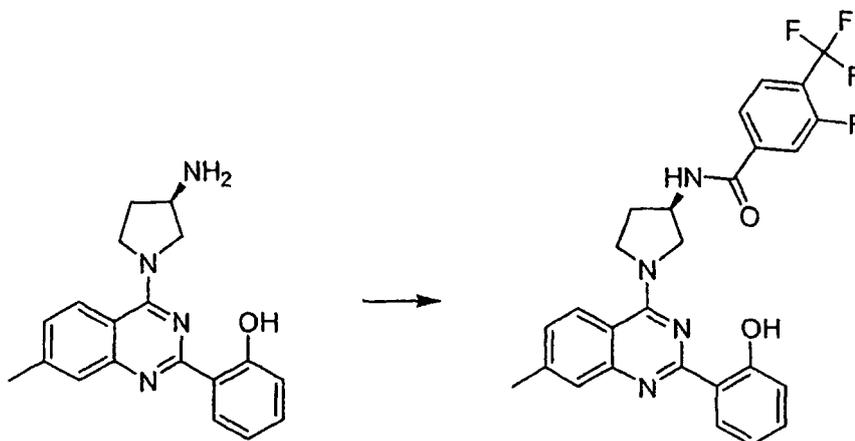
Se disolvió 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol) en 260 μ l de CH_2Cl_2 anhidro y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de 3-fluorobenzóilo (30 mg, 0,18 mmol) disuelto en 260 μ l de CH_2Cl_2 anhidro a la mezcla seguido por trietilamina (21 mg, 28 μ l, 0,20 mmol). La reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C y se purificó por medio de HPLC en fase inversa ((CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) para dar 3-fluoro-*N*-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 443,5 ($\text{M}+\text{H}^+$) a los 2,83 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 334

3-Fluoro-4-(trifluorometil)-*N*-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida



3-Fluoro-4-(trifluorometil)-*N*-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida



Se disolvió 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol) en 260 μ l de CH_2Cl_2 anhidro y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzóilo (42 mg, 0,18 mmol) disuelto en 260 μ l de CH_2Cl_2 anhidro a la mezcla seguido por trietilamina (21 mg, 28 μ l, 0,20 mmol). La reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) para dar 3-fluoro-4-(trifluorometil)-*N*-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 511,5 ($\text{M}+\text{H}^+$) a los 3,1 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 335

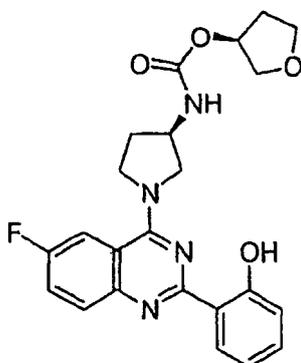
(R)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *(S)*-tetrahidrofuran-3-ilo

5

10

15

20

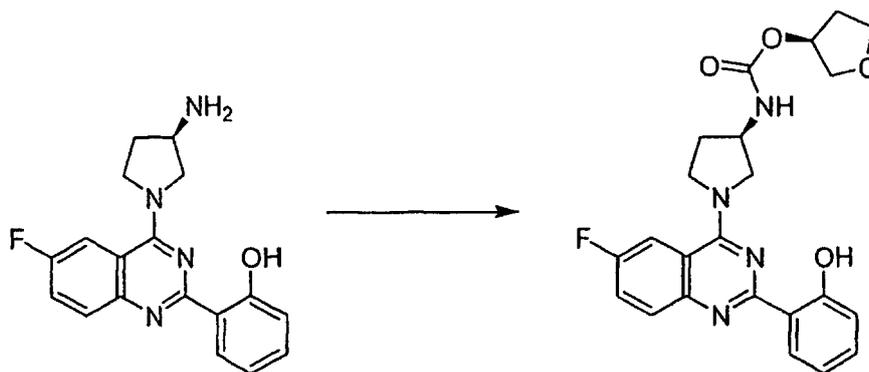
*(R)*-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *(S)*-tetrahidrofuran-3-ilo

25

30

35

40



Se enfrió una disolución de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (0,03 g, 0,092 mmol) en DMF (1,0 ml) hasta -40°C . A esta mezcla se le añadió trietilamina ($26\ \mu\text{l}$, 0,184 mmol), seguido por la adición de cloroformato de *(S)*-tetrahidrofuran-3-ilo (0,014 g, 0,092 mmol). Tras dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente la mezcla se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) para obtener *(R)*-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *(S)*-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 439,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 2,25 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

50

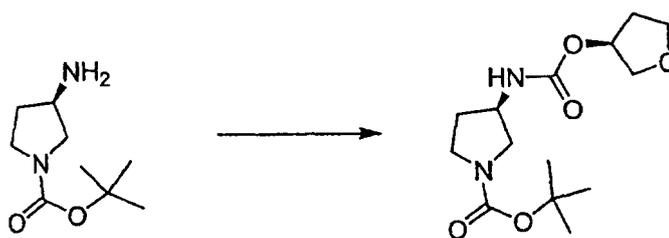
Procedimiento B

(R)-1-(*tert*-Butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *(S)*-tetrahidrofuran-3-ilo

55

60

65



ES 2 327 945 T3

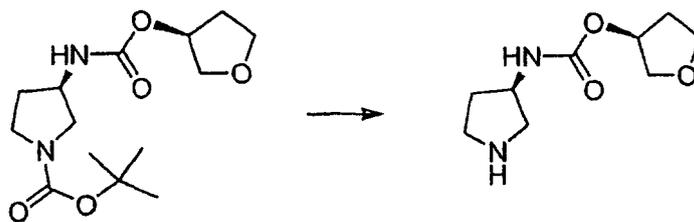
A una disolución de 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (500 mg, 2,6 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ se le añadió trietilamina (0,73 ml, 5,2 mmol), y la reacción se enfrió hasta -20°C. Se añadió cloroformato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (525 mg, 3,48 mmol) en porciones durante un período de 10 minutos a la mezcla de reacción anterior. Tras dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente, se la extinguió con agua y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar (*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-20% en CH₂Cl₂ dio (*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (490 mg, 63%). CL/EM: *m/z* 301,3 (M+H)⁺ a los 2,35 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

10

(*R*)-Pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo

15

20



25

30

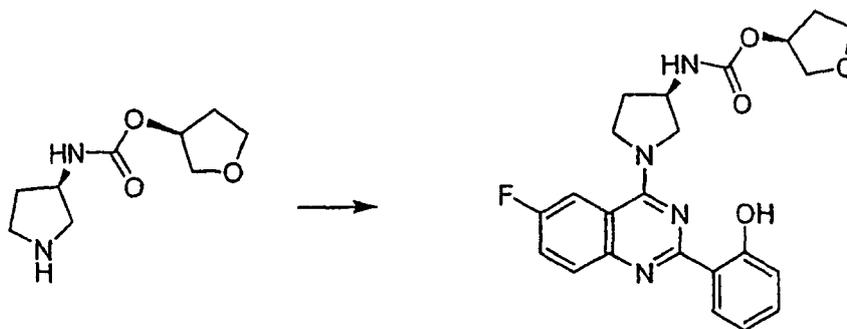
Se añadió TFA (1 ml) a una disolución de (*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (490 mg, 1,63 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂. Tras agitar durante 30 minutos, la reacción se extinguió con NaOH y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar (*R*)-pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (230 mg) que se usó sin otra purificación. CL/EM: *m/z* 201,3 (M+H)⁺ a los 0,59 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

35

(*R*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo

40

45



50

55

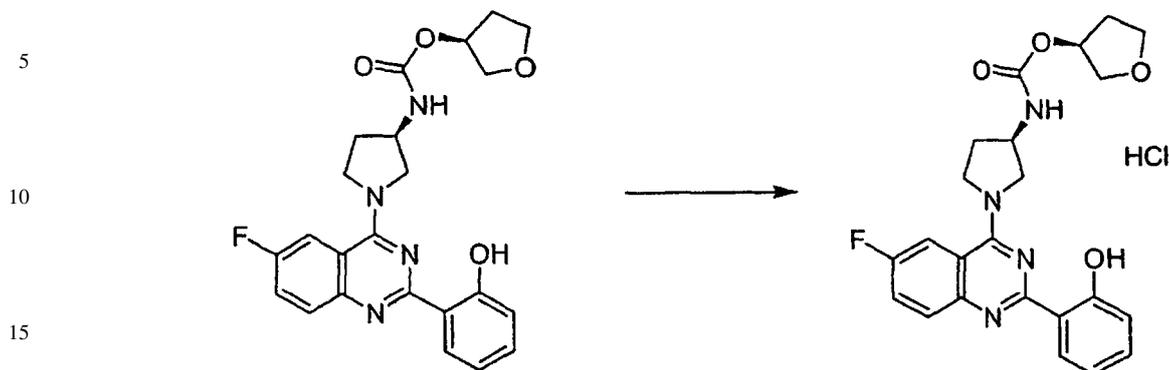
60

Se agitó una mezcla de (*R*)-pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (225 mg, 1,12 mmol), 2-(4-cloro-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (250 mg, 0,86 mmol), y trietilamina (0,240 ml, 1,72 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a temperatura ambiente. La reacción se completó en una hora. La reacción se extinguió con agua, se extrajo la fase acuosa dos veces con CH₂Cl₂, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-10%/CH₂Cl₂ dio (*R*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (250 mg, 66%). CL/EM: *m/z* 439,5 (M+H)⁺ a los 2,40 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,87-7,91 (m, 1H), 7,74-7,79 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 6,91-6,96 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,21-4,25 (m, 2H), 4,12-4,14 (m, 1H), 4,01-4,06 (m, 1H), 3,87-3,89 (m, 1H), 3,65-3,78 (m, 4H), 2,02-2,26 (m, 3H), 1,82-1,89 (m, 1H).

65

ES 2 327 945 T3

Clorhidrato (*R*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo

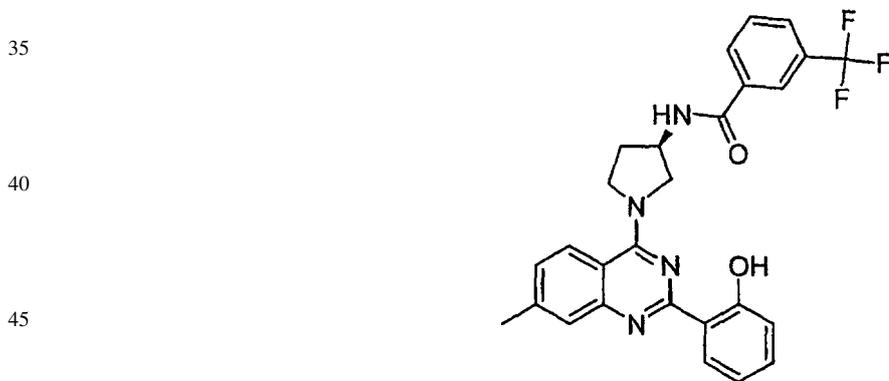


20 A una mezcla de (*R*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (250 mg, 0,57 mmol) y CH_2Cl_2 (25 ml) se le añadió una disolución de HCl 2,0 M en éter (0,285 ml, 0,57 mmol). Tras la adición del éter (40 ml), se agitó la reacción durante 1 hora. El sólido resultante se filtró y se secó para dar clorhidrato de (*R*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo. CL/EM: m/z 439,5 (M+H)⁺ a los 2,25 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,90-7,94 (m, 1H), 7,78-7,83 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,00-7,03 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,09-4,25 (m, 4H), 3,90-3,92 (m, 1H), 3,62-3,75 (m, 4H), 2,22-2,27 (m, 1H), 2,03-2,14 (m, 2H), 1,83-1,91 (m, 1H).

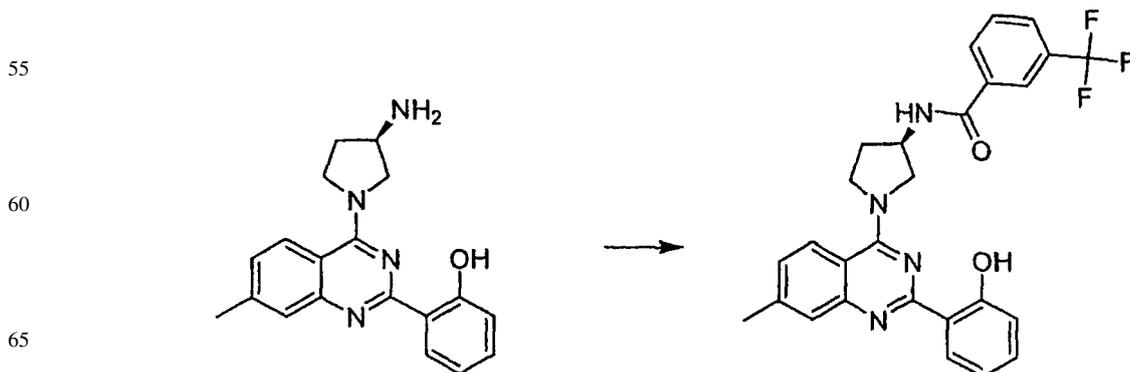
25

Ejemplo 336

3-(Trifluorometil)-*N*-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida



50 3-(Trifluorometil)-*N*-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida



ES 2 327 945 T3

Se disolvió 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (130 mg, 0,406 mmol) en 0,7 ml de CH₂Cl₂ anhidro y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de 3-(trifluorometil)benzoílo (42 mg, 0,18 mmol) disuelto en 0,7 ml de CH₂Cl₂ anhidro a la mezcla seguido por trietilamina (53 mg, 74 μl, 0,52 mmol). La reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar 3-(trifluorometil)-*N*-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 493,5 (M+H)⁺ a los 3,03 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

10 Ejemplo 337

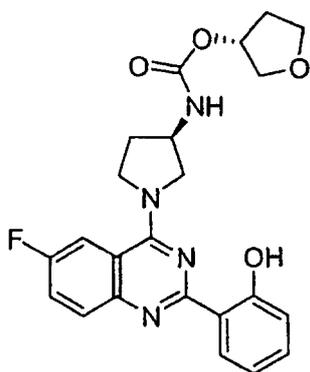
(*R*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofurano-3-ilo

15

20

25

30

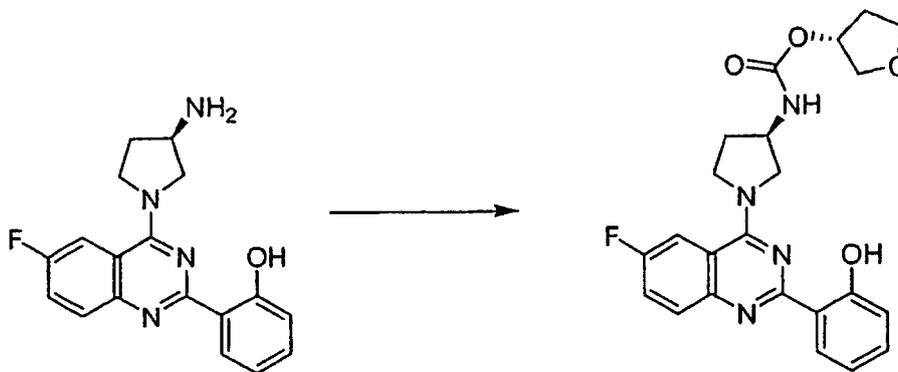


35

40

45

50



55

60

65

A una disolución de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (0,03 g, 0,092 mmol) en DMF (1,0 ml) se la enfrió hasta -40°C, se añadió trietilamina (26 μl, 0,184 mmol), seguido por la adición de cloroformato de (*R*)-tetrahidrofurano-3-ilo (0,014 g, 0,092 mmol). Tras calentar hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener (*R*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofurano-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 439,5 (M+H)⁺ a los 2,25 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

ES 2 327 945 T3

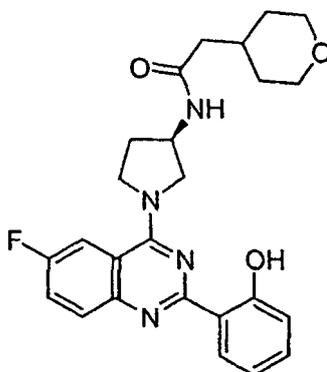
Ejemplo 338

N-((*R*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetamida

5

10

15



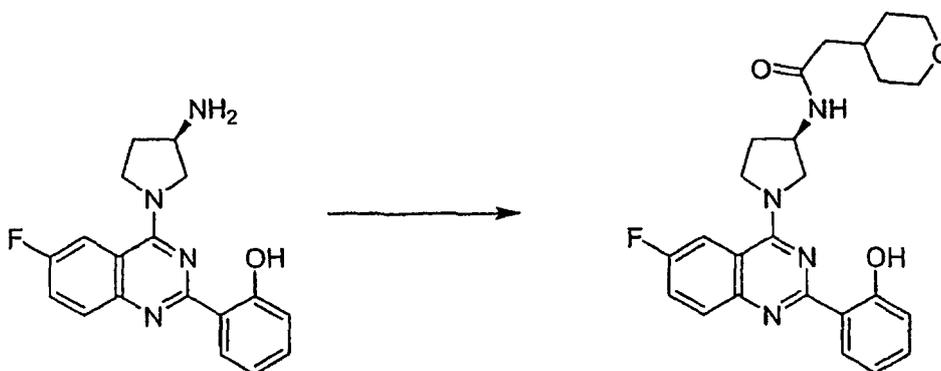
20

N-((*R*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetamida

25

30

35



40

A una disolución de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (0,03 g, 0,092 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió ácido 2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acético (0,017 g, 0,12 mmol), seguido por la adición de trietilamina (25,6 μ l, 0,184 mmol) y HATU (0,045 g, 0,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener *N*-((*R*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 451,5 (M+H)⁺ a los 2,15 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

45

Ejemplo 339

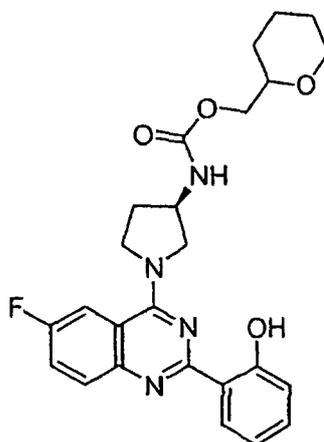
50

(*R*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metilo

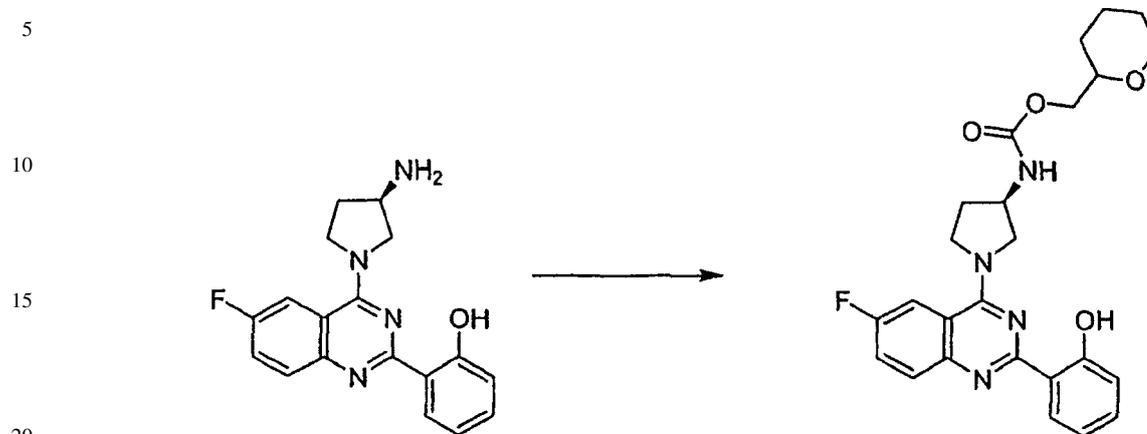
55

60

65



(R)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metilo



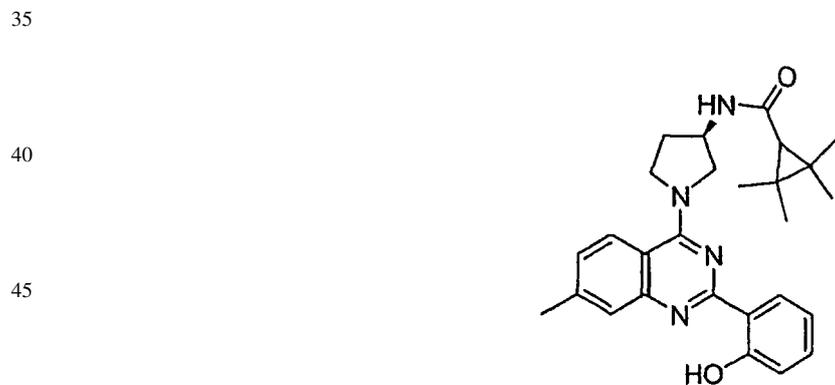
25

A una disolución de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol) en DMSO (0,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió trietilamina (43 μ l, 0,31 mmol), seguido por la adición de 1*H*-imidazol-1-carboxilato de (tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metilo (39 mg, 0,13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar (*R*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 467,3 (M+H)⁺ a los 3,13 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

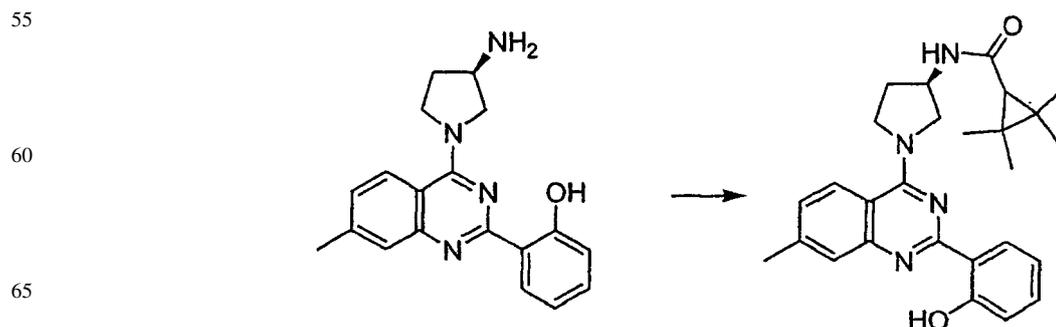
30

Ejemplo 340

N-((*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-2,2,3,3-tetrametilciclopropancarboxamida



N-((*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-2,2,3,3-tetrametilciclopropancarboxamida



ES 2 327 945 T3

Se disolvió 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,156 mmol) en 0,52 ml de CH₂Cl₂ anhidro. Se añadió ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico (26,63 mg, 0,18 mmol), seguido por trietilamina (22,14 mg, 30,49 μl, 0,22 mmol) y BOP (82,93 mg, 0,18 mmol). Tras agitar la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente, se la filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar *N*-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 445,4 (M+H)⁺ a los 2,95 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

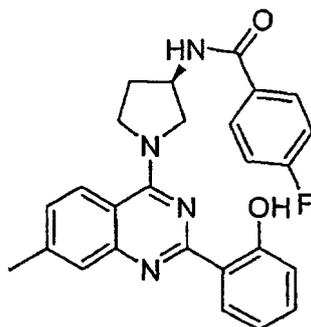
10 Ejemplo 341

4-Fluoro-N-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida

15

20

25

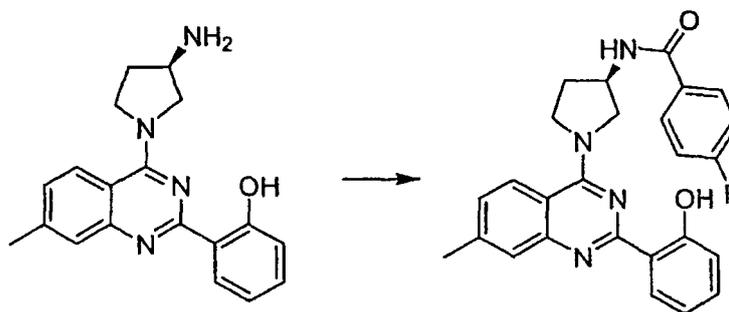


4-Fluoro-N-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida

30

35

40



Se disolvió 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol) en 260 μl de CH₂Cl₂ anhidro y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de 4-fluorobenoilo (25 mg, 0,15 mmol) disuelto en 260 μl de CH₂Cl₂ anhidro a la mezcla seguido por trietilamina (19 mg, 26 μl, 0,18 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar 4-fluoro-*N*-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 443,4 (M+H)⁺ a los 2,73 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

50

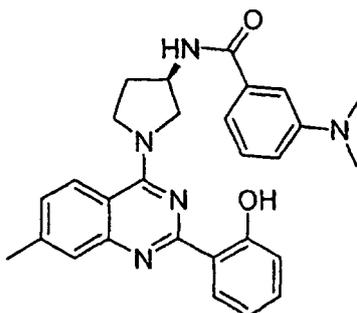
Ejemplo 342

3-(Dimetilamino)-N-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida

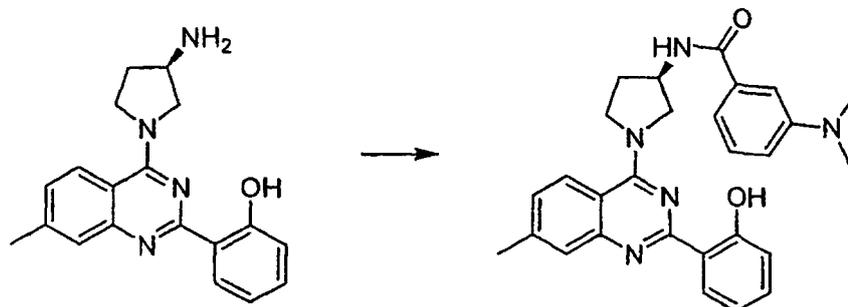
55

60

65



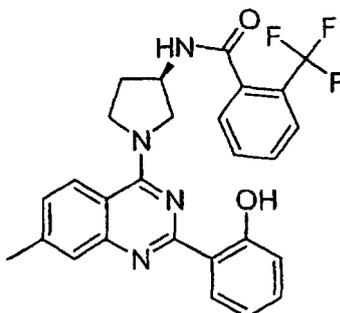
3-(Dimetilamino)-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida



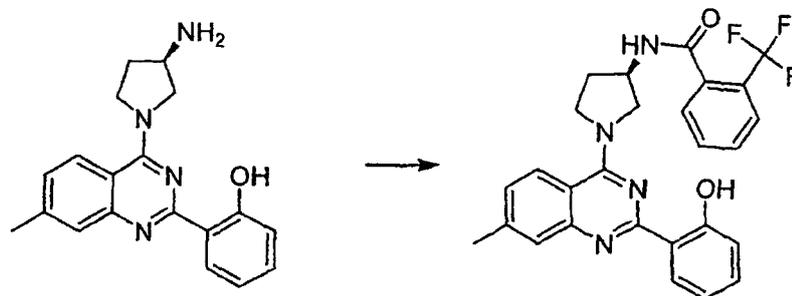
20 Se disolvió 2-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol) en 260 μ l de CH_2Cl_2 anhidro y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota clorhidrato de cloruro de 3-(dimetilamino)benzoílo (34 mg, 0,15 mmol) disuelto en 260 μ l de CH_2Cl_2 anhidro a la mezcla seguido por trietilamina (32 mg, 44 μ l, 0,31 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 horas a 0°C y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) para dar 3-(dimetilamino)-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 468,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 2,39 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 343

2-(Trifluorometil)-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida



2-(Trifluorometil)-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida



60 Se disolvió 2-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol) en 260 μ l de CH_2Cl_2 anhidro y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de 2-(trifluorometil)benzoílo (39 mg, 0,18 mmol) disuelto en 260 μ l de CH_2Cl_2 anhidro a la mezcla seguido por trietilamina (21 mg, 28 μ l, 0,20 mmol). La reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) para dar 2-(trifluorometil)-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 493,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 2,76 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

ES 2 327 945 T3

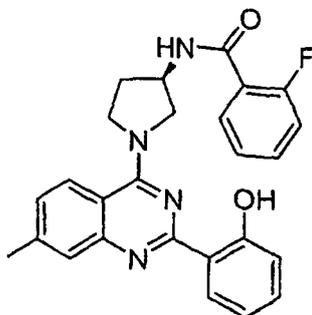
Ejemplo 344

2-Fluoro-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida

5

10

15



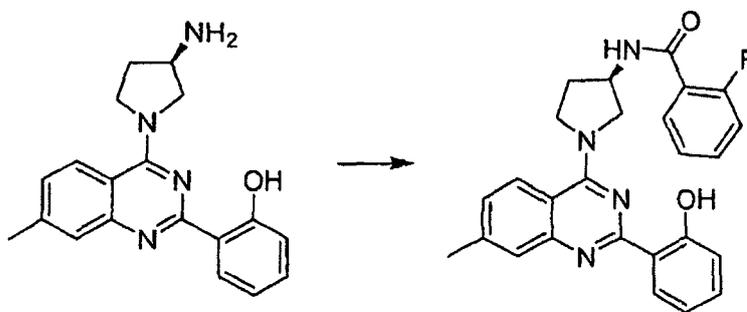
20

2-Fluoro-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida

25

30

35



40

Se disolvió 2-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50,6 mg, 0,158 mmol) en 260 μ l de CH_2Cl_2 anhidro y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de 2-fluorobenzoylo (27 mg, 0,17 mmol) disuelto en 260 μ l de CH_2Cl_2 anhidro a la mezcla seguido por trietilamina (21 mg, 0,20 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) para dar 2-fluoro-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)benzamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 443,4 (M+H)⁺ a los 2,69 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

45

Ejemplo 345

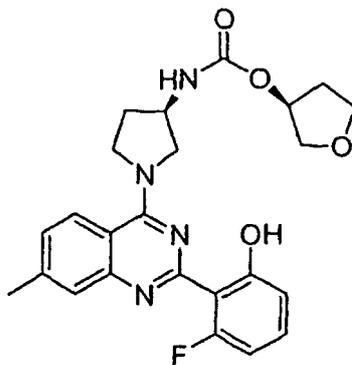
(R)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo

50

55

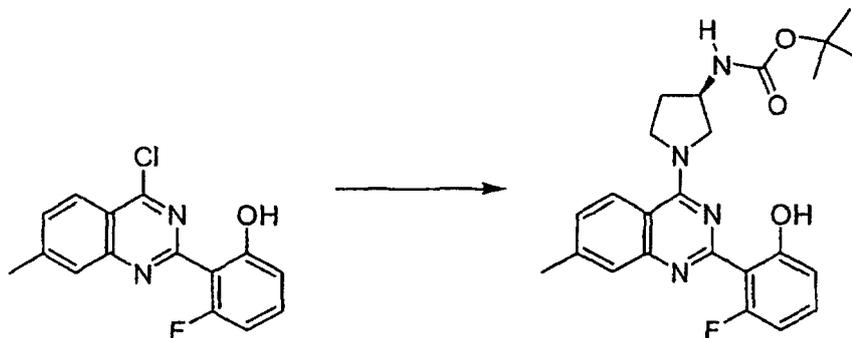
60

65



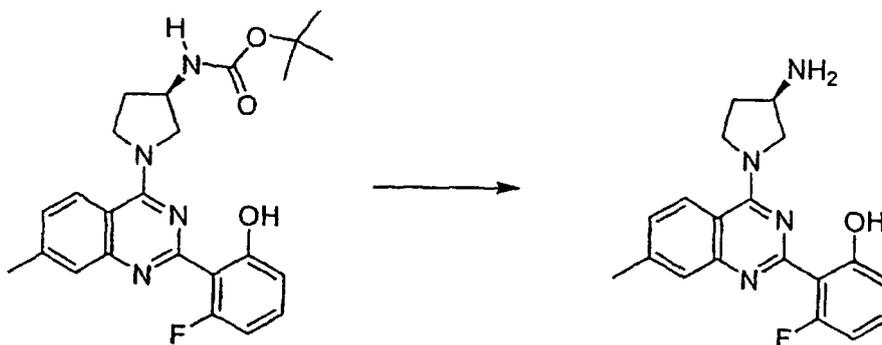
ES 2 327 945 T3

(R)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo



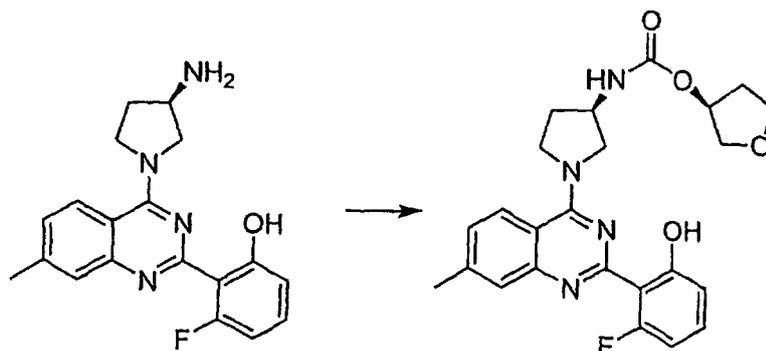
20 Se añadió rápidamente una disolución de *(R)*-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (368 mg, 1,97 mmol) y trietilamina (0,46 ml, 3,28 mmol) en CH₂Cl₂ a una disolución agitada de 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (475 mg, 1,65 mmol) en 15 ml de CH₂Cl₂ a 0°C bajo una atmósfera de N₂. La reacción se agitó durante 1 hora antes de extinguirla con agua, y la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-10%/CH₂Cl₂ dio *(R)*-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo. CL/EM: *m/z* 439,5 (M+H)⁺ a los 2,42 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

25 *2*-(4-((*R*)-3-Aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol



45 A una disolución de *(R)*-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,14 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se le añadió TFA (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se neutralizó con una disolución de NaOH 1 M, y se extrajo la fase acuosa dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 3-20%/CH₂Cl₂ dio 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol. CL/EM: *m/z* 339,5 (M+H)⁺ a los 0,56 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

50 *(R)*-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo



ES 2 327 945 T3

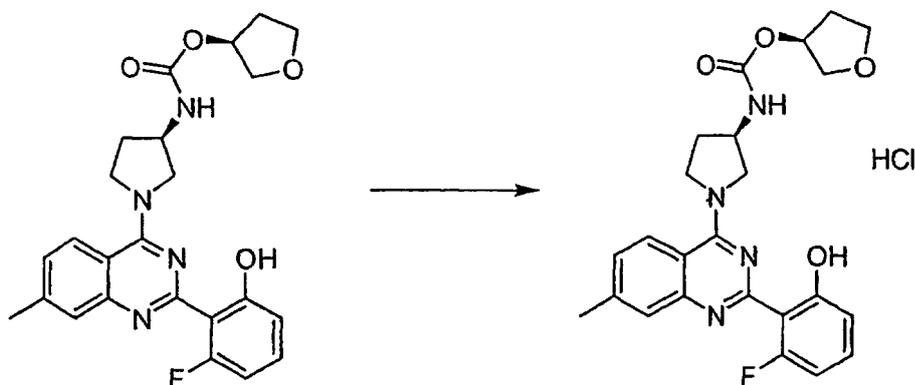
Procedimiento A

A una disolución agitada de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (40 mg, 0,12 mmol) en 800 μ l de DMF anhidro enfriada hasta 0°C se le añadió cloroformato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (20 mg, 19 ml, 0,13 mmol) gota a gota, seguido por la adición de trietilamina (24 mg, 33 μ l, 0,23 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche y el producto se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar (*R*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 453,3 (M+H)⁺ a los 2,05 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Procedimiento B

A temperatura ambiente, se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (155 ml, 0,88 mmol) a una disolución de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (150 mg, 0,40 mmol) en THF. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, y se añadió lentamente cloroformato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (63 mg, 0,42 mmol) durante un período de 10 minutos. Tras calentar hasta temperatura ambiente, la reacción se extinguió con agua y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-10% en CH₂Cl₂/hexanos (1:1) dio (*R*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (160 mg, 84%). CL/EM: *m/z* 453,3 (M+H)⁺ a los 2,12 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,29-7,38 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,67-6,72 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,23-4,24 (m, 1H), 3,99-4,13 (m, 3H), 3,64-3,85 (m, 5H), 2,50 (s, 3H), , 2,07-2,22 (m, 2H), 2,00-2,03 (m, 1H), 1,85-1,90 (m, 1H).

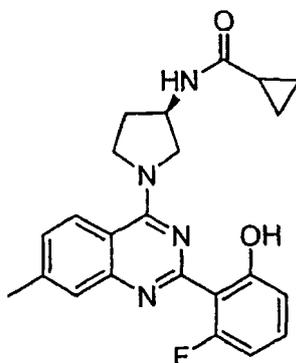
Clorhidrato (*R*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo



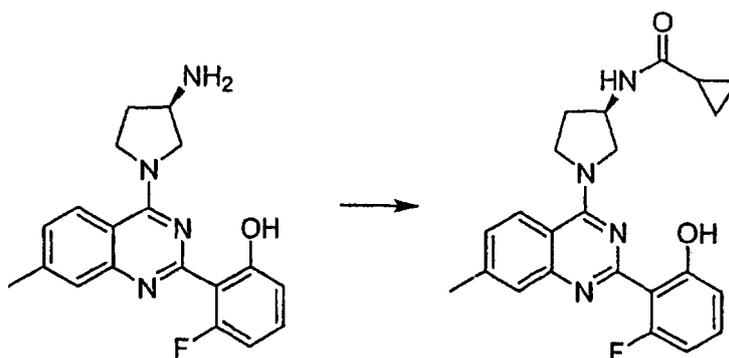
A una disolución de (*R*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (160 mg, 0,35 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂ se le añadió una disolución de HCl 2 M en éter (0,176 ml, 0,35 mmol) dando como resultado la precipitación de un sólido. Tras la adición de 10 ml de éter, la reacción se agitó durante 30 minutos, se filtró y se secó el sólido resultante para obtener clorhidrato de (*R*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (130 mg, 76%). CL/EM: *m/z* 453,3 (M+H)⁺ a los 2,13 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,43-7,49 (m, 1H), 6,83-6,89 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 4,23-4,42 (m, 4H), 3,62-3,73 (m, 5H), 2,24-2,34 (m, 1H), 2,04-2,11 (m, 2H), 1,86-1,92 (m, 1H).

Ejemplo 346

N-((*R*)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)ciclopropancarboxamida



N-((*R*)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)ciclopropancarboxamida



Procedimiento A

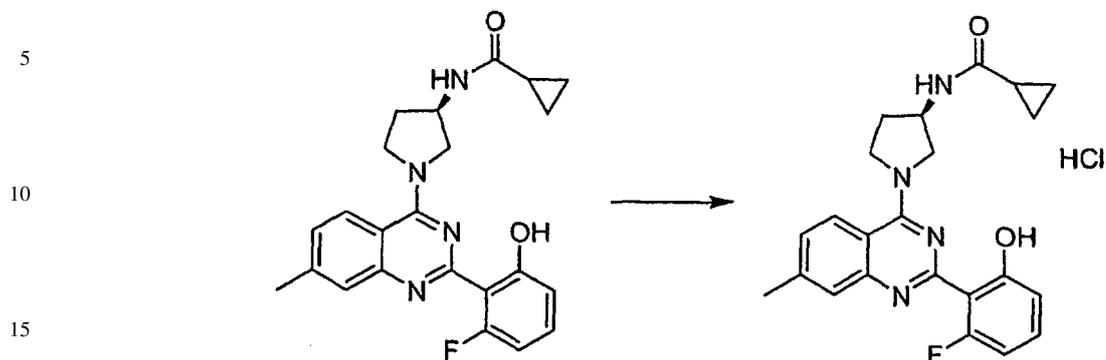
A una disolución agitada de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (40 mg, 0,12 mmol) en 800 μ l de DMF anhidro a 0°C se le añadió ácido ciclopropanocarboxílico (11 mg, 0,13 mmol), seguido por la adición de trietilamina (24 mg, 33 μ l, 0,24 mmol) y HATU (60 mg, 0,16 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La filtración y la purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio *N*-((*R*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)ciclopropancarboxamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 407,5 (M+H)⁺ a los 2,2 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Procedimiento B

A una disolución de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (100 mg, 0,295 mmol) en 10 ml de DMF, a -20°C, se le añadió ácido ciclopropanocarboxílico (23 μ l, 0,30 mmol), seguido por la adición de trietilamina (82 μ l, 0,59 mmol) y una disolución de HATU (124 mg, 0,32 mmol) en 4 ml de DMF. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua fría a la mezcla de reacción, que dio como resultado la formación de un precipitado que se recogió mediante filtración y se disolvió en CH₂Cl₂. A continuación se secó la disolución sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar *N*-((*R*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)ciclopropan-carboxamida (80 mg, 66%) CL/EM: *m/z* 407,5 (M+H)⁺ a los 2,08 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

ES 2 327 945 T3

Clorhidrato de *N*-((*R*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)ciclopropancarboxamida

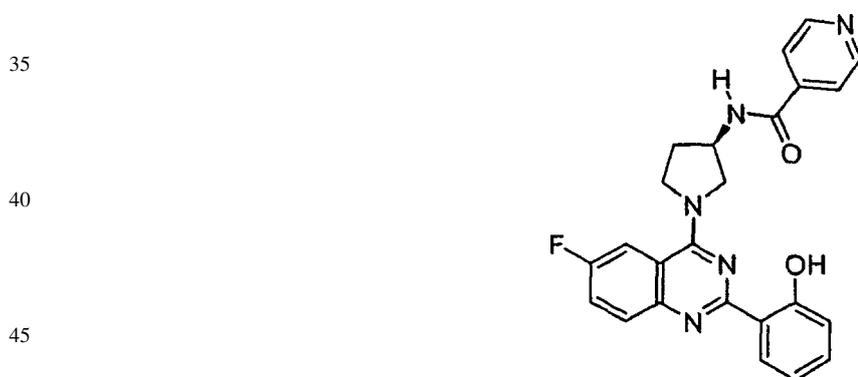


20 Se añadió una disolución de HCl 2 M en éter (0,16 ml, 0,32 mmol) a una disolución de *N*-((*R*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)ciclopropancarboxamida (133 mg, 0,32 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) bajo una atmósfera de N₂. A continuación se añadió más éter (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. A continuación se filtró el precipitado formado y se secó para dar clorhidrato de *N*-((*R*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)ciclopropancarboxamida (135 mg, 95%). CL/EM: *m/z* 407,5 (M+H)⁺ a los 2,07 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56-7,58 (m, 2H), 7,43-7,49 (m, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 3,94-4,41 (m, 5H), 2,52 (s, 3H), 2,25-2,36 (m, 1H), 1,91-2,13 (m, 1H), 1,47-1,54 (m, 1H), 0,63-0,69 (m, 4H).

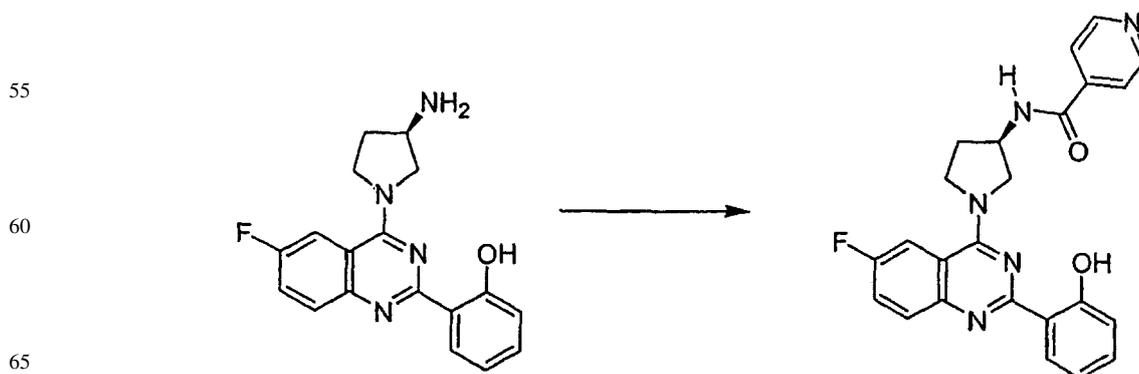
25

Ejemplo 347

30 *N*-((*R*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)isonicotinamida



50 *N*-((*R*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)isonicotinamida



ES 2 327 945 T3

5 A una disolución de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (0,03 g, 0,09 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió ácido isonicotínico (0,015 g, 0,12 mmol), seguido por la adición de trietilamina (25 μ l, 0,18 mmol) y HATU (0,045 g, 0,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener *N*-((*R*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)isonicotinamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 430,5 (M+H)⁺ a los 1,95 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 348

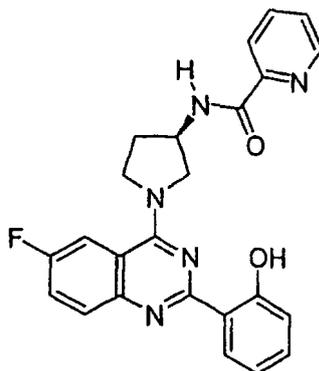
10

N-((*R*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)picolinamida

15

20

25



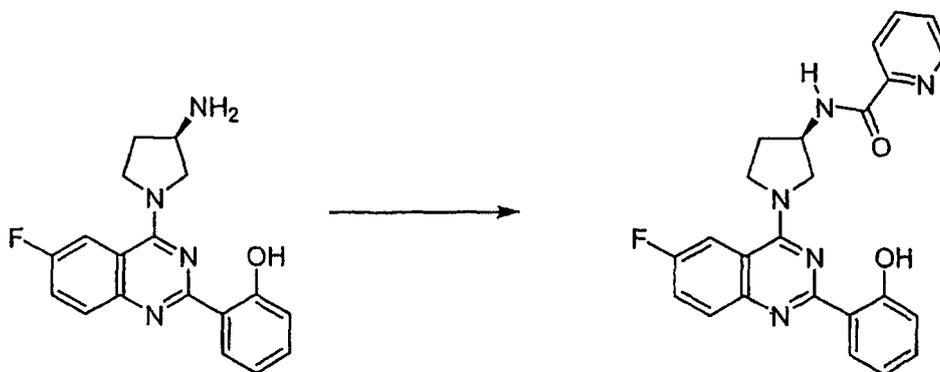
30

N-((*R*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)picolinamida

35

40

45



50

55

A una disolución de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (0,03 g, 0,09 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió ácido picolínico (0,015 g, 0,12 mmol), seguido por la adición de trietilamina (25 μ l, 0,18 mmol) y HATU (0,045 g, 0,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener *N*-((*R*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)picolinamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 430,5 (M+H)⁺ a los 2,43 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

60

65

Ejemplo 349

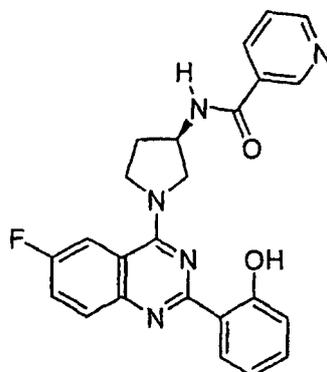
N-((R)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)nicotinamida

5

10

15

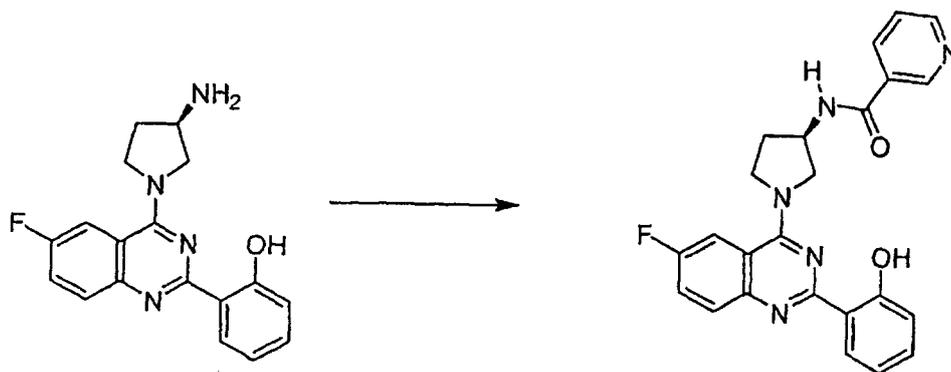
20

*N-((R)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)nicotinamida*

25

30

35



40

45

A una disolución de 2-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (0,03 g, 0,09 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió ácido nicotínico (0,015 g, 0,12 mmol), seguido por la adición de trietilamina (25 μ l, 0,18 mmol) y HATU (0,045 g, 0,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener *N-((R)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)nicotinamida* como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 430,5 (M+H)⁺ a los 1,98 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 350

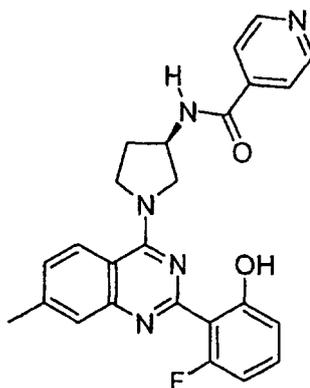
50

N-((R)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)isonicotinamida

55

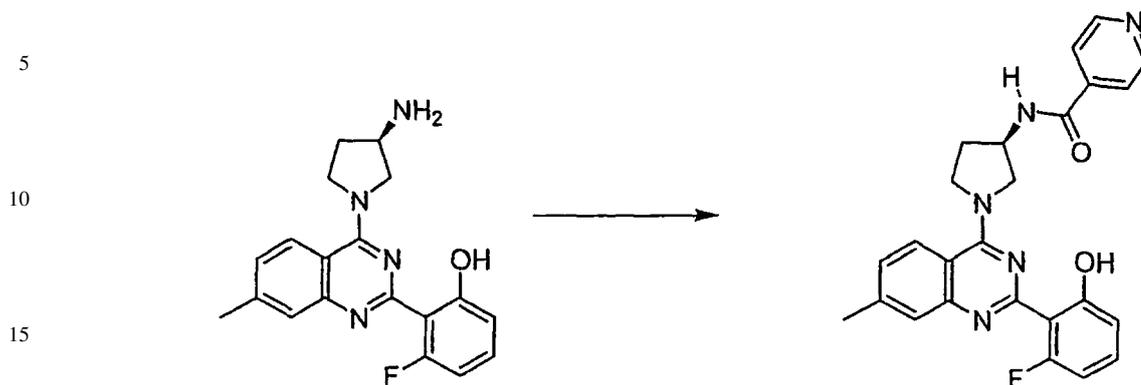
60

65



ES 2 327 945 T3

N-((R)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)isonicotinamida



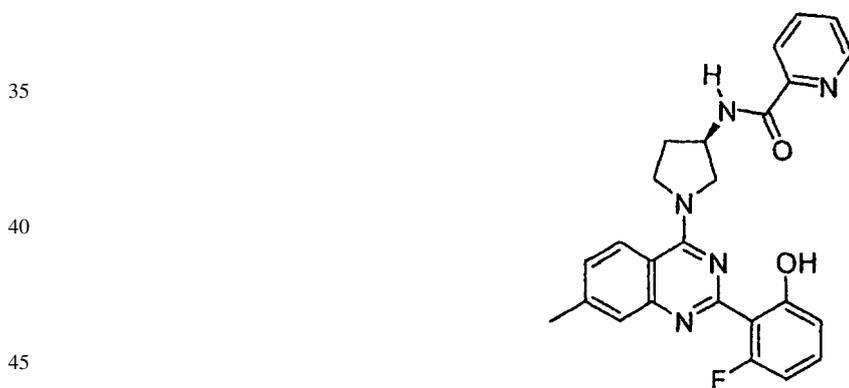
20 A una disolución de 2-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (0,03 g, 0,09 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió ácido isonicotínico (0,014 g, 0,12 mmol), seguido por la adición de trietilamina (25 μ l, 0,18 mmol) y HATU (0,045 g, 0,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener *N-((R)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)isonicotinamida* como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 444,5 (M+H)⁺ a los 1,85 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

25

Ejemplo 351

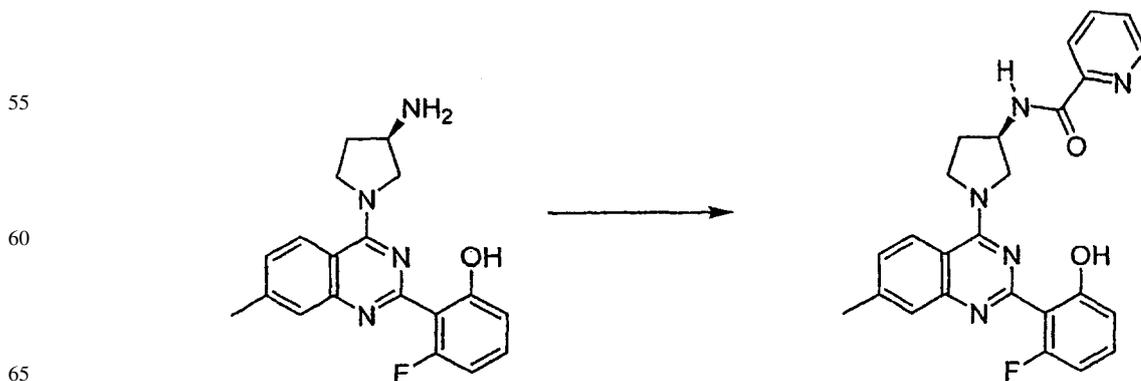
N-((R)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)picolinamida

30



50 *N-((R)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)picolinamida*

50

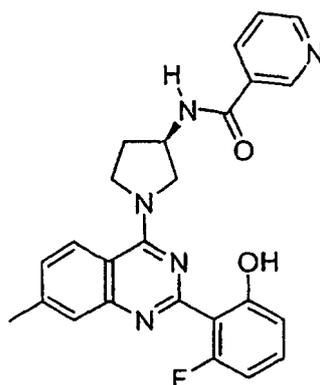


ES 2 327 945 T3

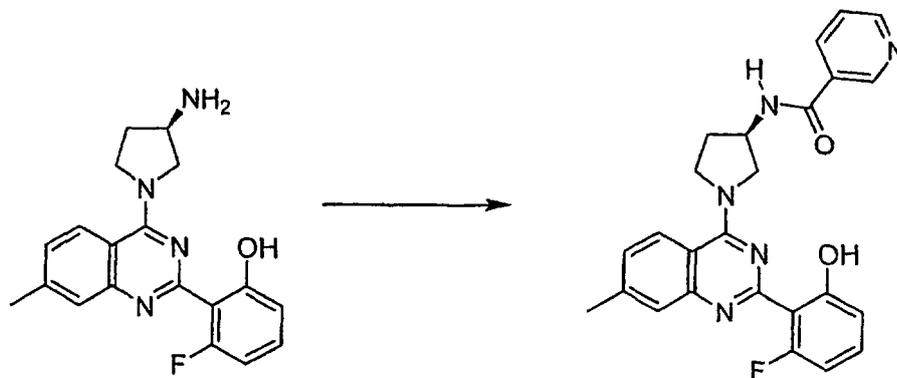
A una disolución de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (0,03 g, 0,09 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió ácido picolínico (0,014 g, 0,12 mmol), seguido por la adición de trietilamina (25 μ l, 0,18 mmol) y HATU (0,045 g, 0,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener *N*-((*R*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)picolinamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 444,5 (M+H)⁺ a los 2,24 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 352

N-((*R*)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)nicotinamida

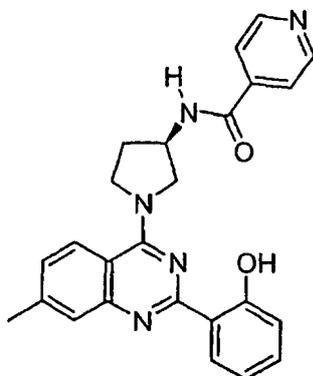
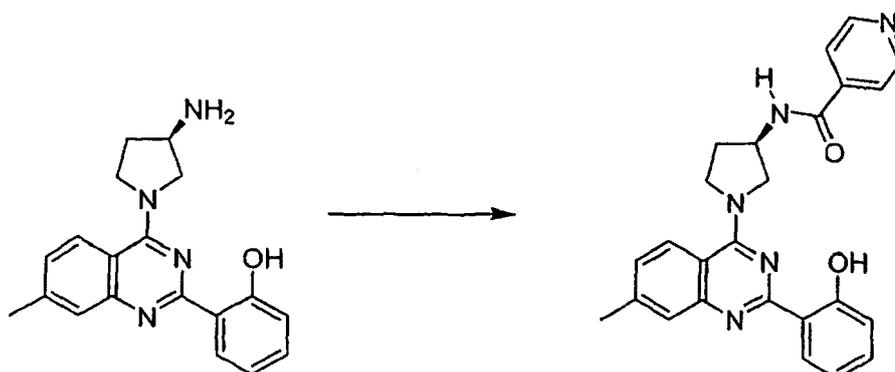


N-((*R*)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)nicotinamida



A una disolución de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (0,03 g, 0,09 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió ácido nicotínico (0,014 g, 0,12 mmol), seguido por la adición de trietilamina (25 μ l, 0,18 mmol) y HATU (0,045 g, 0,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener *N*-((*R*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)nicotinamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 444,5 (M+H)⁺ a los 1,89 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

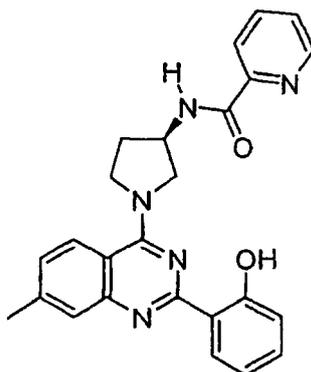
Ejemplo 353

N-((*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)isonicotinamida*N*-((*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)isonicotinamida

45

A una disolución de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,03 g, 0,09 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió ácido isonicotínico (0,015 g, 0,12 mmol), seguido por la adición de trietilamina (25 μ l, 0,18 mmol) y HATU (0,045 g, 0,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener *N*-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)isonicotinamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 426,1 (M+H)⁺ a los 1,93 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 354

N-((*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)picolinamida

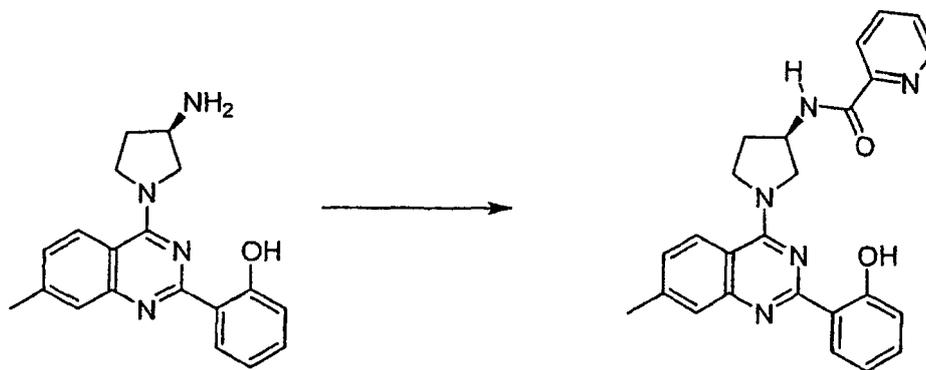
ES 2 327 945 T3

N-((*R*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)picolinamida

5

10

15



20

A una disolución de 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,03 g, 0,09 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió ácido picolínico (0,015 g, 0,12 mmol), seguido por la adición de trietilamina (25 μ l, 0,18 mmol) y HATU (0,045 g, 0,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener *N*-((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)picolinamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 426,1 (M+H)⁺ a los 2,33 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

25

Ejemplo 355

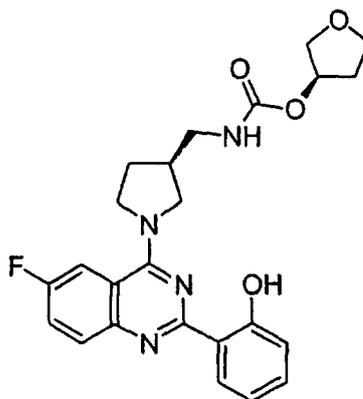
((*S*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo

30

35

40

45

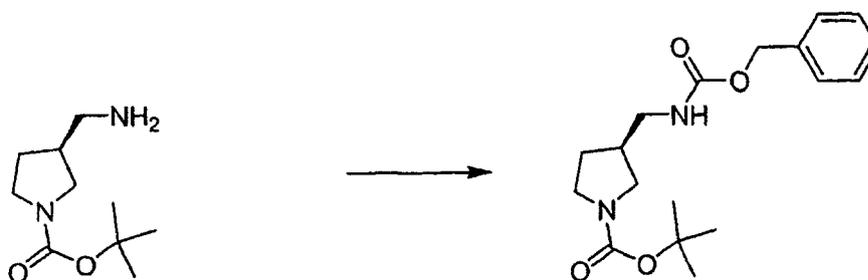


((*S*)-1-(*tert*-Butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo

50

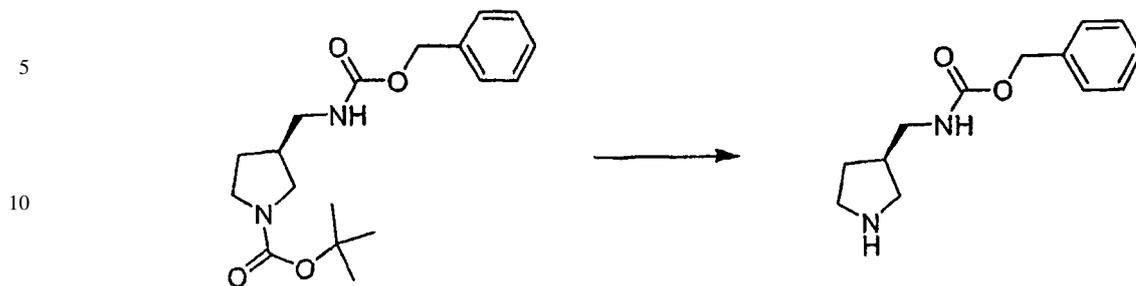
55

60



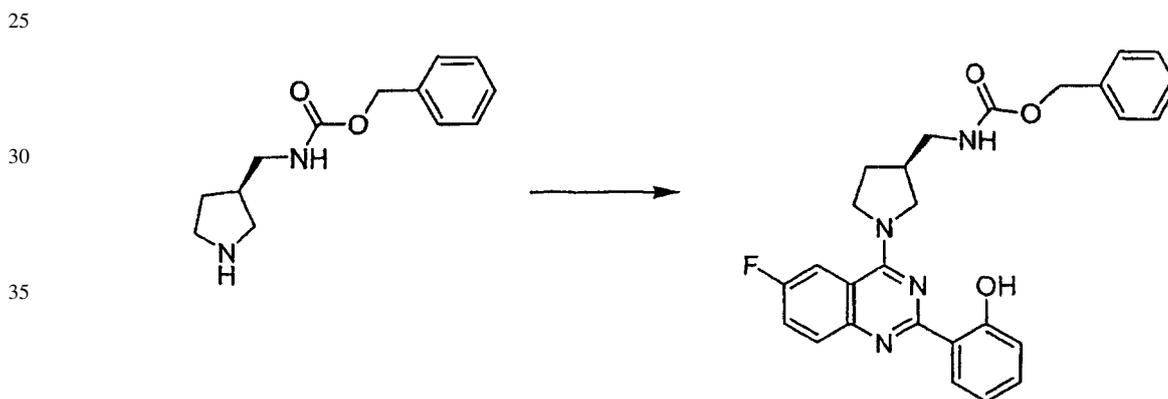
65

A una disolución agitada de 3-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (1,5 g, 7,5 mmol) en 25 ml de CH₂Cl₂ se le añadió trietilamina (2,1 ml, 15 mmol) a 0°C, seguido por la adición gota a gota de clorofornato de bencilo (1,58 ml, 11,2 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se extinguió con agua, y la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 3% en CH₂Cl₂ dio ((*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo (1,5 g, 60%). CL/EM: *m/z*: 335,5 (M+H)⁺ a los 3,01 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

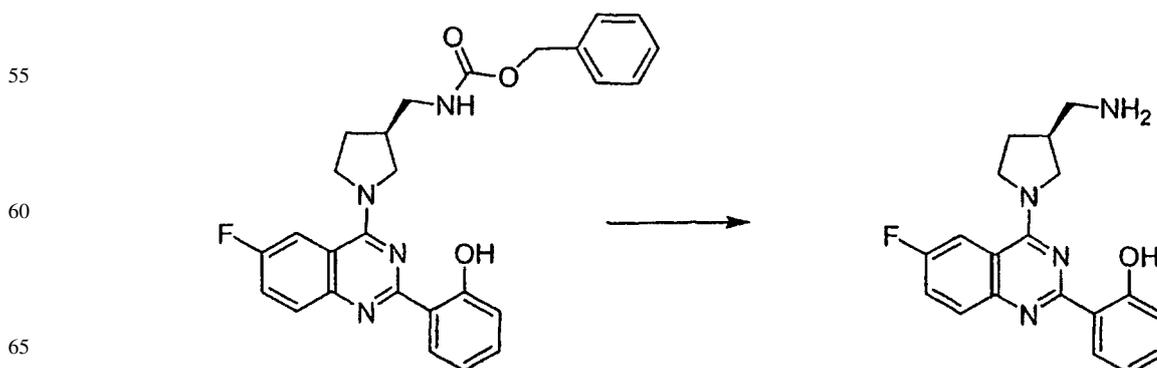
((R)-Pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo

15 A una disolución agitada de ((*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonyl)pirrolidin-3-il)metilcarbamato (1,5 g, 4,48 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió lentamente TFA (5 ml). La reacción se agitó durante 2 horas. Tras eliminar los disolventes bajo presión reducida, la mezcla se neutralizó con una disolución NaOH 1 M y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar ((*R*)-pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo (800 mg, 76%). CL/EM: *m/z* 335,3 (M+H)⁺ a los 1,22 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

20

((S)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo

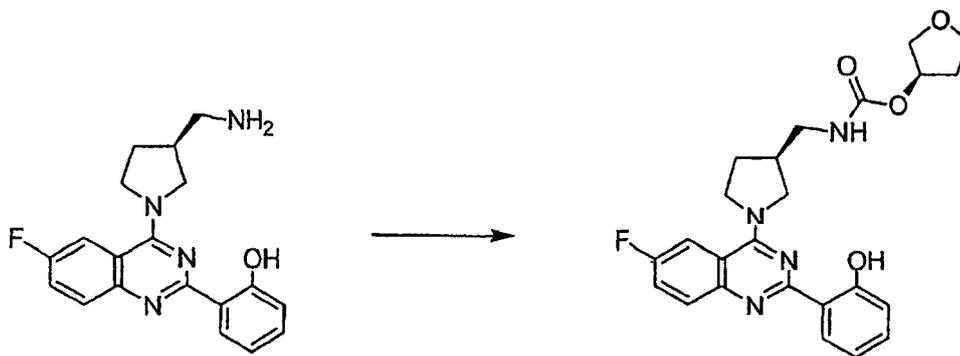
45 Se añadió una disolución de trietilamina (507 μ l, 3,64 mmol) y ((*R*)-pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo (0,47 g, 2 mmol) en CH₂Cl₂ gota a gota a una disolución de 2-(4-cloro-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (0,5 g, 1,82 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras extinguir la reacción con agua, se extrajo la fase acuosa dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 5-10% en CH₂Cl₂ dio ((*S*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo. CL/EM: *m/z* 473,1 (M+H)⁺ a los 2,91 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

2-(4-((S)-3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol

ES 2 327 945 T3

Bajo una atmósfera de N₂, se añadió una mezcla de ((*S*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo (0,770 g, 1,6 mmol) y MeOH (5 ml) a Pd/C (77 mg, Pd 10% en peso sobre carbono) pesado en un matraz de 100 ml. Tras evacuar la atmósfera del matraz y purgarlo con N₂ tres veces, la mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de H₂ a presión ambiental durante la noche y a continuación se filtró a través de una almohadilla de Celite, se concentró y se secó para obtener 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (0,45 g, 81%). CL/EM: *m/z* 459,5 (M+H)⁺ a los 2,81 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

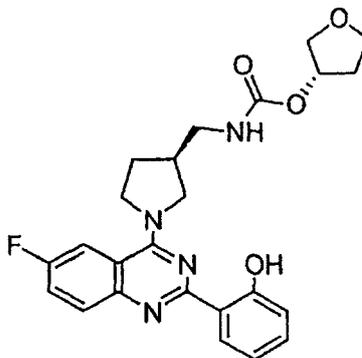
10 ((*S*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo



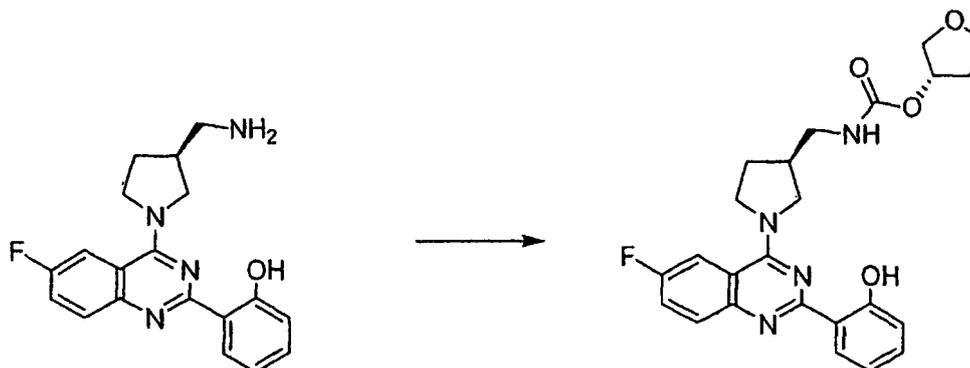
A una disolución de 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (0,03 g, 0,09 mmol) en DMF (1,0 ml) a -60°C (temperatura externa) se le añadió trietilamina (25 ml, 0,18 mmol) y clorocformato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo (13 mg, 0,09 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar ((*S*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 453,3 (M+H)⁺ a los 2,29 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 356

35 ((*S*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo



50 ((*S*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo

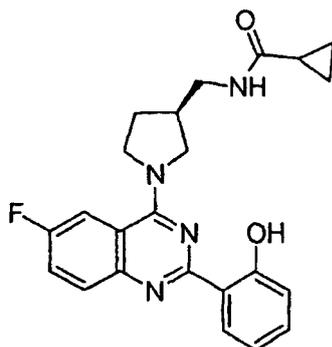


ES 2 327 945 T3

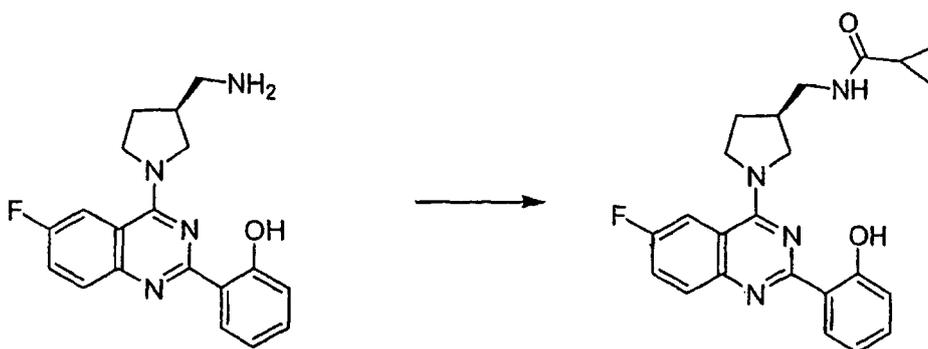
A una disolución de 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (0,03 g, 0,09 mmol) en DMF (1,0 ml) a -60°C (temperatura externa) se le añadió trietilamina (25 ml, 0,18 mmol) y cloroformato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (13 mg, 0,09 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar ((*S*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 453,3 (M+H)⁺ a los 2,29 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 357

N-(((*S*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metil)ciclopropancarboxamida



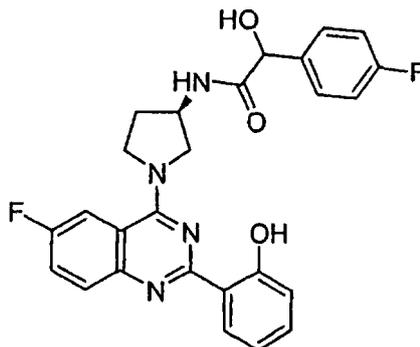
N-(((*S*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metil)ciclopropancarboxamida



A una disolución de 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (0,03 g, 0,09 mmol) y ácido ciclopropanocarboxílico (10 mg, 0,12 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió trietilamina (25 μ l, 0,18 mmol) seguido por la adición de HATU (45 mg, 0,117 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener *N*-(((*S*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metil)ciclopropancarboxamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 407,3 (M+H)⁺ a los 2,26 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

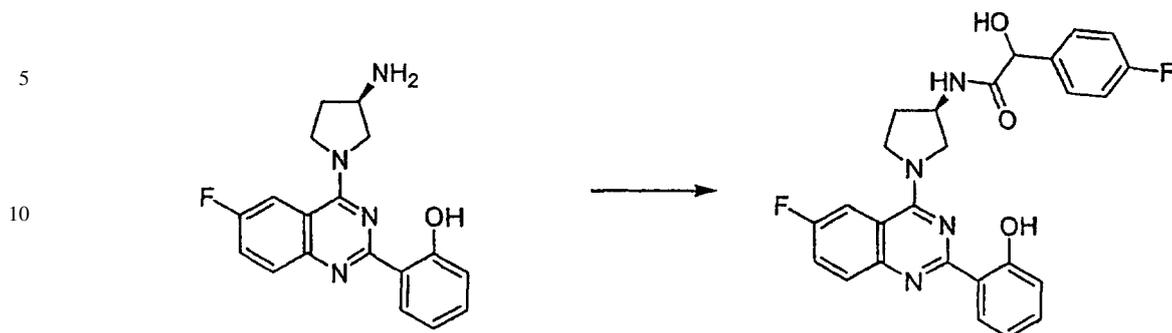
Ejemplo 358

N-(((*R*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetamida



ES 2 327 945 T3

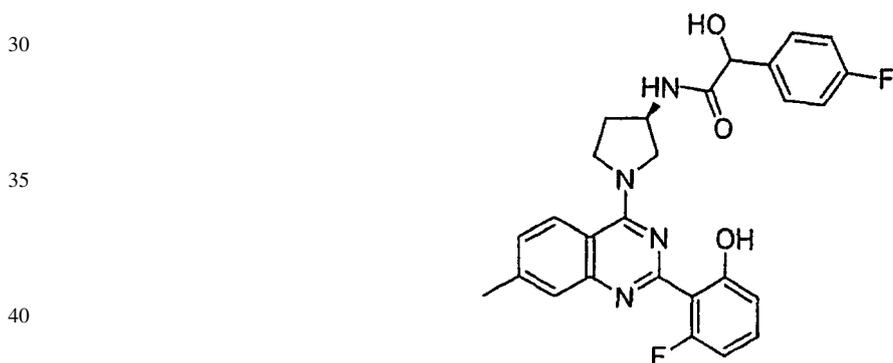
N-((R)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin4-il)pirrolidin-3-il)-2-(4-fluorofe-nil)-2-hidroxiacetamida



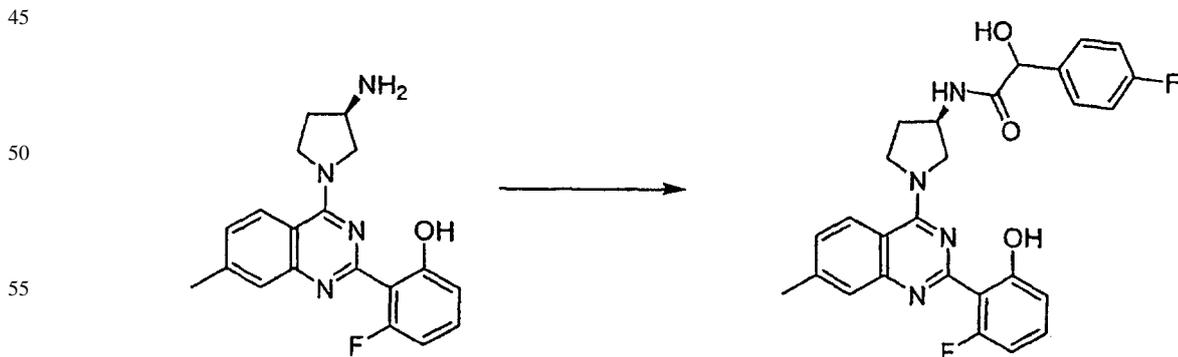
20 A una disolución de 2-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (0,03 g, 0,09 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió ácido 2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacético (20 mg, 0,12 mmol), seguido por la adición de trietilamina (25 μ l, 0,18 mmol) y HATU (0,045 g, 0,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener *N-((R)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin4-il)pirrolidin-3-il)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetamida* como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 477,3 (M+H)⁺ a los 2,80 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

25 Ejemplo 359

N-((R)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetamida



N-((R)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetamida

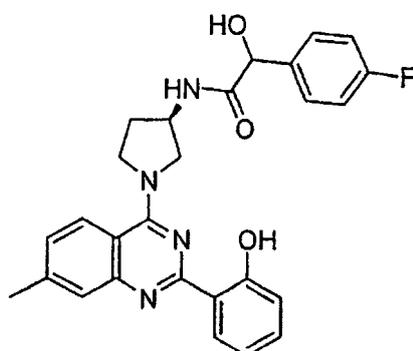


60 A una disolución de 2-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (0,03 g, 0,09 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió ácido 2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacético (0,020 g, 0,12 mmol), seguido por la adición de trietilamina (25,6 μ l, 0,184 mmol) y HATU (0,045 g, 0,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener *N-((R)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetamida* como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 4491,3 (M+H)⁺ a los 2,46 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

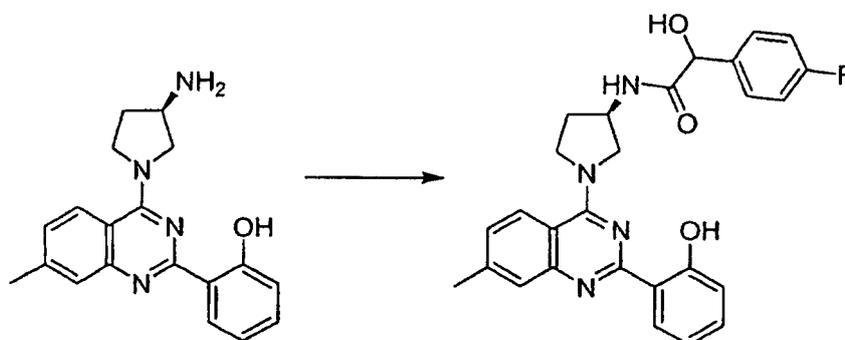
65

Ejemplo 360

2-(4-Fluorofenil)-2-hidroxi-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)acetamida



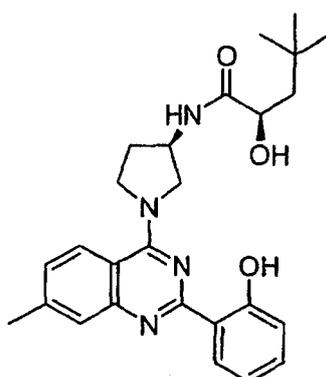
2-(4-Fluorofenil)-2-hidroxi-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)acetamida



A una disolución de 2-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,03 g, 0,09 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió ácido 2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacético (0,02 g, 0,12 mmol), seguido por la adición de trietilamina (25 μ l, 0,18 mmol) y HATU (0,045 g, 0,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se purificó usando HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para obtener 2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)acetamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 473,1 (M+H)⁺ a los 2,32 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 361

(2R)-2-Hidroxi-N-((R)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-4,4-dimetilpentanamida



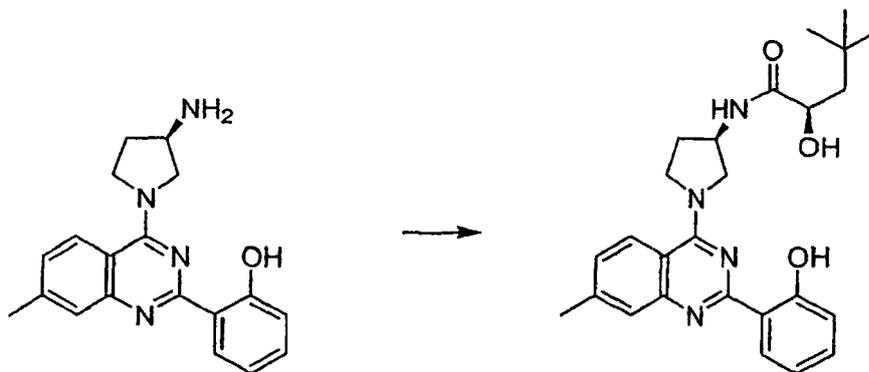
ES 2 327 945 T3

(2R)-2-Hidroxi-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-4,4-dimetilpentanamida

5

10

15



20

25

A una disolución agitada de 2-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol) en 1 ml de DMF enfriada a 0°C se le añadió ácido (R)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentanoico (27,3 mg, 0,187 mmol), seguido por la adición de trietilamina (32 mg, 44 μ l, 0,31 mmol), a continuación HATU (71,1 mg, 0,187 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar (2R)-2-hidroxi-N-((R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)-4,4-dimetil-pentanamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 449,3 (M+H)⁺ a los 2,4 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 362

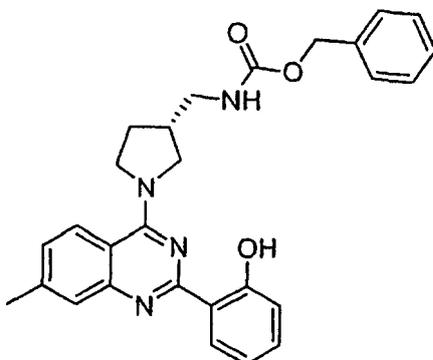
30

((R)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo

35

40

45



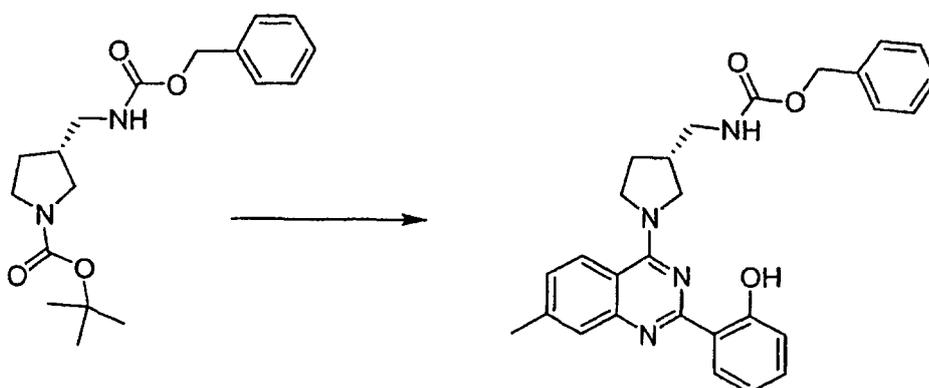
50

((R)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo

55

60

65

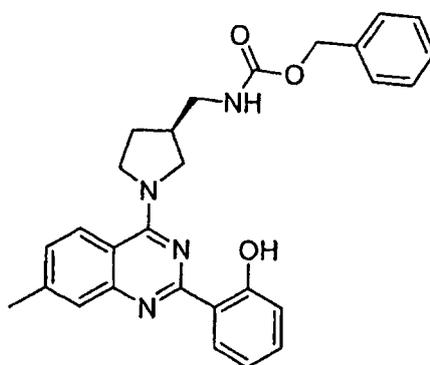


ES 2 327 945 T3

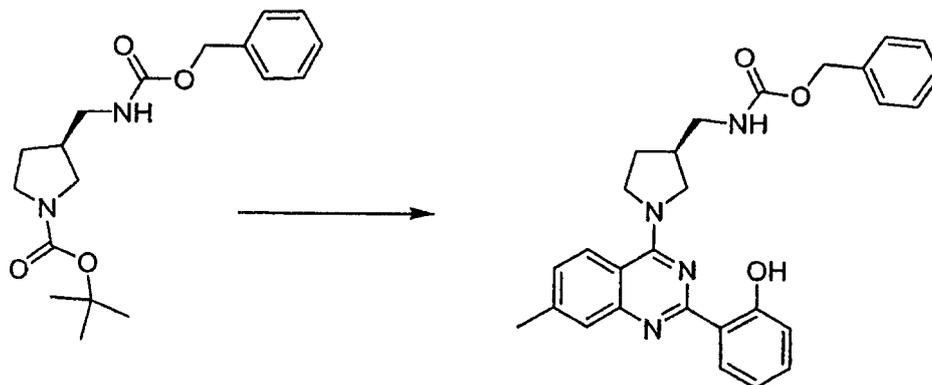
Se agitó una mezcla de ((*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo (0,20 g, 0,60 mmol) y HCl 4 M (10 ml) en dioxano a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras evaporar el disolvente bajo presión reducida, el sólido se trituró con Et₂O, se secó bajo vacío y se resuspendió en CH₂Cl₂ (10 ml). A esta disolución se le añadió 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,16 g, 0,60 mmol), seguido por la adición de trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-40% en hexanos dio ((*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo como un aceite incoloro (0,19 g, 68% de rendimiento). CL/EM: *m/z* 469,1 (M+H)⁺ a los 2,58 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 363

((*S*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo



((*S*)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo



Se agitó una mezcla de ((*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo (0,20 g, 0,60 mmol) y HCl 4 M en dioxano (10 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras evaporar el disolvente bajo presión reducida, el sólido se trituró con Et₂O, se secó bajo vacío y se resuspendió en CH₂Cl₂ (10 ml). Se añadió 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,16 g, 0,60 mmol) a esta disolución, seguido por la adición de trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-40% en hexanos dio ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de bencilo como un aceite incoloro (0,19 g, 68% de rendimiento). CL/EM: *m/z* 469,1 (M+H)⁺ a los 2,58 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

ES 2 327 945 T3

Ejemplo 364

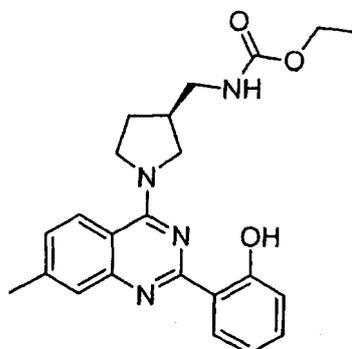
((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de etilo

5

10

15

20

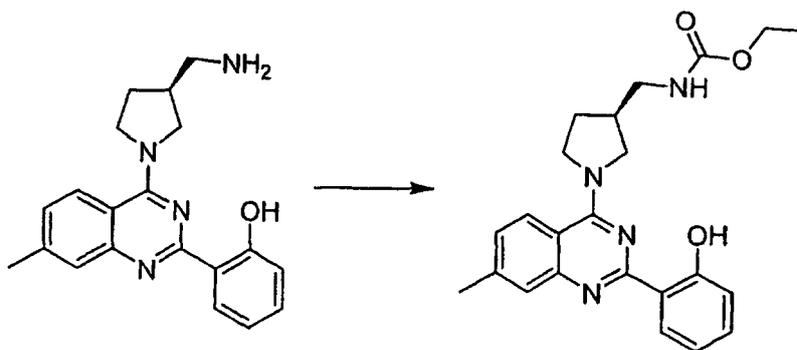


((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de etilo

25

30

35



Se enfrió una disolución de 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (25 mg, 0,075 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) en un baño de hielo. A esta mezcla se le añadió cloroformato de etilo (7,8 μl, 0,082 mmol), seguido por trietilamina (21 μl, 0,15 mmol). Tras retirar el baño de hielo, la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La purificación por medio de HPLC preparativa en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de etilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 407,1 (M+H)⁺ a los 2,29 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

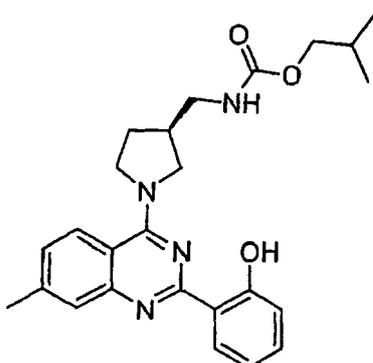
Ejemplo 365

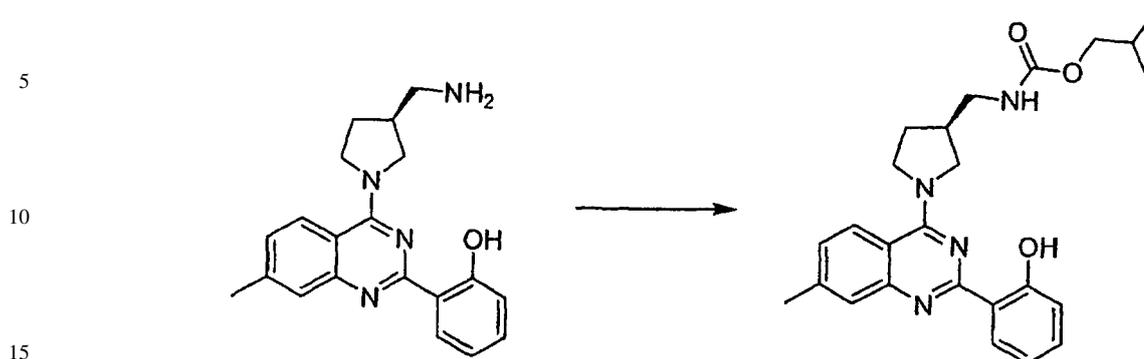
((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo

55

60

65



((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo

Procedimiento A

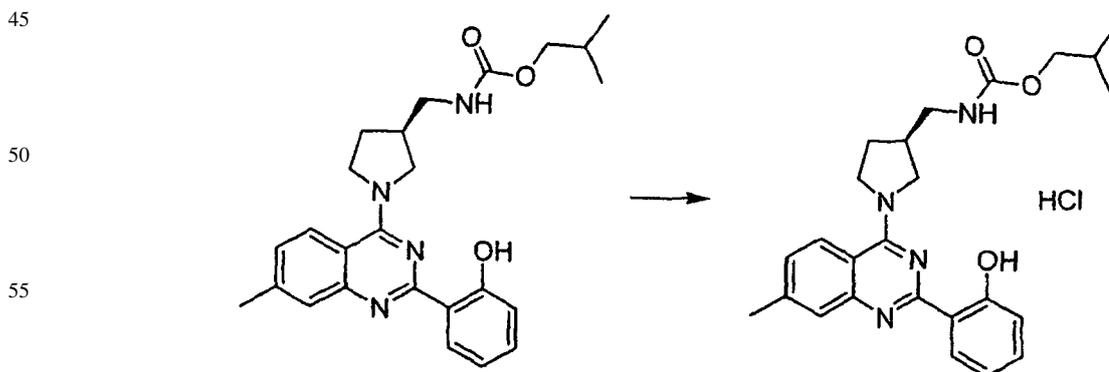
20 Se enfrió una disolución de 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (25 mg, 0,075 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) en un baño de hielo. A esta mezcla se le añadió cloroformato de isobutilo (11 μl, 0,082 mmol), seguido por la adición de trietilamina (21 μl, 0,15 mmol). Tras retirar el baño de hielo, la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La purificación por medio de HPLC preparativa en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 435,3 (M+H)⁺ a los 2,55 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

25

Procedimiento B

30 Se agitó una mezcla de 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (200 mg, 0,6 mmol), THF (6,0 ml) y CH₂Cl₂ bajo una atmósfera de N₂. Se añadió trietilamina (0,166 ml, 1,2 mmol), y la reacción se enfrió en un baño de hielo. A esta disolución se le añadió disolución de cloroformato de isobutilo 1 M (78 μl en 600 μl de THF, 0,6 mmol). Tras dejar calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió CH₂Cl₂ y se lavó la disolución orgánica dos veces con agua, a continuación se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-20% en CH₂Cl₂/hexanos (1:1) dio ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo (183 mg, 70%). CL/EM: *m/z* 435,5 (M+H)⁺ a los 2,63 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). CL/EM: *m/z* 435 (M+H)⁺ a los 2,63 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 3H), 6,93-6,89 (m, 2H), 4,17-3,91 (m, 3H), 3,80-3,69 (m, 3H), 3,34-3,30 (m, 1H), 3,21-3,07 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 2H), 0,88 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

40

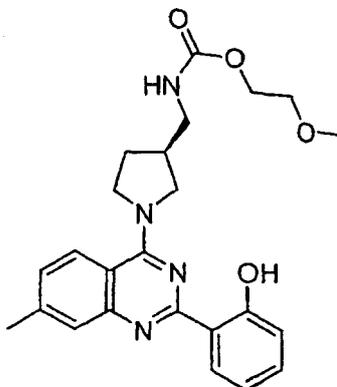
Clorhidrato de ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo

60 Se agitó una disolución de ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo (183 mg, 0,42 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) bajo una atmósfera de N₂. A esta disolución se le añadió gota a gota una disolución de HCl 1,0 M en éter (0,42 ml, 0,42 mmol). Tras 10 minutos, se añadieron 5 ml de éter, y se formó un precipitado que se filtró y se secó para obtener clorhidrato de ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo (169 mg, 85%). CL/EM: *m/z* 435,5 (M+H)⁺ a los 2,64 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 4,36-3,85 (m, 5H), 3,77-3,70 (m, 2H), 3,22-3,06 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 2H), 0,87 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

65

Ejemplo 366

((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo



((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo

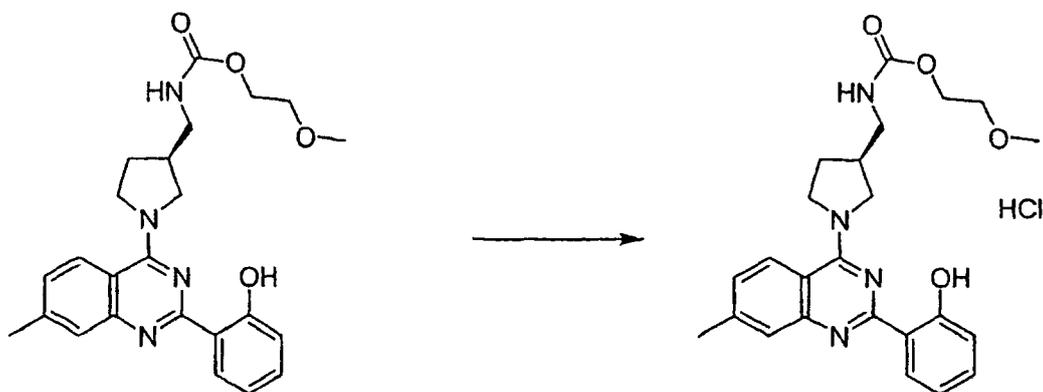
Procedimiento A

Se enfrió una disolución de 2-(4-((S)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (25 mg, 0,075 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro en un baño de hielo. A continuación se añadió clorformato de 2-metoxietilo (8,6 μl , 0,075 mmol), seguido por la adición de trietilamina (16 μl , 0,11 mmol). Tras retirar el baño de hielo, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua y disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras separar las fases acuosa y orgánica, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por medio de HPLC preparativa en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) dio ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo como la sal TFA. CL/EM (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)), m/z : $M+1$ obs. = 437,3; t_R = 2,18 minutos.

Procedimiento B

Se enfrió una disolución de 2-(4-((S)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (0,12 g, 0,35 mmol) y trietilamina (98 μl , 0,7 mmol) en DMF anhidro (4,0 ml) en un baño de hielo. Se añadió clorformato de 2-metoxietilo (40 ml, 0,35 mmol), y se retiró el baño de hielo. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-10% en CH_2Cl_2 dio ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo (0,12 g, 80%). CL/EM: m/z 437,5 ($M+H$)⁺ a los 2,20 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Clorhidrato ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo

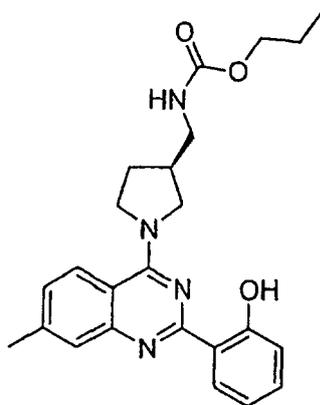


ES 2 327 945 T3

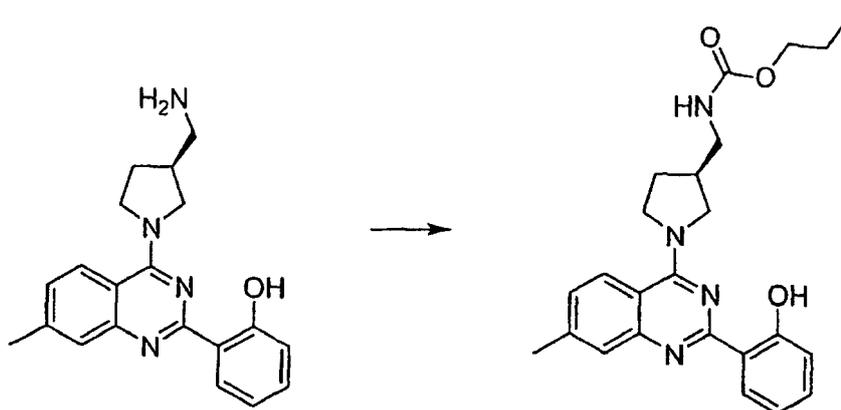
Se añadió lentamente una disolución de HCl 1,0 M en Et₂O (0,27 ml, 0,27 mmol) a una disolución en agitación de ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo (0,12 g, 0,27 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añadió lentamente Et₂O a la disolución hasta que se formó un precipitado. Tras agitar durante 1 hora, el sólido se filtró y se lavó con Et₂O para obtener clorhidrato de ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo (0,10 g, 77%). CL/EM: *m/z* 437,1 (M+H)⁺ a los 2,19 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 2H), 4,08-4,05 (m, 3H), 3,87-3,83 (m, 1H), 2H), 3,24 (s, 3H), 3,23-3,12 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,84-1,77 (m, 1H).

Ejemplo 367

((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de propilo



((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de propilo



Procedimiento A

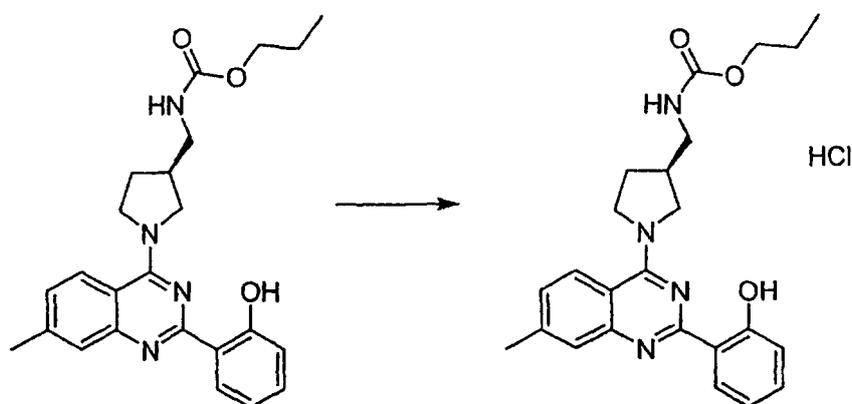
Se añadió clorocarbonato de propilo (12 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (30 mg, 42 μl, 0,30 mmol) a 2-(4-((S)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (33 mg, 0,10 mmol) en 1 ml de DMF anhidro. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de propilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 421,1 (M+H)⁺ a los 2,43 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

ES 2 327 945 T3

Procedimiento B

Se agitó una disolución de 2-(4-((S)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (301 mg, 0,9 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se añadió trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol), y la disolución se enfrió hasta -30°C. Se añadió una disolución de clorofornato de propilo 1 M (0,1 ml en 0,9 ml de CH₂Cl₂, 0,9 mmol), y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante un período de 30 minutos. Tras añadir CH₂Cl₂ a la mezcla de reacción, se la lavó 2 veces con agua, antes de secarla sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-20% en CH₂Cl₂ dio ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de propilo (236 mg, 62%). CL/EM: *m/z* 421 (M+H)⁺ a los 2,54 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 3H), 6,93-6,89 (m, 2H), 4,09-3,86 (m, 6H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,21-3,09 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,62-1,48 (m, 2H), 0,89-0,86 (m, 3H).

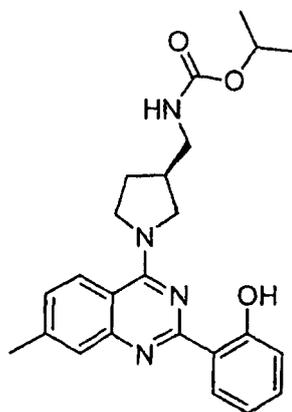
Clorhidrato de ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de propilo



Se agitó una disolución de ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de propilo (232 mg, 0,552 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) bajo una atmósfera de N₂. A esta disolución se le añadió gota a gota una disolución de HCl 2,0 M en éter (0,276 ml, 0,552 mmol). Tras 10 minutos, se añadió éter (8 ml) hasta que se formó un precipitado, que se filtró y se secó para obtener clorhidrato de ((S)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de propilo (223 mg, 88%). CL/EM: *m/z* 421 (M+H)⁺ a los 2,54 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 4,29-3,78 (m, 7H), 3,24-3,08 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,84-1,79 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 368

((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de isopropilo



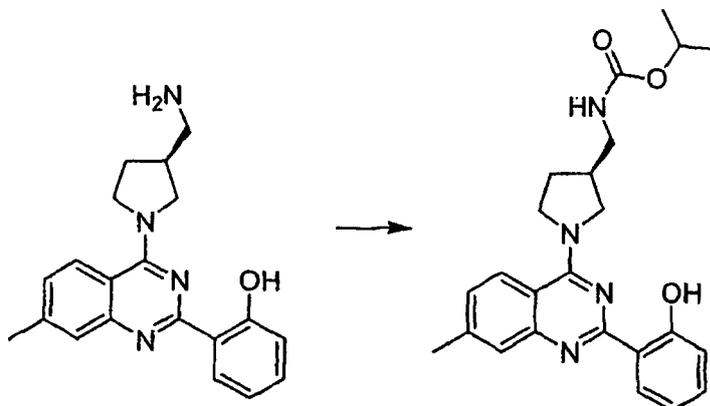
ES 2 327 945 T3

((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de isopropilo

5

10

15



20

25

Se añadió clorformato de isopropilo (12 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (30 mg, 42 μ l, 0,30 mmol) a una disolución de 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (33 mg, 0,10 mmol) en 1 ml de DMF anhidro. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de isopropilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 421,1 (M+H)⁺ a los 2,42 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 369

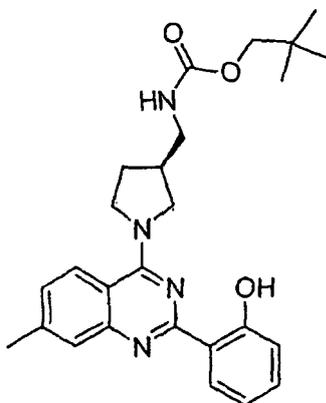
30

((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de neopentilo

35

40

45



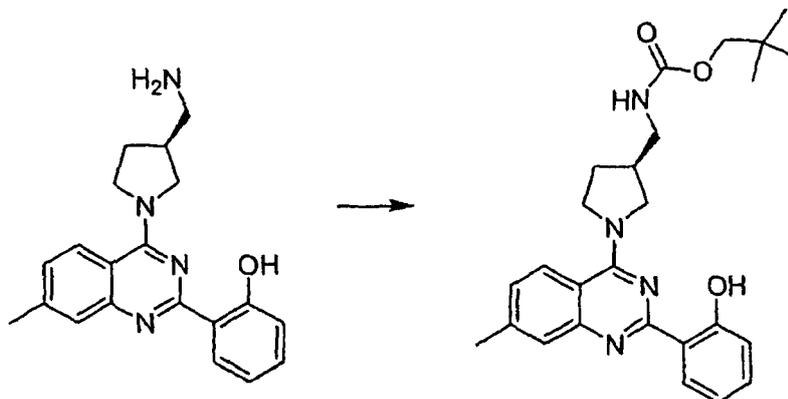
50

((S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de neopentilo

55

60

65



ES 2 327 945 T3

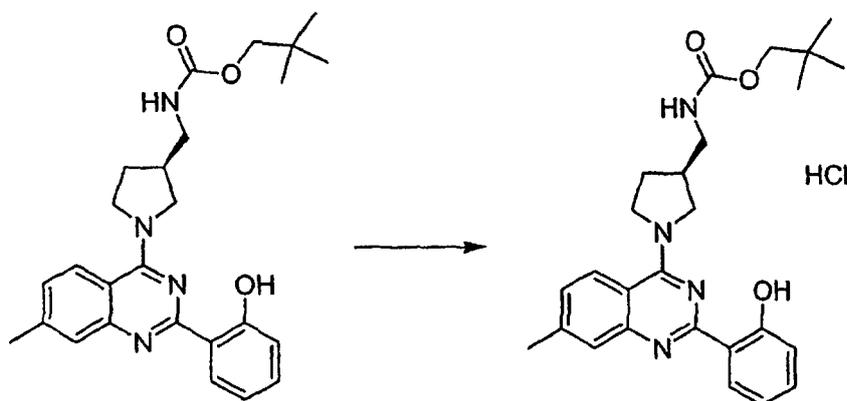
Procedimiento A

Se añadió clorofornato de neopentilo (15 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (30 mg, 42 μ l, 0,30 mmol) a una disolución de 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (33 mg, 0,10 mmol) en 1 ml de DMF anhidro. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de neopentilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 449,3 (M+H)⁺ a los 2,67 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Procedimiento B

Se agitó una mezcla de 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (200 mg, 0,6 mmol), THF (6,0 ml) y DMF (1 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se añadió trietilamina (0,166 ml, 1,2 mmol), y la reacción se enfrió en un baño de hielo. A esta disolución se le añadió una disolución de clorofornato de neopentilo 1 M (89 μ l en 600 μ l de THF, 0,6 mmol). Tras dejar calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante un período de 30 minutos, se añadió CH₂Cl₂ a la mezcla de reacción y se la lavó una vez con agua antes de secarla sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-20% en CH₂Cl₂/hexanos (1:1) dio ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de neopentilo (222 mg, 94%). CL/EM: *m/z* 449 (M+H)⁺ a los 2,73 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, ácido acético-d₄) δ 8,42 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40-7,29 (m, 3H), 6,92-6,89 (m, 2H), 4,11-3,92 (m, 3H), 3,78-3,61 (m, 3H), 3,33-3,28 (m, 1H), 3,23-3,10 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

Clorhidrato de ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de neopentilo



Se agitó una disolución de ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de neopentilo (215 mg, 0,48 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) bajo una atmósfera de N₂. A esta disolución se le añadió gota a gota una disolución de HCl 1,0 M en éter (0,48 ml, 0,48 mmol). Tras 10 minutos, se añadió éter (8 ml) hasta que se formó un precipitado, que se filtró y se secó para obtener clorhidrato de ((*S*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de neopentilo (214 mg, 92%). CL/EM: *m/z* 449 (M+H)⁺ a los 2,75 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 4,33-3,74 (m, 5H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).

ES 2 327 945 T3

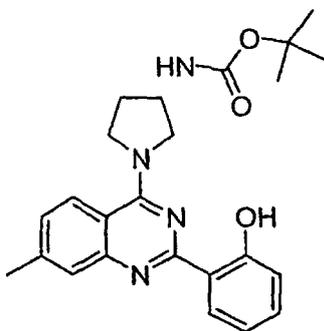
Ejemplo 370

(S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

5

10

15



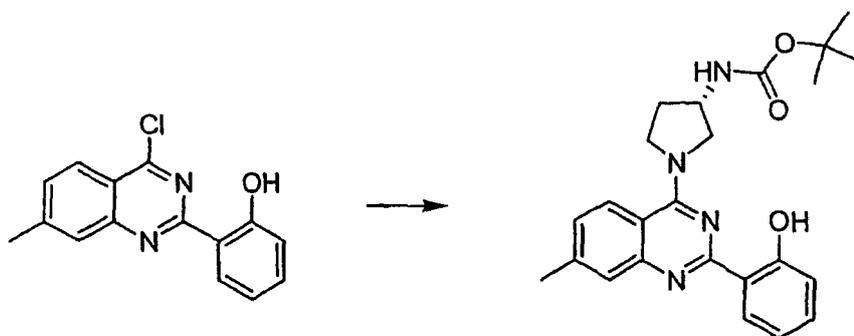
20

(S)-1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

25

30

35



40

Se disolvió *(S)*-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (245 mg, 1,31 mmol) en 1,8 ml de CH_2Cl_2 anhidro y se enfrió hasta 0°C . Se añadió gota a gota 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (300 mg, 1,1 mmol) disuelto en 1,8 ml de CH_2Cl_2 anhidro a la mezcla seguido por trietilamina (134 mg, 184 μl , 1,32 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 10-100%/hexanos dio *(S)*-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo. CL/EM: m/z 421,0 ($\text{M}+\text{H}^+$) a los 2,84 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

45

Ejemplo 371

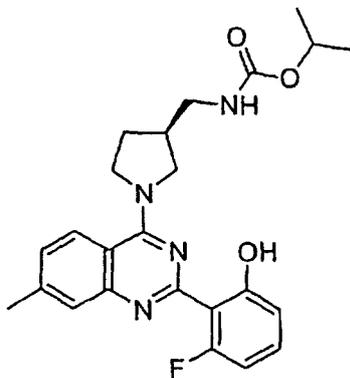
((S)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de isopropilo

50

55

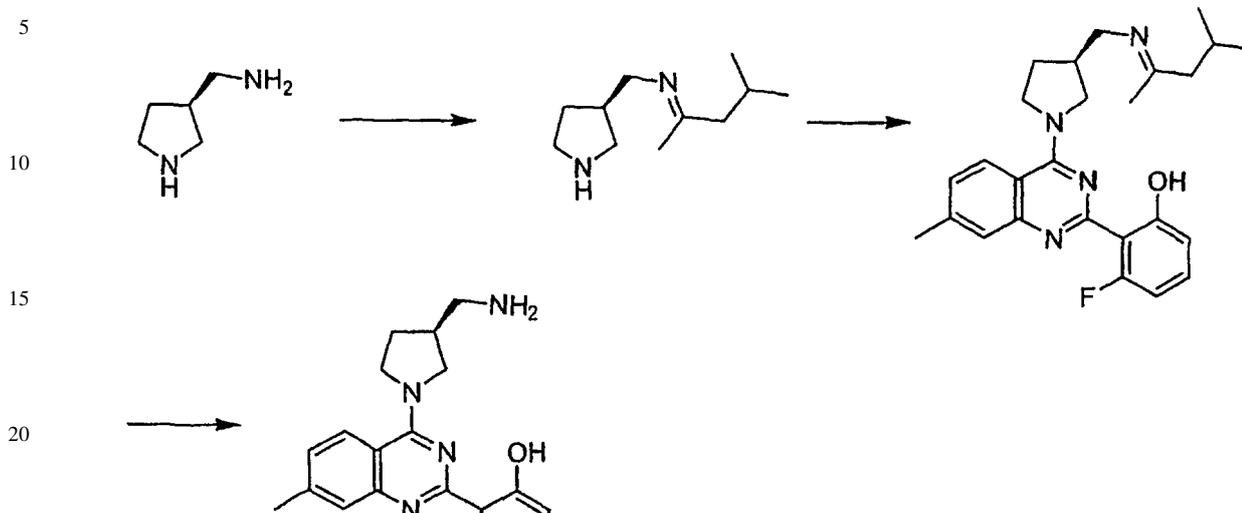
60

65



ES 2 327 945 T3

2-(4-((S)-3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol



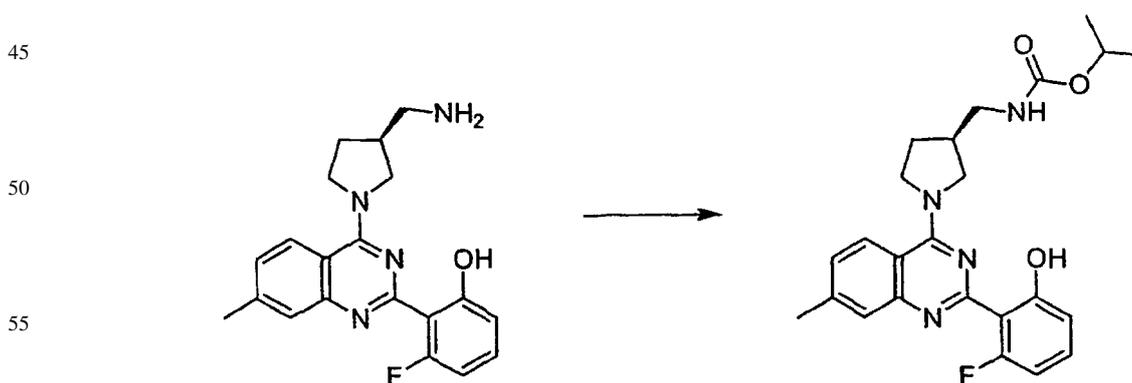
30

35

Se sometió a reflujo una mezcla de ((S)-pirrolidin-3-il)metanamina (0,6 g, 6,0 mmol), Na₂CO₃ (2,2 g, 21 mmol) y metilisobutil cetona (12 ml, 6,0 mmol) bajo una atmósfera de N₂ durante la noche usando un aparato de Dean Stark. Tras dejar enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, se añadió 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (1,73 g, 5,99 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. A continuación se extinguió la reacción con agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener un material bruto que contenía 2-(4-((S)-3-((E)-4-metilpentan-2-ilidenamino)metil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol, que a continuación se hidrolizó calentando a 50°C en 80 ml de una mezcla de agua/isopropanol (1:1) durante 6 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 5-20% y CH₂Cl₂ dieron 2-(4-((S)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (400 mg, 19% tras 3 etapas). CL/EM: m/z 353,1 (M+H)⁺ a los 1,22 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

40

(S)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de isopropilo



60

65

Se añadió cloroformato de isopropilo (10 mg, 0,09 mmol) a una disolución de 2-(4-((S)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (0,03 g, 0,09 mmol) y trietilamina (25 ml, 0,18 mmol) en DMF (0,6 ml) a -78°C (temperatura externa). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar ((S)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de isopropilo como la sal TFA. CL/EM: m/z 439,5 (M+H)⁺ a los 2,31 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

ES 2 327 945 T3

Ejemplo 372

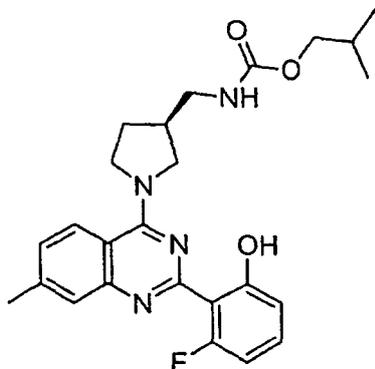
((S)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo

5

10

15

20



((S)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo

25

Se añadió cloroformato de isobutilo (12 mg, 0,09 mmol) a una disolución de 2-(4-((S)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (0,03 g, 0,09 mmol) y trietilamina (25 ml, 0,18 mmol) en DMF (0,6 ml) a -70°C (temperatura externa). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar ((S)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 453,5 (M+H)⁺ a los 2,46 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

30

Ejemplo 373

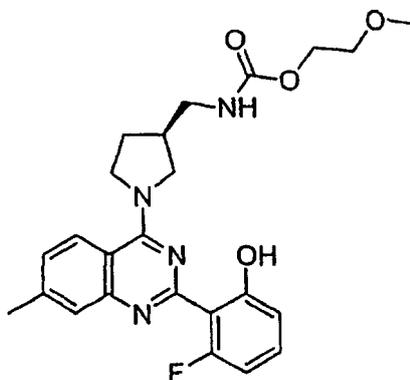
((S)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo

35

40

45

50

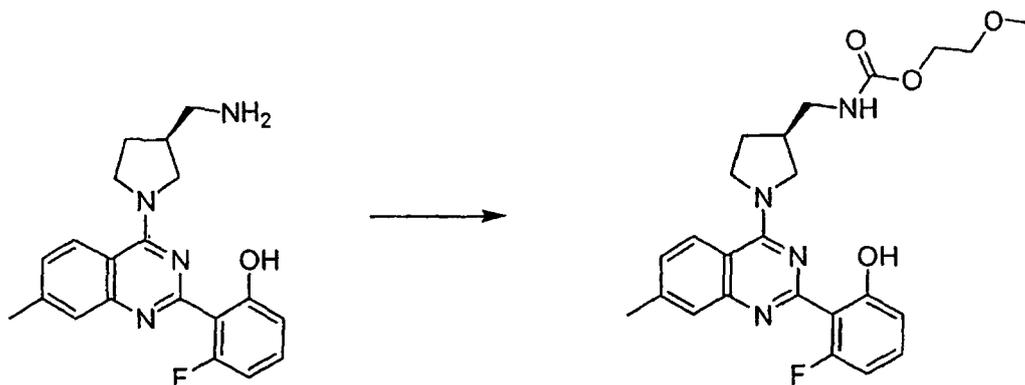


((S)-1-(2-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo

55

60

65

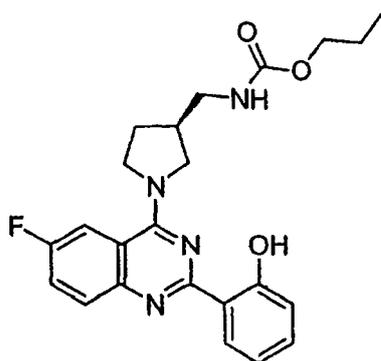


ES 2 327 945 T3

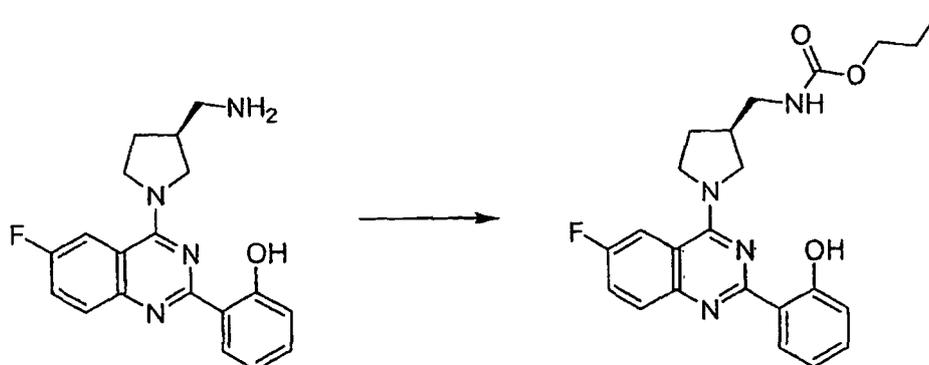
Se añadió cloroformato de 2-metoxietilo (12 mg, 0,09 mmol) a una disolución de 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (0,03 g, 0,09 mmol) y trietilamina (25 ml, 0,18 mmol) en DMF (0,6 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar ((*S*)-1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 455,5 (M+H)⁺ a los 2,11 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 374

((*S*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de propilo



((*S*)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de propilo



A una disolución de 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (0,03 g, 0,09 mmol) en DMF (1,0 ml) a -60°C (temperatura externa) se le añadió trietilamina (25 ml, 0,18 mmol), seguido por la adición de cloroformato de propilo (11 mg, 0,09 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar ((*S*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de propilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 425,3 (M+H)⁺ a los 2,31 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

ES 2 327 945 T3

Ejemplo 375

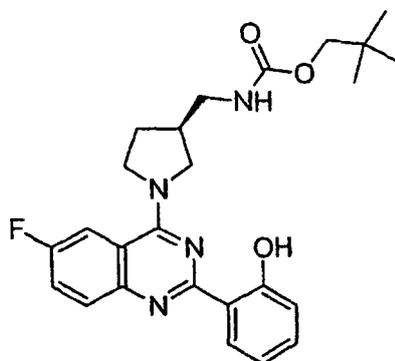
((S)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de neopentilo

5

10

15

20

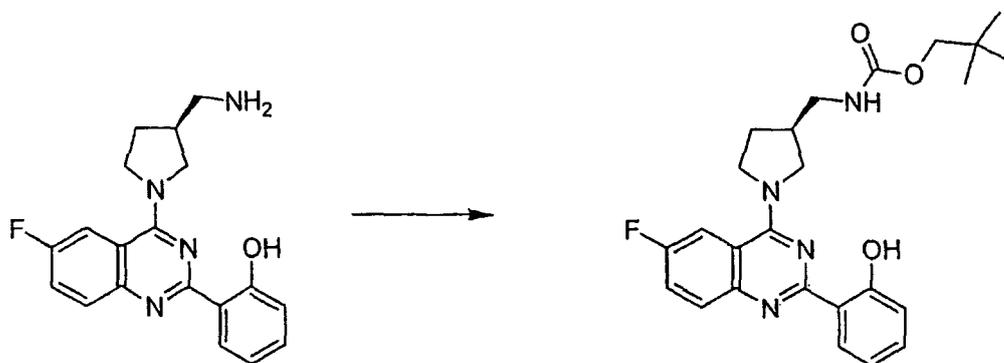


((S)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de neopentilo

25

30

35



40

45

A una disolución de 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (0,03 g, 0,09 mmol) en DMF (1,0 ml) a -60°C (temperatura externa) se le añadió trietilamina (25 ml, 0,18 mmol), seguido por la adición de cloroformato de neopentilo (13 mg, 0,09 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar ((*S*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de neopentilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 453,5 (M+H)⁺ a los 2,88 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 376

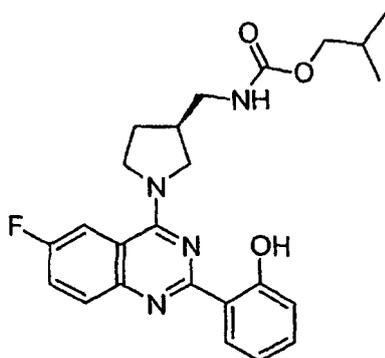
((S)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo

50

55

60

65



ES 2 327 945 T3

((S)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo

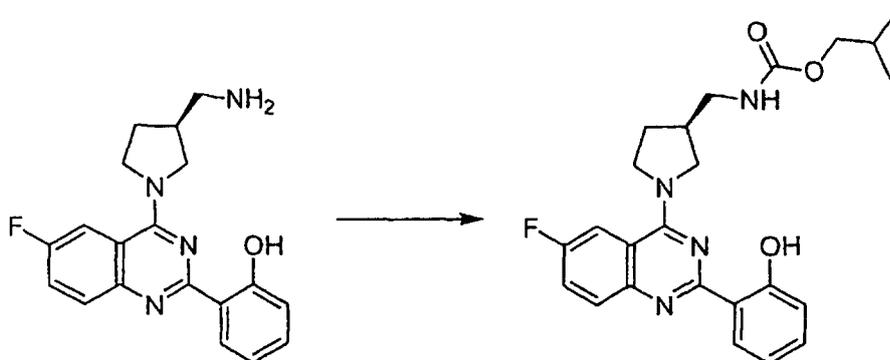
5

10

15

20

25



A una disolución de 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (0,03 g, 0,09 mmol) en DMF (1,0 ml) a -60°C (temperatura externa) se le añadió trietilamina (25 ml, 0,18 mmol), seguido por la adición de cloroformato de isobutilo (12 mg, 0,09 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se filtró y la purificación por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) dio ((*S*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de isobutilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 439,5 (M+H)⁺ a los 2,76 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 377

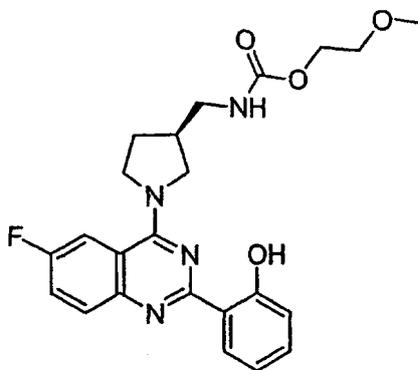
30

((S)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo

35

40

45



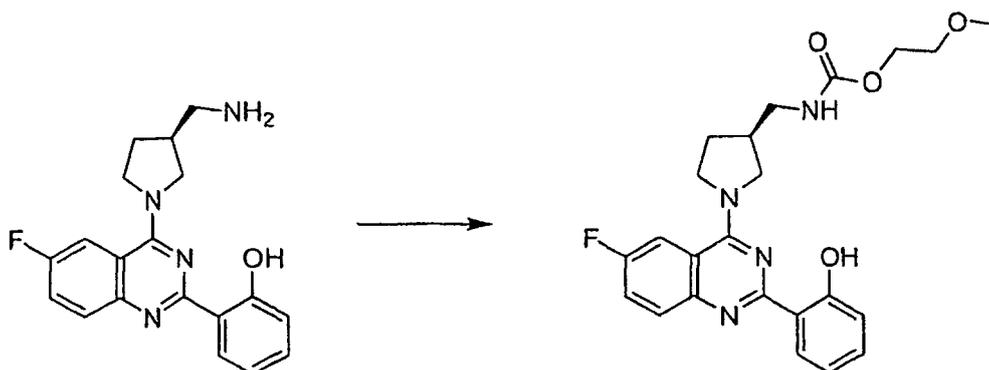
50

((S)-1-(6-Fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo

55

60

65

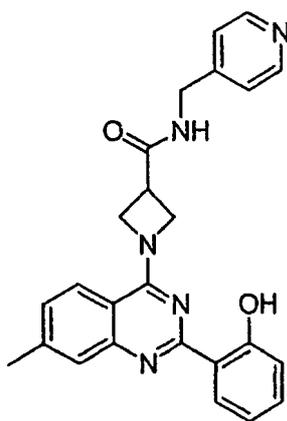


ES 2 327 945 T3

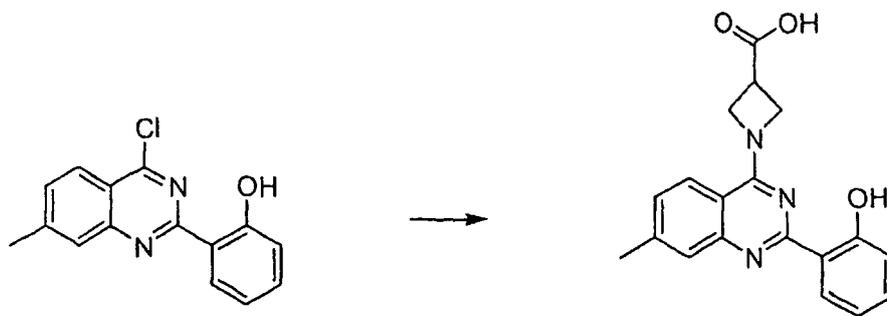
A una disolución de 2-(4-((*S*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (0,03 g, 0,09 mmol) en DMF (1,0 ml) a -60°C (temperatura externa) se le añadió trietilamina (25 ml, 0,18 mmol), seguido por la adición de cloroformato de 2-metoxietilo (12 mg, 0,09 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se filtró y la purificación por medio de HPLC en fase inversa (10%-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA)) dio ((*S*)-1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de 2-metoxietilo como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 441,5 (M+H)⁺ a los 2,30 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 401

1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)-N-((piridin-4-il)metil)azetidín-3-carboxamida



Ácido 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)azetidín-3-carboxílico



A una disolución de 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (2,84 g, 10,5 mmol) y ácido azetidín-3-carboxílico (1,06 g, 10,5 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió trietilamina (3,18 g, 4,39 ml, 31,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se diluyó con H₂O (400 ml). Se ajustó el pH de la disolución hasta 3-4 añadiendo una disolución acuosa de HCl 1 M. A continuación se filtró el precipitado blanco obtenido, se lavó con H₂O y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-15%-CH₂Cl₂ dando ácido 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)azetidín-3-carboxílico. CL/EM: *m/z* 336,3 (M+H)⁺ a los 1,97 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

ES 2 327 945 T3

1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)-N-((piridin-4-il)metil)azetidín-3-carboxamida

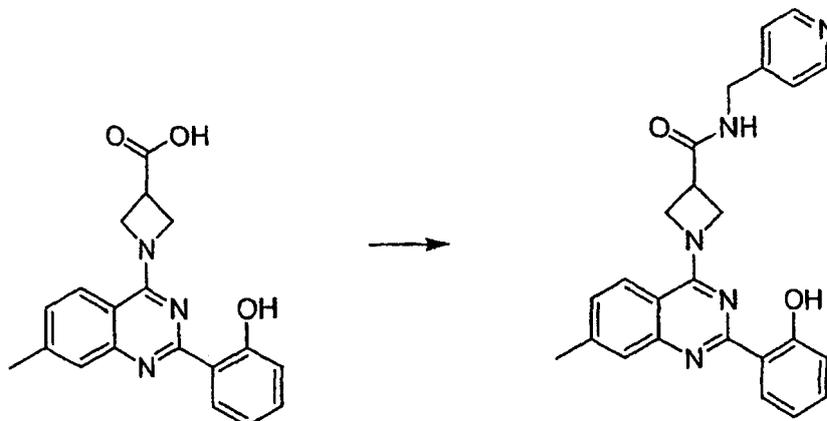
5

10

15

20

25



A una disolución de ácido 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)azetidín-3-carboxílico (34 mg, 0,1 mmol) y HATU (57 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió (piridin-4-il)metanamina (32 mg, 30 μ l, 0,30 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) dando 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)-N-((piridin-4-il)metil)azetidín-3-carboxamida como la sal TFA. CL/EM: m/z 426,3 (M+H)⁺ a los 1,72 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 402

30

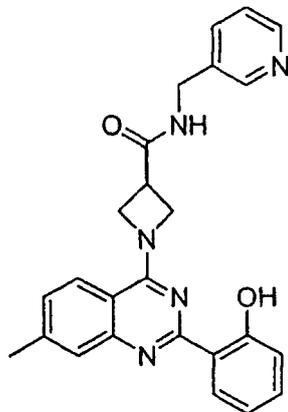
1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)-N-((piridin-3-il)metil)azetidín-3-carboxamida

35

40

45

50

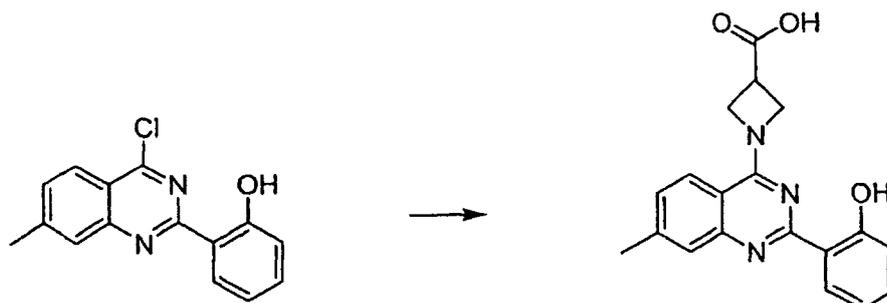


Ácido 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)azetidín-3-carboxílico

55

60

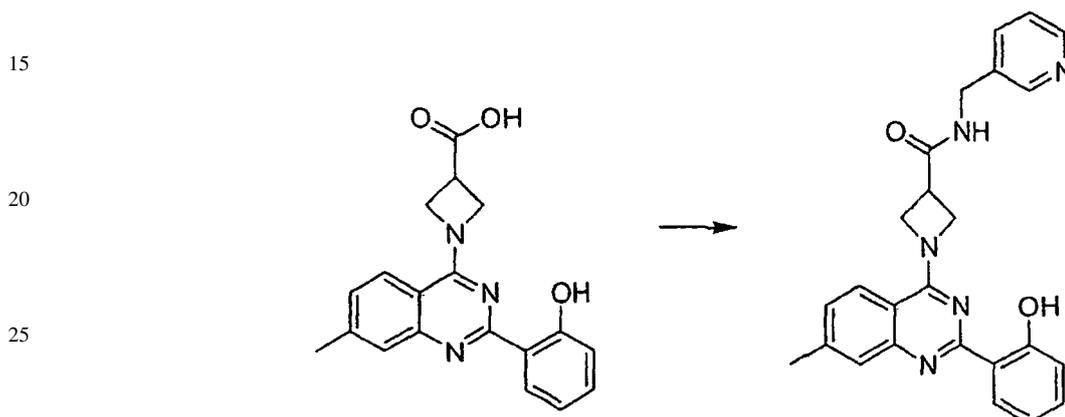
65



ES 2 327 945 T3

A una disolución de 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (2,84 g, 10,5 mmol) y ácido azetidín-3-carboxílico (1,06 g, 10,5 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió trietilamina (3,18 g, 4,39 ml, 31,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se diluyó con H₂O (400 ml). Se ajustó el pH de la disolución hasta 3-4 añadiendo una disolución acuosa de HCl 1 M. A continuación se filtró el precipitado obtenido, se lavó con H₂O y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-15% -CH₂Cl₂ dando ácido 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)azetidín-3-carboxílico. CL/EM: *m/z* 336,3 (M+H)⁺ a los 1,97 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

10 *1-(2-(2-Hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)-N-((piridin-3-il)metil)azetidín-3-carboxamida*



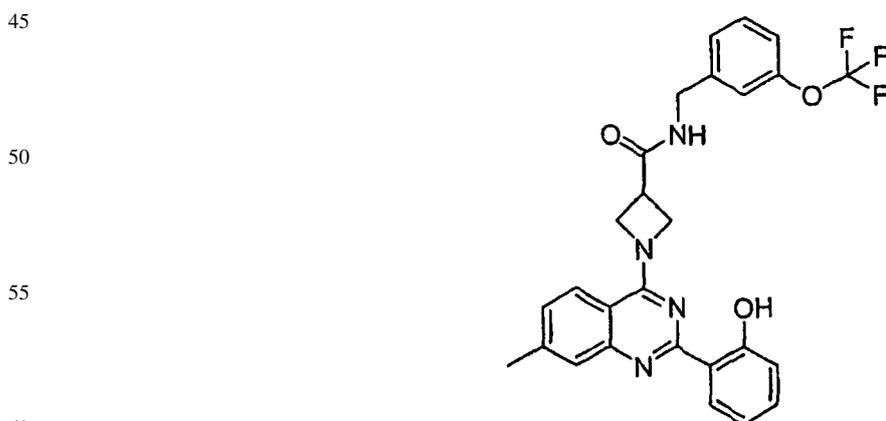
30

35

A una disolución de ácido 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)azetidín-3-carboxílico (34 mg, 0,1 mmol) y HATU (57 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió (piridin-3-il)metanamina (32 mg, 30 μ l, 0,30 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para dar 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)-N-((piridin-3-il)metil)azetidín-3-carboxamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 426,3 (M+H)⁺ a los 1,72 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

40 Ejemplo 403

N-(3-(Trifluorometoxi)bencil)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)azetidín-3-carboxamida



65

ES 2 327 945 T3

N-(3-(Trifluorometoxi)encil)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)azetidín-3-carboxamida

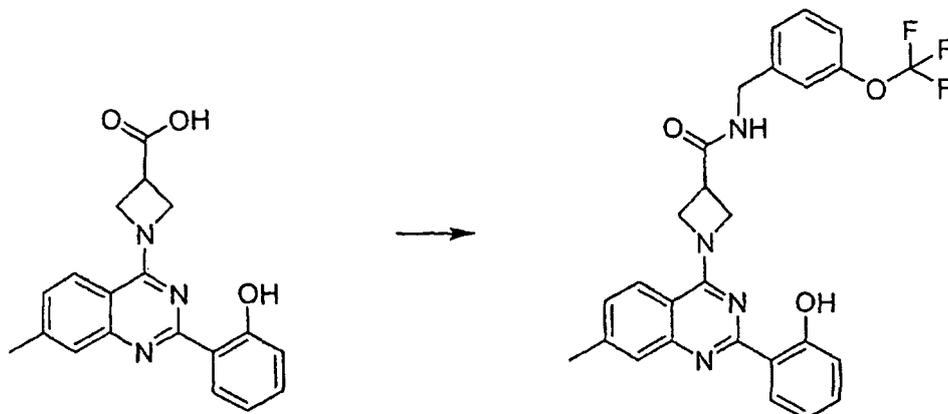
5

10

15

20

25



A una disolución de ácido 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)azetidín-3-carboxílico (34 mg, 0,10 mmol) y HATU (57 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió (3-(trifluorometoxi)encil)metanamina (57 μ l, 0,30 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se purificó por medio de HPLC en fase inversa (10%-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA)) para dar *N*-(3-(trifluorometoxi)encil)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)azetidín-3-carboxamida como la sal TFA. CL/EM: *m/z* 509,3 (M+H)⁺ a los 2,73 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 501

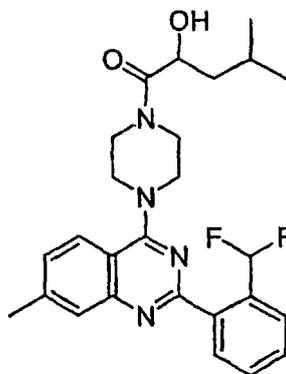
30

1-(4-(2-(2-(Difluorometil)encil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona

35

40

45

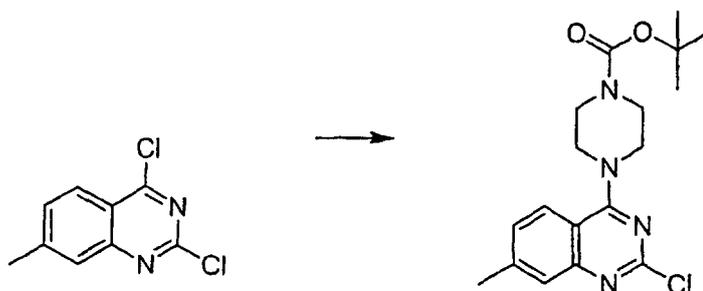


4-(2-Cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

50

55

60

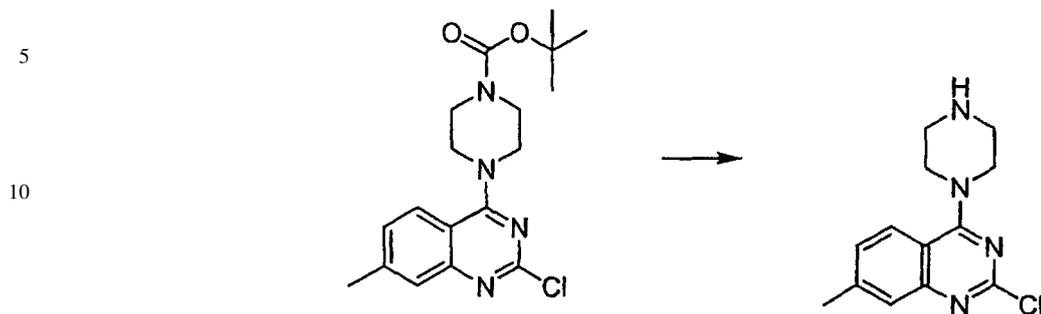


Se agitó una disolución de 2,4-dicloro-7-metilquinazolina (0,43 g, 2,0 mmol), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,37 g, 2,0 mmol) y trietilamina (0,56 ml, 4,0 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar 4-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,72 g, 99%). CL/EM: *m/z* 363,1 (M+H)⁺ a los 3,21 minutos (10%-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA)).

65

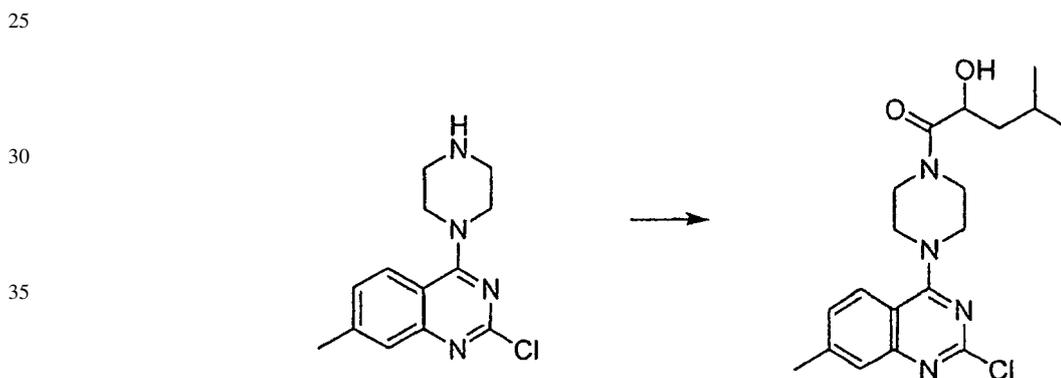
ES 2 327 945 T3

Diclorhidrato de 2-cloro-7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolina



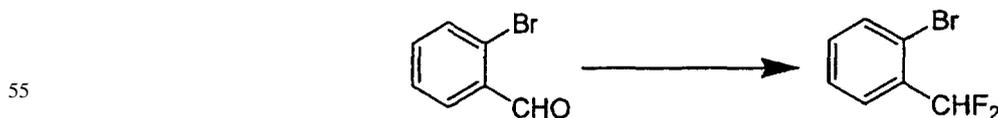
20 Se agitó 4-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,72 g, 2,0 mmol) en HCl 4 M en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente durante cinco horas. Se evaporó el disolvente para dar diclorhidrato de 2-cloro-7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolina (0,67 g, 100%). CL/EM: m/z 263,3 (M+H)⁺ a los 1,75 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

1-(4-(2-Cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona



40 Se agitó una disolución de diclorhidrato de 2-cloro-7-metil-4-(piperazin-1-il)quinazolina (127 mg, 0,38 mmol), ácido 2-hidroxi-4-metilpentanoico (55 mg, 0,42 mmol), HATU (158 mg, 0,42 mmol) y trietilamina (163 μ l, 1,2 mmol) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente durante cuatro horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-50% en hexanos dio 1-(4-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona (23 mg, 16%). CL/EM: m/z 377,3 (M+H)⁺ a los 2,71 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

1-Bromo-2-(difluorometil)benceno



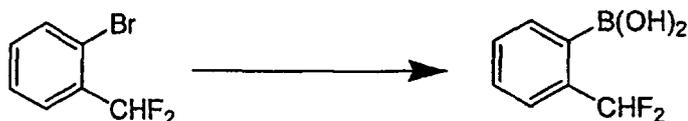
60 Se calentó una mezcla de 2-bromo benzaldehído (27,1 g, 0,15 mol) y trifluoruro de (dietilamino)azufre (52 g, 0,32 mol) en benceno anhidro (250 ml) hasta reflujo durante la noche bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se trató con NaHCO₃ (ac. sat.) y CH₂Cl₂, y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y NaCl ac. saturado. La eliminación del disolvente dio 1-bromo-2-difluorometilbenceno (16 g, 52%). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,68 (d, 1H, J = 7,6), 7,62 (d, 1H, J = 7,6), 7,43 (t, 1H, J = 7,6), 7,34 (t, 1H, J = 7,6), 7,06-6,79 (t, 1H, J = 55,2).

65

ES 2 327 945 T3

Ácido 2-(difluorometil)fenilborónico

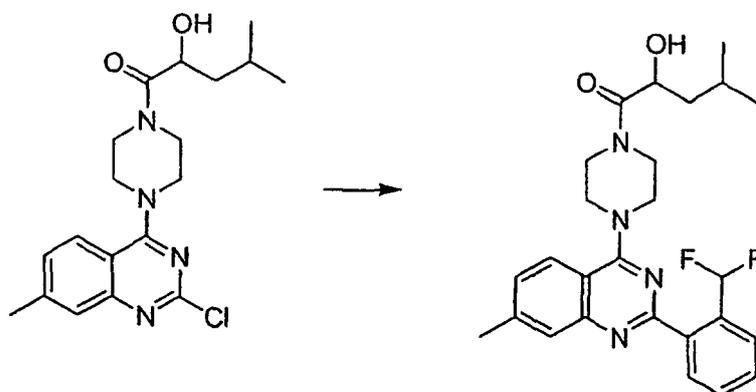
5



10 A una disolución de 1-bromo-2-difluorometilbenceno (16 g, 0,077 mol) en THF (300 ml) se le añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M, 46 ml, 0,12 mol) a -78°C . Tras una hora, se añadió gota a gota borato de trimetilo (16 g, 0,15 mol). La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche, y a continuación se trató la mezcla con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con una disolución acuosa de NaOH al 10%. La disolución acuosa se acidificó con HCl ac. diluido y se extrajo con acetato de etilo. La eliminación del disolvente dio ácido 2-(difluorometil)fenilborónico (0,7 g, 5,3%). RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,28 (d, 1 H, $J = 7,2$), 7,86 (d, 1H, $J = 7,2$), 7,58-7,79 (m, 1 H), 7,73 (t, 1 H, $J = 7,2$), 7,65 (t, 1 H).

1-(4-(2-(2-(Difluorometil)fenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona

20



25

30

35

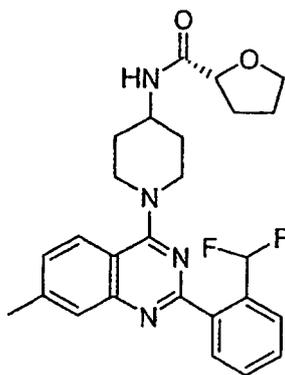
40 Se calentó una mezcla de 1-(4-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona (23 mg, 61 μmol), ácido 2-(difluorometil)fenilborónico (13 mg, 73 μmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3 mg, 3,7 μmol) y K_2CO_3 (17 mg, 122 μmol) en DMF (1 ml) y H_2O (0,5 ml) en un vial de microondas sellado a 170°C durante 6 minutos. Tras filtrar y evaporar los disolventes, la mezcla se purificó usando HPLC preparativa en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) para dar 1-(4-(2-(2-(difluorometil)fenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona como la sal TFA. CL/EM: m/z 469,3 ($\text{M}+\text{H}^+$) a los 2,44 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

45

Ejemplo 502

(2R)-N-(1-(2-(2-(Difluorometil)fenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-tetrahidrofurán-2-carboxamida

50



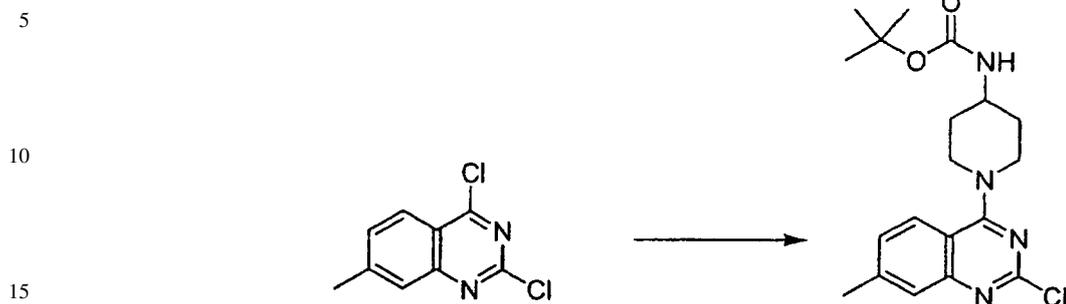
55

60

65

ES 2 327 945 T3

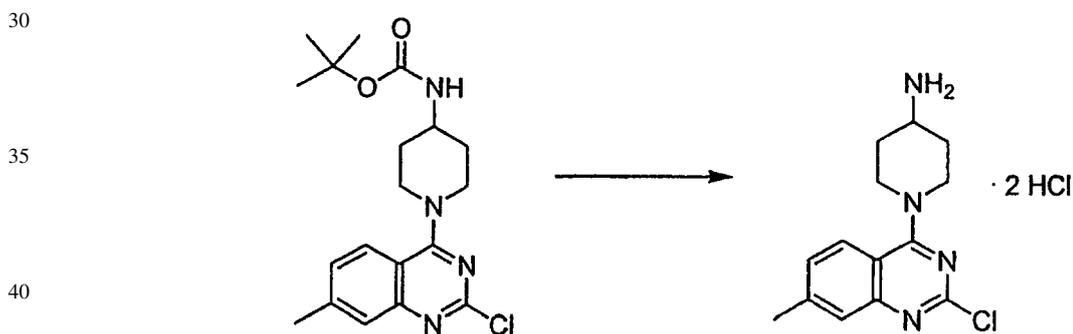
1-(2-Cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo



20 A una disolución de 2,4-dicloro-7-metilquinazolina (1,06 g, 5,0 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) enfriado en un baño de hielo bajo una atmósfera de N_2 se le añadió piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 5,0 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (30 ml). A esta disolución se le añadió trietilamina (1,4 ml, 10,0 mmol), y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante 1 hora, la disolución se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 . Los disolventes se evaporaron para obtener 1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo como un sólido amarillo (1,6 g, 85%). CL/EM: m/z 377,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 2,96 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

25

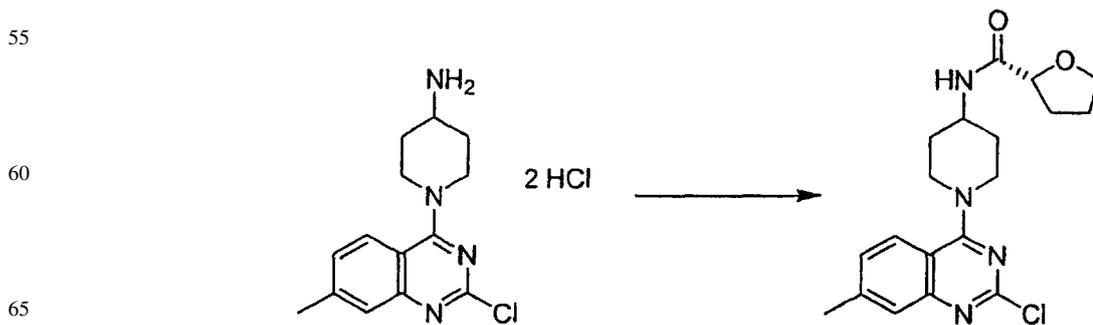
Diclorhidrato de 1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-amina



45 Bajo una atmósfera de N_2 , se añadió una disolución de HCl 4 M en dioxano (50 ml) a 1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,06 g, 2,82 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 horas. Tras evaporar los disolventes, el sólido resultante se resuspendió en CH_2Cl_2 y EtOAc y se concentró para dar diclorhidrato de 1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-amina como un polvo rosa pálido (985 mg, 100%). CL/EM: m/z 277,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a los 1,57 minutos (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

50

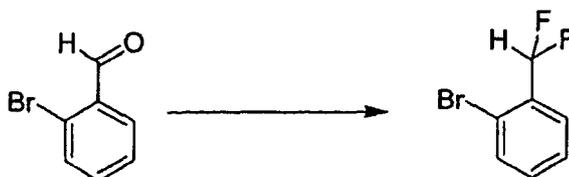
(*R*)-*N*-(1-(2-Cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-tetrahidrofuran-2-carboxamida



ES 2 327 945 T3

A una mezcla de ácido (*R*)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (0,13 ml, 1,58 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió HATU (0,5 g, 1,58 mmol). Tras añadir trietilamina (0,74 ml, 5,28 mmol), se agitó la disolución durante 30 minutos. Se añadió diclorhidrato de 1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-amina (460 mg, 1,32 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Se lavó 4 veces la disolución turbia, amarilla con H₂O, y la fase acuosa se volvió a extraer con CH₂Cl₂. Tras concentrar las fases orgánicas combinadas, la purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-100% en hexanos proporcionó (*R*)-*N*-(1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-tetrahidrofuran-2-carboxamida (0,17 g, 33%). CL/EM: *m/z* 475,3 (M+H)⁺ a los 2,20 minutos ((CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

1-Bromo-2-difluorometil-benceno



Se sometió a reflujo una disolución de 2-bromobenzaldehído de (55,5 g, 300 mmol) y trifluoruro de (dietilamino) azufre (75,0 g, 467 mmol) en 250 ml diclorometano bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La disolución enfriada se vertió en 0,5 l de NaHCO₃ acuoso al 15% y se agitó hasta que no se produjo más CO₂. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con 250 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 250 ml de NaHCO₃ ac. al 5% y NaCl ac. saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El material bruto se purificó por medio de destilación en vacío, y se recogió la fracción que hirvió a 62-63°C a 12 mbares, dando 1-bromo-2-difluorometil-benceno (42,6 g, 69%) como un aceite amarillo claro.

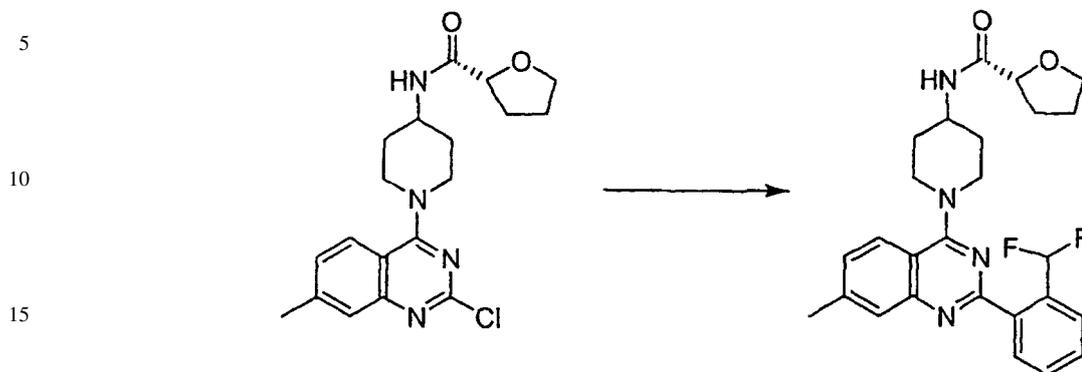
2-(2-Difluorometil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



A una disolución de 1-bromo-2-difluorometil-benceno (19,8 g, 95,7 mmol) en THF seco (200 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente *n*-BuLi 2,5 M en hexanos (42 ml, 105 mmol). Tras completar la adición, la disolución oscura resultante se agitó durante otra hora a -78°C. Posteriormente, se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (25 ml, 123 mmol), y la disolución se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno se vertió la disolución en 400 ml agua. Se añadió acetato de etilo (300 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (150 ml y 50 ml respectivamente), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite marrón resultante (21 g) se purificó por medio de destilación entre ampollas a 3 x 10⁻³ mbares a 90-95°C para dar 2-(2-difluorometilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (14,4 g, 59%) como un aceite ligeramente amarillo.

ES 2 327 945 T3

(2R)-N-(1-(2-(2-(Difluorometil)fenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-tetra-hidrofuran-2-carboxamida



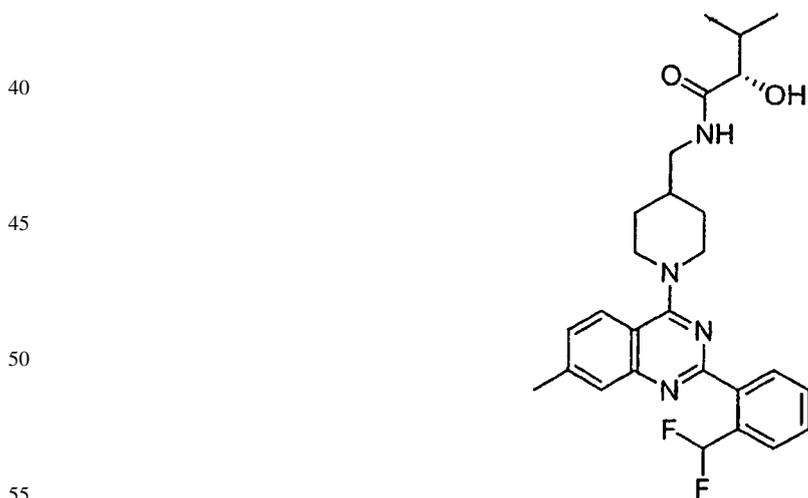
20 A una mezcla de (R)-N-(1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-tetrahidrofuran-2-carboxamida (65,2 mg, 0,17 mmol), 2-(2-(difluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,09 ml, 0,35 mmol), Pd(dppf) Cl₂ (17,1 mg, 0,02 mmol) y K₂CO₃ (48,1 mg, 0,35 mmol) se le añadió DMF (3,3 ml), y la reacción se calentó en un sintetizador de microondas a 170°C durante 6 minutos. Como la CL/EM mostró que la reacción no se había completado, se añadieron otros 2 equivalentes de 2-(2-(difluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,09 ml, 0,38 mmol) y la reacción se calentó hasta 170°C en un sintetizador de microondas durante 6 minutos. Se diluyó la disolución con EtOAc y se lavó con H₂O. Se volvió a extraer la fracción acuosa con EtOAc y las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-40% en CH₂Cl₂/hexanos (1:1) dio (2R)-N-(1-(2-(2-(difluorometil)fenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)-tetrahidrofuran-2-carboxamida (38 mg, 47%). CL/EM: m/z 467,3 (M+H)⁺ a los 2,20 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

25

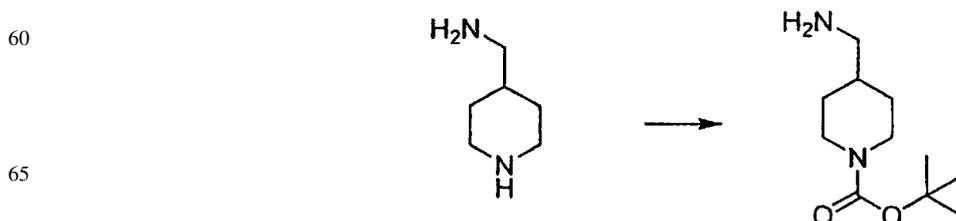
30

Ejemplo 503

35 (2S)-N-((1-(2-(2-(Difluorometil)fenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2-hidroxi-3-metilbutanamida



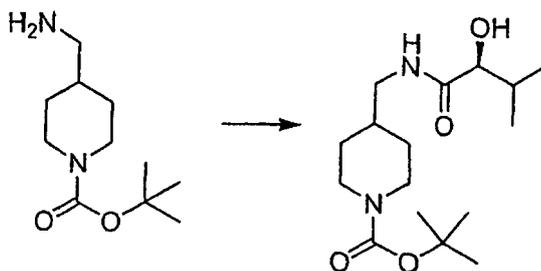
4-(Aminometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



ES 2 327 945 T3

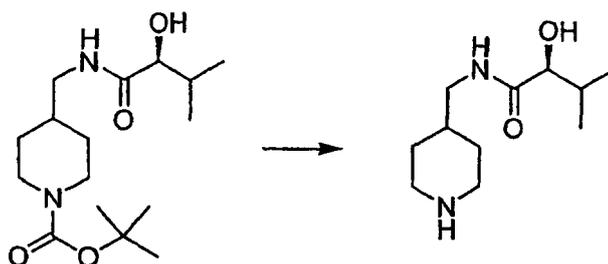
Una disolución de 4-(aminometil)-piperidina (25,3 g, 222 mmol) y benzaldehído (23,5 g, 222 mmol) en 250 ml tolueno se sometió a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno en un matraz equipado con una trampa de Dean-Stark. La disolución se enfrió hasta 0-5°C en un baño de hielo, y se añadió en una porción Boc₂O (53,2 g, 244 mmol). Se retiró el baño de hielo y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida, y el residuo se agitó durante la noche con bisulfato de potasio en agua (33,2 g KHSO₄ en 244 ml de agua). La disolución se extrajo dos veces con porciones de 200 ml de éter dietílico y se alcalinizó con 50 ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio al 30%. Tras saturar la disolución con cloruro de sodio, se extrajo con diclorometano (1 x 150 ml, 2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad, dando 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (41,8 g, 88%) como un aceite color naranja.

tert-Butiléster del ácido 4-[(*S*)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-metil]-piperidin-1-carboxílico



Se añadió HOBt (23,5 g, 174 mmol) y EDCI-HCl (33,5 g, 174 mmol) a una mezcla de 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (37,3 g, 174 mmol), ácido (*S*)-(+)-2-hidroxi-3-metil-butanoico (20,6 g, 174 mmol) y trietilamina (50 ml, 349 mmol) en una mezcla de diclorometano (500 ml) y DMF (250 ml) enfriada en un baño de hielo. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió otra porción de EDCI-HCl (5 g) y trietilamina (4 ml), y se siguió agitando durante otras 4 horas. La mezcla se diluyó hasta 1 l por la adición de diclorometano y se lavó con porciones de 500 ml de agua, disolución de HCl 1 N, disolución acuosa de NaHCO₃ al 5%, agua y disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida dando 52 g del producto bruto. Este material bruto se agitó con 200 ml de éter diisopropílico y se recogió el sólido mediante filtración y se lavó dos veces con porciones de 100 ml de éter diisopropílico para dar hasta 33 g (64%) de *tert*-butiléster del ácido 4-[(*S*)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-metil]-piperidin-1-carboxílico.

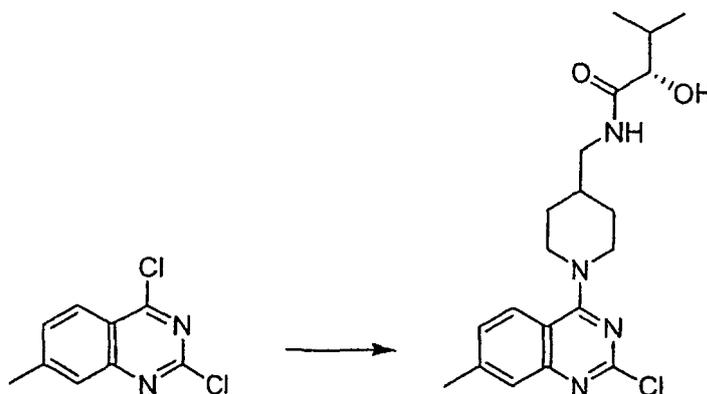
(*S*)-2-Hidroxi-3-metil-*N*-piperidin-4-ilmetil-butiramida



Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (30 ml) a 500 ml de metanol enfriado en un baño de hielo, y tras completar la adición se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió *tert*-butiléster del ácido 4-[(*S*)-2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (33 g) en 150 ml metanol y se siguió agitando durante 2 horas a temperatura ambiente. La disolución se evaporó hasta sequedad para dar hasta 26,6 g de clorhidrato de (*S*)-2-hidroxi-3-metil-*N*-piperidin-4-ilmetil-butiramida como un sólido blanco.

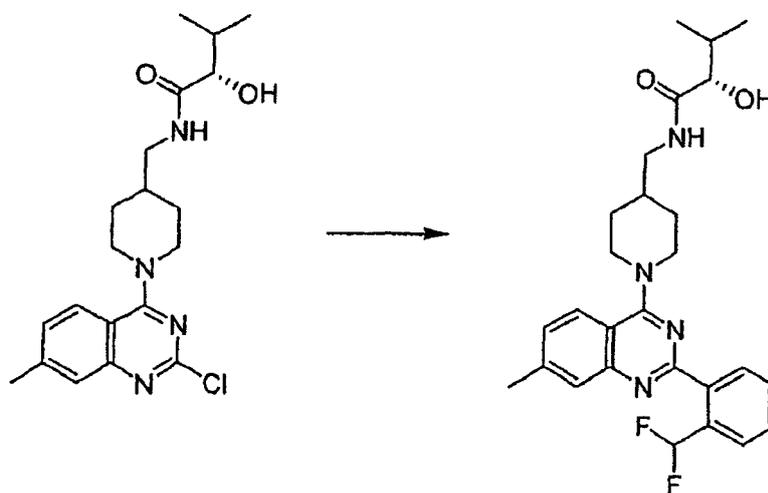
ES 2 327 945 T3

(S)-N-((1-(2-Cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2-hidroxi-3-metilbutanamida



20 Se enfrió una disolución de 2,4-dicloro-7-metilquinazolina (1,07 g, 5,0 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) en un baño de hielo. Se añadió en porciones clorhidrato de *(S)*-2-hidroxi-3-metil-*N*-((piperidin-4-il)metil)butanamida (1,25 g, 5,0 mmol) suspendido en 30 ml de CH_2Cl_2 , seguido por la adición de trietilamina (2,79 ml, 20,0 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. Tras lavar la mezcla 4 veces con H_2O , la porción acuosa se volvió a extraer con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se secó bajo vacío para obtener *(S)*-*N*-((1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2-hidroxi-3-metilbutanamida como un sólido amarillo (1,83 g, 94%). CL/EM: m/z 391,3 (M+H)⁺ a los 2,32 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

30 *(2S)-N-((1-(2-(2-(Difluorometil)fenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2-hidroxi-3-metilbutanamida*



55 A una disolución de *(S)*-*N*-((1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2-hidroxi-3-metilbutanamida (200 mg, 0,51 mmol), 2-(2-(difluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (195 μl , 0,77 mmol), y K_2CO_3 (142 mg, 1,02 mmol) en una mezcla de DMF:H₂O (4:1) se le añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (25,3 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador de microondas a 170°C durante 6 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 30 ml de disolución acuosa saturada de NaCl. La porción orgánica se lavó 3 veces con H_2O , y las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer 3 veces con EtOAc. A continuación todas las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-70% en CH_2Cl_2 :hexanos (1:1) dio 177 mg (71%) de *(2S)*-*N*-((1-(2-(2-(difluorometil)fenil)-7-metilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)metil)-2-hidroxi-3-metilbutanamida que cristalizó como un sólido blanco tras congelarlo durante 1 hora. CL/EM: m/z 483,3 (M+H)⁺ a los 2,24 minutos (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

65 La Tabla 3 dada a continuación enumera los datos analíticos de los compuestos ejemplares de la presente invención.

ES 2 327 945 T3

TABLA 3

Comp. Nº	CL/EM M+1	CL-TR min
101	449,3	2,79
102	421	2,48
103	499,3	2,97
104	464,5	2,03
105	447,1	2,32
106	465,5	2,47
107	442,5	1,97
108	407,5	2,21
109	393,1	2,04
110	461,1	2,56
111	453,5	3,21
112	461,3	2,49
113	421,1	2,76
114	474,3	1,19
115	421,3	2,51
116	442,5	1,96
117	439,5	2,79
118	393,3	2,22
119	465,2	2,5
120	435,3	2,65
121	393,3	2,21
122	435,3	2,56
123	465,3	2,5
124	407,5	2,29
125	453,4	2,79
126	471,2	2,93
127	445,5	3,32
128	451,5	2,62
129	407,5	2,31
130	469,3	2,87

Comp. Nº	CL/EM M+1	CL-TR min
131	469,4	2,88
132	456,5	2,04
133	454,3	1,94
134	421,1	2,46
135	467,1	2,59
136	453,3	3,02
137	407,3	2,28
138	453,3	2,43
139	439,5	2,95
140	485,5	2,94
141	459,3	2,13
142	446,3	3,17
143	439,5	2,99
144	435,3	2,9
145	437,3	2,04
146	455,5	2,45
147	453,3	2,4
148	439,5	2,8
149	465,5	2,23
150	449,3	2,22
151	435,5	2,13
152	456,5	2,02
153	453,4	2,73
154	436,3	1,94
155	477,5	2,96
156	474,3	1,19
157	485,4	3,02
158	403,5	2,34
159	421,3	2,6
160	467,3	3,13

Comp. Nº	CL/EM M+1	CL-TR min
162	467,3	2,33
163	453,3	2,25
164	451,3	2,18
165	421,3	2,4
166	434,53	2,61
167	491,3	2,46
168	435,3	2,91
169	577,4	2,5
170	473,1	2,63
171	517,5	3,49
172	465	2,77
173	393,1	2,03
174	407,5	2,41
175	460,5	2,33
176	435,5	2,62
177	447,1	2,53
178	447,3	2,5
179	427,2	2,59
180	435,2	2,88
181	435,3	2,69
182	435,3	2,5
183	435,3	2,5
184	449,3	2,5
185	449,3	2,56
201	454,5	1,87
203	449,3	2,34
204	449,3	2,33
205	433,3	2,33
206	433,5	2,34
207	449,5	2,34

ES 2 327 945 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Comp. Nº	CL/EM M+1	CL-TR min
208	449,5	2,33
209	447,5	2,27
210	463,5	2,34
211	463,5	2,34
212	417	2,3
213	453,5	1,98
214	463,5	2,32
215	463,5	2,36
216	463,5	2,35
217	463,5	2,35
218	447,5	2,02
219	477,4	2,84
220	447,5	2,19
221	461,5	2,22
222	531,3	3,08
223	468,3	1,86
224	437,1	2,54
225	468,6	2,19
226	417,5	2,3
227	470,5	1,98
228	470,5	1,98
229	513,3	2,82
230	447,3	2,21
231	481,1	2,17
232	463,3	2,58
233	421,2	2,17
234	449,2	2,42
235	407,5	2,04
236	407,5	2,08
237	407,5	2,09
238	435,3	2,4

Comp. Nº	CL/EM M+1	CL-TR min
239	461,1	2,4
240	435,5	2,29
241	421,1	2,24
242	421,3	2,18
243	421,3	2,18
244	421,3	2,18
245	449,3	2,45
246	475,1	2,46
247	435,3	2,31
248	435,3	2,24
249	481,3	2,42
250	449,5	2,77
251	421	2,48
252	449,3	2,8
253	449,3	2,78
254	421,1	2,5
255	435,5	2,61
256	435,5	2,61
257	451,1	2,34
258	441,5	2,6
259	435,2	3,03
260	467,1	2,56
261	469,1	2,2
262	436,3	2,31
264	435,1	2,6
265	449,3	2,72
266	449,2	2,55
267	449,3	2,58
268	449,1	2,54
269	449,5	2,57
270	435,2	2,88

Comp. Nº	CL/EM M+1	CL-TR min
271	447,2	2,46
272	449,2	2,57
273	449,2	2,57
274	463,4	2,42
275	463,4	2,43
276	433,2	2,33
277	433,2	2,32
278	449,2	2,85
279	435,4	2,61
301	435,4	2,41
302	419	2,35
303	419	2,34
304	435	2,39
305	449,3	2,18
306	449,3	2,16
307	449,3	2,18
308	433,5	2,11
309	455,2	2,81
310	433,5	2,13
311	403,7	2,17
312	389,2	2,38
313	441	2,78
314	463,4	2,66
315	432,5	2,24
316	433,5	2,05
317	447,3	2,07
318	454,3	1,79
319	456,5	1,85
320	456,5	1,84
321	499,3	2,57
322	454,4	2,08

ES 2 327 945 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Comp. N°	CL/EM M+1	CL-TR min
323	445,4	2,85
324	460,4	2,1
325	509,5	2,71
326	455,3	2,43
327	450,3	2,39
328	426,3	1,91
329	393,3	2,23
330	465,4	2,88
331	477,3	2,81
332	511,5	3,07
333	446,5	2,83
334	511,5	3,1
335	439,5	2,25
336	493,5	3,03
337	439,5	2,25
338	451,5	2,15
339	467,3	2,5
340	445,4	2,95
341	443,4	2,73
342	468,4	2,39
343	493,4	2,76
344	443,3	2,69
345	453,3	2,05
346	407,5	2,2
347	430,5	1,95
348	430,5	2,43
349	430,5	1,98
350	444,5	1,85
351	444,5	2,24
352	444,5	1,89
353	426,1	1,93

Comp. N°	CL/EM M+1	CL-TR min
354	426,1	2,33
355	453,3	2,29
356	453,3	2,29
357	407,3	2,26
358	477,3	2,8
359	491,3	2,24
360	473,1	2,32
361	449,3	2,4
362	469,1	2,58
363	469,1	2,58
364	407,7	2,3
365	435,3	2,57
366	437,3	2,18
367	421,1	2,44
368	421,1	2,43
369	449,3	2,67
370	421	2,84
371	439,5	2,31
372	453,5	2,46
373	455,5	2,11
374	425,3	2,31
375	453,5	2,88
376	439,5	2,76
377	441,5	2,3
401	426,1	1,72
402	426,3	1,72
403	509,3	2,73
404	393,2	1,95
405	421,2	2,29
406	421,2	2,2
407	435,4	2,23

Comp. N°	CL/EM M+1	CL-TR min
408	435,4	2,16
409	421,2	2,15
410	421,1	2,4
411	435,2	2,24
412	405,2	2,09
413	435,4	2,16
414	435,2	2,17
415	449,2	2,25
416	435,3	2,25
417	419,4	2,06
418	421,2	2,57
419	423,2	2,15
420	407,2	2,42
501	467,3	2,14
502	469,3	2,44
503	483,3	2,24
504	455,4	2,91
505	367,9	2,79
506	339,9	2,38
507	469,3	2,97
508	441,3	2,54
509	455,5	2,13
510	469,5	2,37
511	471,3	2,28
512	467,3	2,14
513	483,3	2,25
514	483,3	2,24

ES 2 327 945 T3

Procedimientos

(A) CL/EM Micromass MUX LCT 4 canales, bomba Waters 60F, procesador de muestras automatizado de 4 sondas Gilson 215, módulo de inyección Gilson 849, caudal 1,5 ml/min/columna, gradiente CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%), columna C18 Phenomenex Luna 5u (50 x 4,60 mm), detector UV MUX UV-2488 Waters, detectores ELSD Cedex 75.

(B) CL/EM PESCiex API-150-EX, bombas Shimadzu LC-8A, procesador de muestras automatizado Gilson 215, módulo de inyección Gilson 819, caudal 3,0 ml/minutos, gradiente de CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%), columna C18 Phenomenex Luna 5u (50 x 4,60 mm), detector UV/Visible Shimadzu SPD-10A, detector ELSD Cedex 75.

(C) CL/EM PESCiex API-150-EX, bombas Shimadzu LC-8A, procesador de muestras automatizado Gilson 215, módulo de inyección Gilson 819, caudal 3,0 ml/minutos, gradiente CH₃CN al 40%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%), columna C18 Phenomenex Luna 5u (50 x 4,60 mm), detector UV/Visible Shimadzu SPD-10A, detector ELSD Cedex 75.

Ensayos para detectar y medir las propiedades de inhibición de NaV de los compuestos

A) Procedimientos ópticos para ensayar las propiedades de inhibición de NaV de los compuestos

Los compuestos de la invención son útiles como antagonistas de canales iónicos de sodio regulados por voltaje. Las propiedades antagonistas de los compuestos de prueba se evaluaron de la siguiente manera. Se colocaron células que expresan el NaV de interés en placas de microvaloración. Tras un período de incubación, se tiñeron las células con colorantes fluorescentes sensibles al potencial transmembranario. Se añadieron los compuestos de prueba a la placa de microvaloración. Se estimularon las células por medios químicos o eléctricos para evocar un cambio de potencial de membrana dependiente de NaV de los canales no bloqueados, que se detectó y se midió con colorantes sensibles al potencial transmembranario. Los antagonistas se detectaron como una respuesta disminuida del potencial de membrana al estímulo. El ensayo óptico de potencial de membrana utilizó los sensores FRET sensibles al voltaje descritos por Gonzalez and Tsien (*Véase*, Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" *Biophys J* 69(4): 1272-1280, y Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" *Chem Biol* 4(4): 269-277) en combinación con instrumentación para medir los cambios de fluorescencia tales como el Voltage/Ion Probe Reader (VIPR[®]) (*Véase*, Gonzalez, J. E., K. Oades, y col. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" *Drug Discov Today* 4(9): 431-439).

B) Procedimiento del ensayo óptico de potencial de membrana de VIPR[®] con estimulación química

Manipulación de las células y carga de colorante

24 horas antes del ensayo en VIPR, se siembran células CHO que expresan de manera endógena un NaV regulado por voltaje del tipo NaV1.2 en placas de 96 pocillos recubiertas con polilisina a razón de 60.000 células por pocillo. Otros subtipos se llevan a cabo de una manera análoga en una línea celular que expresa el NaV de interés.

1) En el día del ensayo, se aspira el medio y se lavan las células dos veces con 225 μ l de Disolución de baño N° 2 (BSN°2).

2) Se prepara una disolución de CC2-DMPE 15 μ M mezclando disolución madre de cumarina 5 mM con Pluronic 127 al 10% 1:1 y a continuación disolviendo la mezcla en el volumen adecuado de (BSN°2).

3) Tras retirar la disolución de baño de las placas de 96 pocillos, se cargan las células con 80 μ l de disolución de CC2-DMPE. Se incuban las placas en la oscuridad durante 30 minutos a temperatura ambiente.

4) Mientras las células se están tiñendo con cumarina, se prepara una disolución de 15 μ l de oxonol en BSN°2. Además de DiSBAC₂(3) esta disolución debe contener ABSC1 0,75 mM y 30 μ l de veratridina (preparada a partir de la disolución madre de EtOH 10 mM, Sigma N° V-5754).

5) Tras 30 minutos, se elimina el CC2-DMPE y se lavan las células dos veces con 225 μ l de BSN°2. Como anteriormente, el volumen residual debería ser de 40 μ l.

6) Tras retirar el baño, se cargan las células con 80 μ l de disolución de DiSBAC₂(3), tras lo que se añade el compuesto de prueba, disuelto en DMSO, hasta alcanzar la concentración deseada de la prueba a cada pocillo de la placa de adición del fármaco y se mezcla minuciosamente. El volumen en el pocillo debe ser aproximadamente 121 μ l. A continuación se incuban las células durante 20-30 minutos.

ES 2 327 945 T3

7) Una vez completa la incubación, las células están listas para el ensayo en VIPR® con protocolo de restitución de sodio. Se añaden 120 µl de disolución de baño N°1 para estimular la despolarización dependiente de NaV. Se usaron 200 µl de tetracaína como un control positivo de agonista para bloquear el canal NaV.

5

Análisis de los datos de VIPR®

Los datos se analizan y se informan como relaciones normalizadas de intensidades de emisión menos el fondo medidas en los canales de 460 nm y 580 nm. Las intensidades de fondo se restan a continuación de cada canal de ensayo. Las intensidades de fondo se obtienen midiendo las intensidades de emisión durante los mismos períodos de tiempo de pocillos de ensayo tratados de manera idéntica en los que no hay células. A continuación se informa la respuesta como una función del tiempo según las relaciones obtenidas usando la siguiente fórmula

15

$$R(t) = \frac{(\text{intensidad}_{460\text{nm}} - \text{fondo}_{460\text{nm}})}{(\text{intensidad}_{580\text{nm}} - \text{fondo}_{580\text{nm}})}$$

20

El dato se reduce además calculando las relaciones inicial (R_i) y final (R_f). Estos son los valores promedio de las relaciones durante parte o todo el período previo a la estimulación, y durante los puntos de las muestras durante el período de estimulación. A continuación se calcula la respuesta al estímulo $R = R_f/R_i$. Para la ventana de tiempo del análisis de restitución de Na^+ , el estado basal es 2-7 segundos y la respuesta final se toma a los 15-24 segundos.

25

Las respuestas de control se obtienen realizando los ensayos en presencia de un compuesto con las propiedades deseadas (control positivo), tal como la tetracaína, y en ausencia de agentes farmacológicos (control negativo). Las respuestas para los controles negativo (N) y positivo (P) se calculan como anteriormente. La actividad antagonista del compuesto A se define como:

30

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100$$

35

en la que R es la relación de respuesta del compuesto de prueba.

40

Disoluciones [mM]

Disolución de baño N°1 : NaCl 160, KCl 4,5, CaCl_2 2, MgCl_2 1, HEPES 10, pH 7,4 con NaOH.

45

Disolución de baño N°2: TMA-C1 160, CaCl_2 0,1, MgCl_2 1, HEPES 10, pH 7,4 con KOH (concentración final de K, aproximadamente 5 mM).

CC2-DMPE: preparado como una disolución madre 5 mM en DMSO y almacenada a -20°C .

DiSBAC₂(3): preparado como una disolución madre 12 mM en DMSO y almacenada a -20°C .

50

ABSC1: preparado como una disolución madre 200 mM en H_2O destilada y almacenada a temperatura ambiente.

Cultivo celular

55

Se cultivan células CHO en medio DMEM (Medio Eagle modificado de Dulbecco; GibcoBRL N°10569-010) suplementado con FBS al 10% (Suero fetal de ternera, cualificado; GibcoBRL N°16140-071) y Pen-Strep al 1% (Penicilina-Estreptomicina; GibcoBRL N°15140-122). Las células se cultivan en matraces con tapón ventilado, en humedad del 90% y CO_2 al 10%, hasta confluencia del 100%. Se separan usualmente por tratamiento con tripsina 1:10 ó 1:20; según las necesidades programadas, y se hacen crecer durante 2-3 días antes de la siguiente separación.

60

C) Procedimiento del ensayo de óptico de potencial de membrana de VIPR® con estimulación eléctrica

65

El siguiente es un ejemplo de cómo se mide la actividad de inhibición de NaV1.3 usando el procedimiento óptico de potencial de membrana N°2. Otros subtipos se llevan a cabo de una manera análoga en una línea celular que expresa el NaV de interés.

ES 2 327 945 T3

Se plaquean células HEK293 que expresan NaV1.3 de manera estable en placas de microvaloración de 96 pocillos. Tras un período de incubación adecuado, se tiñen las células con los colorantes sensibles al voltaje CC2-DMPE/DiSBAC₂(3) de la siguiente manera.

5 *Reactivos*

Pluronic F-127 100 mg/ml (Sigma N°P2443), en DMSO seco.

10 DiSBAC₂(3) 10 mM (Aurora N°00-100-010) en DMSO seco.

CC2-DMPE 10 mM (Aurora N°00-100-008) en DMSO seco.

ABSC1 200 mM en H₂O

15 Disolución salina equilibrada de Hank (Hyclone N°SH30268,02) suplementada con HEPES 10 mM (Gibco N° 15630-080).

20 *Protocolo de carga*

25 *2X CC2-DMPE = CC2-DMPE 20 μM*: se somete CC2-DMPE 10 mM a agitación con vórtex con un volumen equivalente de pluronic al 10%, seguido por la agitación con vórtex en cantidad necesaria de HBSS que contiene HEPES 10 mM. Cada placa de células requerirá 5 ml de 2X CC2-DMPE. 50 μl de 2X CC2-DMPE es para los pocillos que contiene las células lavadas, dando como resultado una concentración final de tinción de 10 μM. Las células se tiñen durante 30 minutos en la oscuridad a TA.

30 *2X DISBAC₂(3) con ABSC1 = DISBAC₂(3) 6 μM y ABSC1 1 mM*: Se añade la cantidad necesaria de DISBAC₂(3) 10 mM a un tubo cónico de 50 ml y se mezcla con 1 μl de pluronic al 10% por cada ml de disolución a producir y se someten a vórtex juntos. A continuación se añade HBSS/HEPES para obtener la disolución 2X. Finalmente, se añade el ABSC1.

35 La disolución 2X DiSBAC₂(3) puede usarse para solvatar placas de compuestos. Nótese que las placas de compuestos se producen a una concentración de fármaco de 2X. Lavar nuevamente la placa teñida, dejando un volumen residual de 50 μl. Añadir 50 μl/pocillo de 2X DiSBAC₂(3) con ABSC1. Teñir durante 30 minutos en la oscuridad a TA.

40 El instrumento de estimulación eléctrica y los procedimientos de uso se describen en ION Channel Assay Methods PCT/US01/21652. El instrumento comprende un manipulador de placas de microvaloración, un sistema óptico para excitar el colorante de cumarina mientras registra simultáneamente las emisiones de cumarina y oxonol, un generador de ondas, un amplificador controlado por corriente o por voltaje, y un dispositivo para insertar electrodos en el pocillo. Bajo el control integrado del ordenador, este instrumento pasa los protocolos de estímulos eléctricos programados por el usuario a las células dentro de los pocillos de la placa de microvaloración.

45 *Reactivos*

Tampón de ensayo N°1

50 NaCl 140 mM, KCl 4,5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, glucosa 10 mM, pH 7,40, 330 mOsm

Disolución madre de Pluronic (1000X): pluronic 127 100 mg/ml en DMSO seco

Disolución madre de Oxonol (3333X): DiSBAC₂(3) 10 mM en DMSO seco

55 Disolución madre de Cumarina (1000X): CC2-DMPE 10 mM en DMSO seco

Disolución madre de ABSC1 (400X): ABSC1 200 mM en agua

60 *Protocolo del ensayo*

1. Insertar o usar los electrodos en cada pocillo a ensayar.

65 2. Usar el amplificador controlado por corriente para administrar los pulsos de onda de estimulación durante 3 segundos. Se realizan dos segundos de registro de estimulación previa para obtener las intensidades no estimuladas. Se realizan cinco segundos de registro posteriores a la estimulación para examinar la relajación hasta el estado de reposo.

ES 2 327 945 T3

Análisis de los datos

Los datos se analizan y se informan como relaciones normalizadas de intensidades de emisión menos el fondo medidas en los canales de 460 nm y 580 nm. Las intensidades de fondo se restan a continuación de cada canal de ensayo. Las intensidades de fondo se obtienen midiendo las intensidades de emisión durante los mismos períodos de tiempo de pocillos de ensayo tratados de manera idéntica en los que no hay células. A continuación se informa la respuesta como una función del tiempo según las relaciones obtenidas usando la siguiente fórmula:

$$R(t) = \frac{(\text{intensidad}_{460\text{nm}} - \text{fondo}_{460\text{nm}})}{(\text{intensidad}_{580\text{nm}} - \text{fondo}_{580\text{nm}})}$$

El dato se reduce además calculando las relaciones inicial (R_i) y final (R_f). Estos son los valores promedio de las relaciones durante parte o todo el período previo a la estimulación, y durante los puntos de las muestras durante el período de estimulación. A continuación se calcula la respuesta al estímulo $R = R_f/R_i$.

Las respuestas de control se obtienen realizando los ensayos en presencia de un compuesto con las propiedades deseadas (control positivo), tal como la tetracaína, y en ausencia de agentes farmacológicos (control negativo). Las respuestas para los controles negativo (N) y positivo (P) se calculan como anteriormente. La actividad antagonista del compuesto A se define como:

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100$$

donde R es la relación de respuesta del compuesto de prueba.

Ensayos de electrofisiología para actividad e inhibición de NaV de compuestos de prueba

Se usó la electrofisiología de pinzamiento zonal “patch clamp” para evaluar la eficacia y la selectividad de los bloqueadores de canales de sodio en neuronas del ganglio de la raíz dorsal. Se aislaron neuronas de rata de ganglios de la raíz dorsal y se mantuvieron en cultivo durante 2 a 10 días en presencia de NGF (50 ng/ml) (el medio de cultivo estaba constituido por NeurobasalA suplementado con B27, glutamina y antibióticos). Las neuronas de diámetro pequeño (nociceptores, diámetro de 8-12 μm) se habían identificado y sondado con electrodos de vidrio de punta fina conectados a un amplificador (Axon Instruments). Se ha usado el modo “pinzamiento de voltaje” para evaluar la CI50 de los compuestos manteniendo las células a -60 mV. Además, se ha usado el “pinzamiento de corriente” para probar la eficacia de los compuestos en la generación potencial de acción bloqueadora en respuesta a inyecciones de corriente. Los resultados de estos experimentos han contribuido a la definición del perfil de eficacia de los compuestos.

Ensayo de pinzamiento de voltaje en neuronas de DRG

Se registraron las corrientes de sodio resistentes a TTX de somata de DRG usando la variación de célula completa de la técnica de pinzamiento de zonal. Los registros se realizaron a temperatura ambiente (aproximadamente 22°C) con electrodos de vidrio de borosilicato de paredes gruesas (WPI; resistencia 3-4 M Ω) usando un amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments). Tras establecer la configuración de célula completa, se dejaron aproximadamente 15 minutos para equilibrar la pipeta de la disolución dentro de la célula antes de comenzar a registrar. Se filtraron los pasos de interferencia de las corrientes entre 2-5 kHz y se tomaron muestras digitales a 10 kHz. La resistencia en serie se compensó al 60-70% y se controló continuamente a lo largo del experimento. El potencial de interfaz de líquidos (-7 mV) entre la disolución de la pipeta intracelular y la disolución externa de registro no se tuvo en cuenta para el análisis de los datos. Se aplicaron disoluciones de prueba a las células con un sistema de perfusión rápida por gravedad (SF-77; Warner Instruments).

Se determinaron las relaciones dosis-respuesta en el modo de pinzamiento de voltaje despolarizando repetidamente la célula desde el potencial específico del experimento hasta el potencial de prueba de -10 mV una vez cada 60 segundos. Se dejó estabilizar los efectos bloqueadores antes de proceder a la siguiente concentración de prueba.

Disoluciones

Disolución intracelular (en mM): Cs-F (130), NaCl (10), MgCl₂ (1), EGTA (1,5), CaCl₂ (0,1), HEPES (10), glucosa (2), pH = 7,42, 290 mOsm.

ES 2 327 945 T3

Disolución extracelular (en mM): NaCl (138), CaCl₂ (1,26), KCl (5,33), KH₂PO₄ (0,44), MgCl₂ (0,5), MgSO₄ (0,41), NaHCO₃ (4), Na₂HPO₄ (0,3), glucosa (5,6), HEPES (10), CdCl₂ (0,4), NiCl₂ (0,1), TTX (0,25 x 10⁻³).

5 *Ensayo de pinzamiento de corriente para la actividad de inhibición de canales NaV de los compuestos*

Se realizó el pinzamiento de corriente de las células en la configuración de célula completa con un amplificador Multiplamp 700A (Axon Inst). Se llenaron pipetas de borosilicato (4-5 MOhm) con (en mM): K-gluconato 150, NaCl 10, EGTA 0,1, Hepes 10, MgCl₂ 2, (tamponado hasta pH 7,34 con KOH). Se bañaron las células en (en mM): NaCl 140, KCl 3, MgCl 1, CaCl 1, y Hepes 10). El potencial de las pipetas se llevó a cero antes de sellarlas; los potenciales de interfaz de líquidos no se corrigieron durante la adquisición. Los registros se realizaron a temperatura ambiente.

15 Siguiendo estos procedimientos, se encontró que los compuestos representativos de la presente invención tienen actividad y selectividad deseada para canales de sodio regulados por voltaje.

15

Ensayos para detectar y medir las propiedades de inhibición de CaV 1.2 Tipo L de los compuestos

20 A) *Procedimientos ópticos para ensayar las propiedades de inhibición de CaV de los compuestos*

Los compuestos de la invención son útiles como antagonistas de los canales iónicos de calcio regulados por voltaje. Las propiedades antagonistas de los compuestos de prueba se evaluaron de la siguiente manera. Se colocaron células que expresan el CaV de interés en placas de microvaloración. Tras un período de incubación, se tiñeron las células con colorantes fluorescentes sensibles al potencial transmembranario. Se añadieron los compuestos de prueba a la placa de microvaloración. Se estimularon las células por medios eléctricos para evocar un cambio de potencial de membrana dependiente de CaV de los canales no bloqueados, que se detectó y se midió con colorantes sensibles al potencial transmembranario. Los antagonistas se detectaron como una respuesta disminuida del potencial de membrana al estímulo. El ensayo óptico de potencial de membrana utilizó los sensores FRET sensibles al voltaje descritos por Gonzalez and Tsien (Véase, Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" *Biophys J* 69(4): 1272-1280, y Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" *Chem Biol* 4(4): 269-277) en combinación con instrumentación para medir los cambios de fluorescencia tales como el Voltage/Ion Probe Reader (VIPR[®]) (Véase, Gonzalez, J. E., K. Oades, y col. (1999) "Cell-based assays y instrumentation for screening ion-channel targets" *Drug Discov Toddy* 4(9): 431-439).

35

Procedimiento del ensayo óptico de potencial de membrana de VIPR[®] con estimulación eléctrica

40 *Control positivo (Bloqueo 100%)*

El control positivo para este ensayo fue mibefradil 125 μM, que se obtuvo añadiendo 25 μl de disolución 125 μM a las placas de ensayo que contenían 25 μl de tampón de ensayo. Cada placa de ensayo incluyó pocillos de control positivo.

45

Control negativo (Sin bloqueo)

El control negativo (basal) para este ensayo fue DMSO. Este se obtuvo añadiendo 25 μl de DMSO al 1% (en tampón de ensayo) a las placas de ensayo que contenían 25 μl de tampón de ensayo. Cada placa de ensayo incluyó pocillos de control negativo.

50

Resta del fondo

55 Se evaluó el fondo de fluorescencia del plástico en las placas de ensayo (o del tampón de ensayo) procesando una placa sin células por el EVIPR bajo la misma configuración óptica. Los valores promedio de fondo para cada fila y cada longitud de onda se restaron en MOD3 previo a los cálculos de cambio de relación y actividad.

60 *Reactivos*

Tampones de ensayo:

Baño Y (Preparado por Vertex Lab Support)

65

TMA-Cl 140 mM

KCl 4,5 mM

ES 2 327 945 T3

MgCl₂ 1 mM

HEPES 10 mM, pH7,4

5 glucosa 10 mM

Osmolaridad = 295 mOsm (intervalo aceptable 280-310)

10 BaCl₂ 500 mM (Sigma N°B0750), en H₂O

Pluronic F-127 100 mg/ml (Sigma N°P2443), en DMSO seco

DiSBAC₂(3) 10 mM (Aurora N°00-100-010) en DMSO seco

15 CC2-DMPE 10 mM (Aurora N°00-100-008) en DMSO seco

Amarillo ácido 17 200 mM (Aurora N°VABSC) en H₂O

20 *Volumen del ensayo*

50 ul

25 *Concentración de DMSO en el ensayo*

0,5% (1ul de DMSO al 75%/agua al 25%, factor de dilución 160)

30 *Tiempo de incubación de los compuestos*

20-25 minutos

35 *Instrumentación*

Esta pantalla se llevó a cabo en el sistema Allegro™. El sistema está esquematizado a continuación: El Allegro™ está equipado con una unidad de almacenamiento de placas de compuestos (apiladora). La apiladora tiene una serie de bandejas (cada bandeja tiene 12 placas de compuestos). Las bibliotecas se recibieron de Compound Management, como placas intermedias precargadas (1μl/pocillo de compuesto y controles) en formato de 384 pocillos, como una disolución madre 1,6 M en DMSO al 75%/H₂O desionizada al 25%. Las placas se diluyeron en 80 μl de disolución de colorante oxonol para crear una madre 2X. Tres lectores EVIPR están integrados en el sistema Allegro por un brazo robótico Mitsubishi. Se usó un solo EVIPR por proceso.

45 *Configuraciones de la instrumentación*

Óptica:

Frecuencia de lectura: 10 Hz

50 Longitud de onda de excitación: 400 nm

Longitud de onda de emisión: 460 nm y 560 nm

55 Estimulación eléctrica:

Ancho del pulso: 11,1 msegundos

Corriente de estimulación: 0,8 amperes

60 Frecuencia de estimulación: 90 Hz

Tiempo de estimulación previa: 2 segundos

Tiempo de estimulación: 3 segundos

65 Tiempo posterior a la estimulación: 1 segundo

Onda: Onda cuadrada bifásica

ES 2 327 945 T3

Configuración del lavador de placas

Las configuraciones para el lavador ELx405 dejarán un volumen residual de 25 μ l.

5	Tipo de placa:	384	
	Nº de ciclos:	3	
10	Remojo/agitación:	No	
	Administrar:	volumen a administrar	100
		caudal de administración	1
15		altura de administración	80
		pos adm horizontal	-20
		pos horiz y disp	-5
20	Aspirar:	altura de aspiración	48
		pos horizontal aspir	-18
		pos horiz y asp	-5
25		velocidad de aspiración	0
		retardo aspiración	0
30		retraso asp final	500

Procedimiento del ensayo

35 *Procedimiento en HTS Allegro™*

1. *Carrusel*: Placas de ensayo (placas de células) cargadas en el módulo de carrusel Nº1 ($\text{CO}_2 = 5\%$, Hr y temperatura ambiente)
- 40 2. *Barrera*: Placas de ensayo recuperadas del carrusel y pasadas a través de la barrera ambiental (Las etapas restantes se llevan a cabo a temperatura ambiente y CO_2 ambiente)
3. *Lavador*: Placas de ensayo lavadas con Baño Y en Biotek ELx405.
- 45 4. *Administrador de múltiples reactivos (MRD)*: 25 μ l de CC2-DMPE (y volumen igual de Pluronic) en Baño Y adicionados a cada pocillo para llegar a 10 μ M.
5. *Barrera*: Placas de ensayo pasadas a través de la barrera.
- 50 6. *Carrusel*: Incubación de 30 minutos a temperatura ambiente.
7. *Barrera*: Placas de ensayo pasadas a través de la barrera.
8. *Lavador*: Placas de ensayo lavadas con Baño Y en Biotek ELx405
- 55 9. *Estación de transferencia de alta densidad*:
 - 60 a. 80 μ l de disolución de carga de colorante oxonol (DiSBAC₂(3) 4 μ M, VABSC 1 mM y BaCl₂ 30 mM en Baño Y) añadidos a las placas de compuestos (precargadas con 1 μ l de compuesto) usando un MultiDrop (fuera de línea)
 - b. Placas mezcladas (3 veces 20 μ l) en CyBiWell (fuera de línea). Placas cargadas en la bandeja de compuestos.
 - 65 c. Bandeja de compuestos recuperada del apilador de bandejas de compuestos y lectura de códigos de barras de las placas de compuestos.
 - d. Lectura de códigos de barras de placas de ensayo y transferencia a la plataforma SciClone.

ES 2 327 945 T3

e. 25 μ l de compuesto más oxonol aspirados de la placa de compuesto en la plataforma SciClone y transferidos a la placa de ensayo.

i. Volumen final del ensayo = 50 μ l

ii. Concentración final del compuesto = 10 μ M

f. Puntas del SciClone lavadas en DMSO y etanol al 5% en agua para eliminar el arrastre externo.

10. *Carrusel*: Placas de ensayo incubadas durante 20 minutos a TA

11. *Barrera*: Placas de ensayo pasadas a través de la barrera final

12. *Brazo robótico Mitsubishi*: Recupera la placa de ensayo de la salida de la barrera, administra las placas de células al EVIPR 384-1, y envía el comando para inicial el proceso de EVIPR.

Ventana del ensayo

Criterios de ventana del ensayo

Placas · aceptadas \leq 0,5, placas · rechazadas $>$ 0,5

$$\text{Ventana del ensayo} = \frac{3(\text{DE}_{\text{Bloqueo-total}} + \text{DE}_{\text{Basal}})}{(\text{PROM}_{\text{Basal}} - \text{PROM}_{\text{Bloqueo-total}})} = 1 - Z'$$

Reducción de los datos

Los archivos de EVIPR se redujeron para disminuir la cantidad de datos enviados a la base de datos. Se filtraron dos “ventanas” de interés de cada archivo de EVIPR. Cada ventana es un corte de la respuesta medida en cada pocillo. La primera ventana se mide antes de la estimulación. La segunda ventana mide el pico de la respuesta. La relación de las dos se usa para determinar el tamaño de respuesta.

Análisis de los datos

Una vez recogidos los datos en el VIPR, se archivaron y subieron, en forma reducida, a Mod3. Una vez en Mod3, se sometió cada placa de ensayo individual al control de calidad (en busca de la ventana aceptable y el intervalo dinámico).

Ensayo de HERG

Se evaluó la inhibición de hERG en una línea celular de pulmón de hámster chino (CHL) transducida de manera estable con el gen estructural para hERG. Las células expresan cantidades altas de canales hERG que dan lugar a 500 pA hasta 1,5 A de corrientes de salida de K^+ de hERG. El procedimiento usó un instrumento de zona bidimensional (IonWorks HT, Molecular Devices) que permitió realizar mediciones de electrofisiología de rendimiento medio en un formato de 384 pocillos. La potencia de inhibición de hERG se midió a concentraciones 1,1 μ M, 3,3 μ M, 10 μ y 30 μ M del compuesto estudiado. El compuesto se añadió desde un tampón de adición acuoso 3x.

Los compuestos de la presente invención exhiben una actividad deseablemente baja frente a hERG.

Ensayo de isoenzimas de CYP-450

Preparación del compuesto

1. Se plaqueó el compuesto deseado (2 mM en DMSO al 75%/H₂O al 25%) con un Pieso Sample Distribution Robot (PSDR™) a razón de 8 nl por pocillo.

2. Se centrifugó el compuesto brevemente a aproximadamente 1000rpm para mover la gota del compuesto al fondo del pocillo.

ES 2 327 945 T3

3. Se plaqueó PVP 10K (excipiente, al 0,2% en DMSO al 75%/H₂O al 25%) con un PSDR™ a razón de 100 nl por pocillo.
4. Se centrifugó el compuesto y PVP 10K brevemente a aproximadamente 1000rpm para asegurar una mezcla adecuada del compuesto y el excipiente.
5. El secado de las placas se inició usando el sistema de vacío del centro durante al menos 3 horas.
6. Las placas se transfirieron a un aparato de alto vacío (0,07 milibares (50 millitorr)) y se continuó el proceso de secado durante al menos 15 horas.

El siguiente protocolo de ensayo se utilizó para una isoenzima de CYP-450 deseada (CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 o CYP2D6).

Protocolo del ensayo

Todos los siguientes reactivos se añadieron usando un Flying Reagent Dispenser (FRD™).

1. Se añadieron 800 nl de H₂O a los pocillos de control de 100% de actividad, compuesto y control de fondo.
2. Se añadieron 800 nl del fármaco de control adecuado (3A4:clotrimazol, 2C9:miconazol, 1A2:ticlopidina, 2C19:lansoprazol, o 2D6:propranolol; concentración final 10 μ M disueltos en dH₂O) a los pocillos de control del fármaco.
3. Se añadieron 200 nl de tampón de fosfato K⁺ 500 mM (pH 8,4) a los pocillos de control de 100% de actividad, control del fármaco y compuesto.
4. Se añadieron 600 nl de Baculosomas Control de Insecto (PanVera P2315) en tampón de fosfato K⁺ 500 mM (pH 8,4) a los pocillos de control de fondo. El cálculo para este reactivo se basó en la concentración de proteínas del pocillo de control de 100% de actividad.
5. Se exploró la fluorescencia del compuesto en la placa usando un lector NanoPlate™ Fluorescence Plate Reader (NPR™).
6. Se añadieron 200 nl de NADP⁺ (Sigma, final 100 μ M) y sustrato en tampón de fosfato K⁺ 100 mM (tampón de fosfato K⁺ 50 mM para 2C9 y 2C19) a todos los pocillos. Se añadió sustrato fluorogénico (3A4:5 μ M Vivid™ 3A4 Rojo, 2C9:1 μ M Vivid™ 2C9 Verde, 1A2:2 μ M Vivid™ 1A2 Azul, 2C19:10 μ M Vivid™ 2C19 Azul, y 2D6: 10 μ M Vivid™ 2D6 Azul) a una concentración final que corresponde a la K_m del sustrato para su isoenzima de CYP450 pertinente.
7. Se añadieron 400 nl de la isoenzima de CYP450 deseada y tampón de reciclado (glucosa-6-fosfato 3,3 mM, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 0,4 unidades/ml, MgCl₂ 100 mM y Antiespumante 289 al 0,00025%; reactivos obtenidos de Sigma) en tampón de fosfato K⁺ 100 mM (tampón de fosfato K⁺ 50 mM para 2C9 y 2C19) a los pocillos de control de 100% de actividad, control de fármaco y compuesto. Se añadió la isoenzima deseada para obtener las siguientes concentraciones finales de la isoenzima deseada: CYP3A4 5 nM, CYP2C9 10 nM, CYP1A2 5 nM, CYP2C19 5 nM, o CYP2D6 20 nM.
8. Se incubó la placa durante 60 minutos a temperatura ambiente.
9. Se exploró la fluorescencia de la disolución en la placa usando un lector NanoPlate™ Fluorescence Plate Reader (NPR™).
10. Se convirtieron los datos del NPR™ a un formato compatible con la importación en un visualizador de datos y se completó el análisis de los datos adquiridos.

Los compuestos de la presente invención exhiben una actividad deseablemente baja frente a una o más isoenzimas de CYP450.

La actividad de los compuestos seleccionados de la presente invención frente al canal NaV1.8 se muestra a continuación en la Tabla 4. En la Tabla 4, los símbolos tienen el siguiente significado:

“+++” significa < 2 μ M; “++” significa entre 2 μ M y 10 μ M; y “+” significa > 10 μ M.

ES 2 327 945 T3

TABLA 4

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Comp. N°	Cl ₅₀								
101	+++	129	+	157	++	203	+	232	++
102	++	130	+	158	+	204	+	233	+
103	+	131	+	159	++	205	+	234	+
104	+	132	++	160	+	206	++	235	++
105	++	133	++	162	++	207	+++	236	+
106	+	134	++	163	++	208	+++	237	+
107	++	135	+++	164	+	210	++	238	+
108	++	136	+	165	++	211	+	239	+
109	++	137	++	166	+	212	+	240	+
110	+	138	+	167	+	213	+	241	+
111	+	139	++	168	++	214	+	242	++
112	+	140	+	169	+	215	+	243	+
113	++	141	+	170	+	216	+	244	+
114	++	142	++	172	+	217	+	245	+
115	+	143	++	173	+	218	++	246	+
116	++	144	++	174	++	219	+++	247	+
117	++	145	+	175	+	220	+	248	++
118	++	146	+	176	+	221	+	249	++
119	+	147	++	177	++	222	+	250	+++
120	++	148	++	178	+	223	+	251	++
121	++	149	+	179	+	224	+	252	+
122	++	150	+	180	++	225	+	253	+
123	+	151	+	181	+	226	+	254	++
124	+	152	+	182	++	227	+	255	+
125	+	153	++	183	++	228	+	256	++
126	+	154	+	184	++	229	+	257	++
127	+++	155	+	185	++	230	++	258	+++
128	++	156	++	201	++	231	++	259	+++

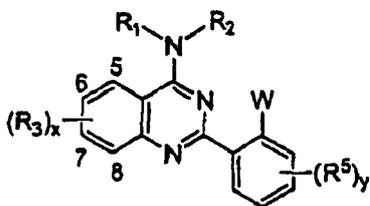
ES 2 327 945 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Comp. N°	Cl ₅₀						
260	+++	315	+	356	+	411	++
261	++	316	+	357	+	412	+
262	++	317	++	358	+	413	++
264	+	318	+	359	+	414	++
265	+	319	++	360	+	415	++
266	++	320	++	361	++	416	+
267	+	321	+	362	+	417	+
268	+	322	+	363	++	418	++
269	+	323	+	364	+++	419	++
270	++	324	+	365	+++	420	+++
271	+	325	+	366	++	501	++
272	++	326	+	367	+++	502	++
273	++	327	+	368	++	503	++
274	++	328	+	369	+++	504	++
275	++	329	++	370	+++	505	++
276	++	335	++	371	+++	506	++
277	++	337	++	372	+++	507	++
278	+	338	+	373	++	508	++
279	++	339	++	374	+	509	+
301	++	340	+++	375	+	510	++
302	+	342	+	376	+	511	++
303	++	345	++	377	++	512	++
304	+	346	++	401	+	513	+
305	++	347	+	402	+	514	++
306	+	348	+	403	+		
307	+	349	+	404	+		
308	+	350	+	405	+		
309	+++	351	++	406	+		
310	++	352	+	407	+		
311	+++	353	+	408	+		
312	++	354	++	409	+		
314	++	355	+	410	+		

REIVINDICACIONES

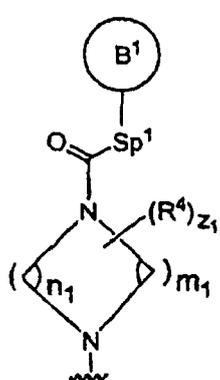
1. Un compuesto de la fórmula I:



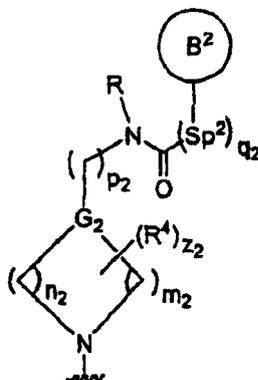
I;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

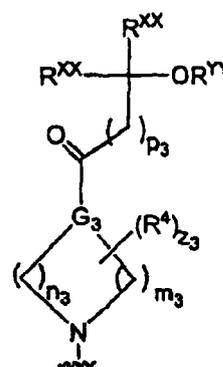
R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo sustituido seleccionado de:



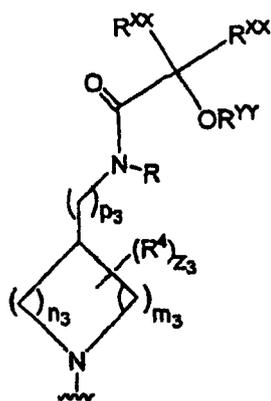
(A)



(B)

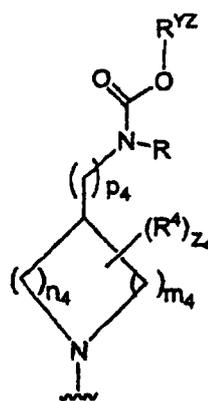


(C)



(D)

o



(E);

en las que, en el anillo (A):

cada uno de m₁ y n₁ es independientemente 0-3, con la condición de que m₁+n₁ sea 2-6;

z₁ es 0-4;

Sp¹ es -O-, -S-, -NR'-, o un conector de alquilideno C₁-C₆, en el que hasta dos unidades metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas por -O-, -S-, -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -SO-, -SO₂-, -NR'-, -SO₂NR'-, NR'SO₂-, o -NR'SO₂NR'-, con la condición de que Sp¹ esté unido al grupo carbonilo a través de un átomo diferente de carbono;

ES 2 327 945 T3

el anillo B¹ es un anillo monocíclico heterocíclico, de 4-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, en el que el anillo B¹ está opcionalmente sustituido con w₁ apariciones independientes de -R¹¹, en el que w₁ es 0-4;

5 en las que, en el anillo (B):

G₂ es -N-, o CH;

10 cada uno de m₂ y n₂ es independientemente 0-3, con la condición de que m₂ + n₂ sea 2-6;

p₂ es 0-2; con la condición de que cuando G₂ es N, entonces p₂ no es 0;

q₂ es 0 ó 1;

15 z₂ es 0-4;

Sp² es un enlace o un conector de alquilideno C₁-C₆, en el que hasta dos unidades metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas por -O-, -S-, -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, -CO₂-, -OCO-,
20 -NR'CO₂-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -SO-, -SO₂-, -NR'-, -SO₂NR'-, NR'SO₂-, o -NR'SO₂NR'-; el anillo B² es un anillo monocíclico heterocíclico, de 4-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con w apariciones independientes de -R¹², en el que w₂ es 0-4;

25 en las que, en el anillo (C) o en el anillo (D):

G₃ es -N-, -CH-NH-, o -CH-CH₂-NH-;

30 cada uno de m₃ y n₃ es independientemente 0-3, con la condición de que m₃+n₃ sea 2-6;

p₃ es 0-2;

z₃ es 0-4;

35 cada R^{XX} es hidrógeno, un grupo C₁₋₆ alifático, un anillo monocíclico, de 3-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillos bicíclico, de 8-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; en el que
40 R^{XX} está opcionalmente sustituido con w₃ apariciones independientes de -R¹³, en el que w₃ es 0-3; con la condición de que ambos R^{XX} no sean simultáneamente hidrógeno;

R^{YY} es hidrógeno, -COR', -CO₂R', -CON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR',
45 -P(O)(OR')₂, -P(O)₂OR', o -PO(R');

en las que, en el anillo (E):

cada uno de m₄ y n₄ es independientemente 0-3, con la condición de que m₄ + n₄ sea 2-6;

50 p₄ es 1-2;

z₄ es 0-4;

55 R^{YZ} es un grupo C₁-C₆ alifático, opcionalmente sustituido con w₄ apariciones independientes de -R¹⁴, en el que w₄ es 0-3;

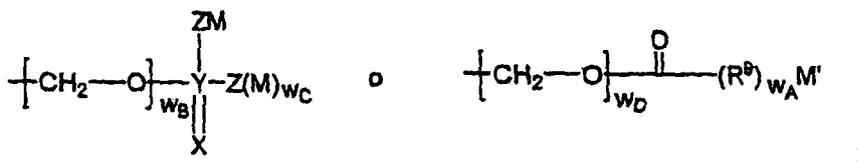
x e y, cada uno, es independientemente 0-4;

60 W es OR^{XY};

65

ES 2 327 945 T3

R^{XY} es hidrógeno o un grupo seleccionado de:



en las que:

cada uno de w_A, w_B, w_C, y w_D es independientemente 0 ó 1;

cada M se selecciona independientemente de hidrógeno, Li, Na, K, Mg, Ca, Ba, -N(R⁷)₄, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, o -R⁶; en el que de 1 a 4 radicales -CH₂ del grupo alquilo o alqueno, diferentes del -CH₂ que está unido a Z, están opcionalmente reemplazados por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), S(O₂), o N(R⁷); y en el que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alqueno o R⁶ está opcionalmente reemplazado con un sustituyente seleccionado de oxo, -OR⁷, -R⁷, N(R⁷)₂, N(R⁷)₃, R⁷OH, -CN, -CO₂ R⁷, -C(O)-N(R⁷)₂, S(O)₂-N(R⁷)₂, N(R⁷)-C(O)-R⁷, C(O) R⁷, -S(O)_n-R⁷, OCF₃, -S(O)_n-R⁶, N(R⁷)-S(O)₂(R⁷), halo, -CF₃, o -NO₂;

n es 0-2;

M' es H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, o -R⁶; en el que de 1 a 4 radicales -CH₂ del grupo alquilo o alqueno están opcionalmente reemplazados por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), S(O₂), o N(R⁷); y en el que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alqueno o R⁶ está opcionalmente reemplazado con un sustituyente seleccionado de oxo, -O R⁷, -R⁷, -N(R⁷)₂, N(R⁷)₃, -R⁷OH, -CN, -CO₂ R⁷, -C(O)-N(R⁷)₂, -S(O)₂-N(R⁷)₂, -N(R⁷)-C(O)-R⁷, -C(O) R⁷, -S(O)_n-R⁷, -OCF₃, -S(O)_n-R⁶, -N(R⁷)-S(O)₂(R⁷), halo, -CF₃, o -NO₂;

Z es -CHO₂-, -O-, -S-, -N(R⁷)₂-; o,

cuando M está ausente, entonces Z es hidrógeno, =O, o =S;

Y es P o S, en el que cuando Y es S, entonces Z no es S;

X es O o S;

cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno, o C₁-C₄ alifático, opcionalmente sustituido con hasta dos Q₁;

cada Q₁ se selecciona independientemente de un sistema de anillos carbocíclico, de 3-7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado; o un anillo heterocíclico, de 5-7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene uno o más heteroátomos o grupo heteroátomo seleccionados de O, N, NH, S, SO, o SO₂; en los que Q₁ está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de oxo, -OH, -O(C₁-C₄ alifático), -C₁-C₄ alifático, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alifático), -N(C₁-C₄ alifático)₂, -N(C₁-C₄ alifático)-C(O)-C₁-C₄ alifático, -(C₁-C₄ alifático)-OH, -CN, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ alifático), -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁-C₄ alifático), -C(O)-N(C₁-C₄ alifático)₂, halo o -CF₃;

R⁶ es un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico, de 5-6 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, o un sistema de anillos bicíclico de 8-10 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado; en el que cualquiera de dichos sistemas de anillos heterocíclico contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, S, S(O)_n o N(R⁷); y en el que cualquiera de dichos sistemas de anillos contiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, alquilo C₁-C₄, O-alquilo C₁-C₄ o O-C(O)-alquilo C₁-C₄;

R⁹ es C(R⁷)₂, O o N(R⁷);

cada aparición de R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R³, R⁴ y R⁵ es independientemente Q-R^X; en el que Q es un enlace o es una cadena de alquilideno C₁-C₆ en la que hasta dos unidades metileno no adyacentes de Q están opcionalmente e independientemente reemplazadas por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)-, o -POR-; y cada aparición de R^X se selecciona independientemente de -R', halógeno, =O, =NR', -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)OR', -PO(R')₂, o -OPO(R')₂; y

ES 2 327 945 T3

5 cada aparición de R es independientemente hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alifático que tiene hasta tres sustituyentes; y cada aparición de R es independientemente hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alifático, un anillo monocíclico, de 3-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillos bicíclico, de 8-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que R' tiene hasta cuatro sustituyentes; o R y R', dos apariciones de R, o dos apariciones de R', se toman junto con el(los) átomo(s) a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico, opcionalmente sustituido, de 3-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

10

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que W es OH.

15

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que x es 1 y R³ está presente en la posición 6 ó 7 del anillo quinazolina.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que R³ se selecciona de -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN.

20

5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que x es 1 y R³ está en la posición 7 del anillo quinazolina y es -CH₃.

6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que y es 0.

25

7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que y es 1, y R⁵ es halo.

8. El compuesto según la reivindicación 7, en el que R⁵ es halo en la posición 6.

9. El compuesto según la reivindicación 1, en el que z₁, z₂, z₃ y z₄ son cada uno 0.

30

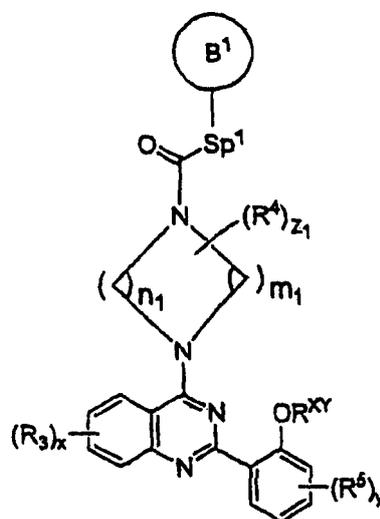
10. El compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula I-A:

35

40

45

50



I-A.

55

11. El compuesto según la reivindicación 10, en el que Sp¹ es -O-, -O-CH₂-, -S-, o -NH-, o -NH-CH₂-.

60

12. El compuesto según la reivindicación 10, en el que cada uno de m₁ y n₁ es 2.

13. El compuesto según la reivindicación 10, en el que el anillo B¹ es un anillo monocíclico heterocíclico, de 5-6 miembros, saturado, que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, en el que el anillo B¹ está opcionalmente sustituido con w apariciones independientes de -R¹¹, en el que w₁ es 0-4.

65

14. El compuesto según la reivindicación 13, en el que el anillo B¹ es tetrahydrofuranilo, tetrahydro-[2H]-piranilo, piridilo, o fenilo.

y es 0;

x es 1 y R³ es 7-Me; y

5 el anillo B² es tetrahydrofuranilo, tetrahydro[2H]piranilo, piridilo, o fenilo.

29. El compuesto de la fórmula I-B-ii según la reivindicación 26, en el que:

10 p₂ es 0;

m₂ es 2;

Sp² es un enlace;

15

y es 0 ó 1, y R⁵ es flúor;

x es 1 y R³ es 7-Me o 6-F; y

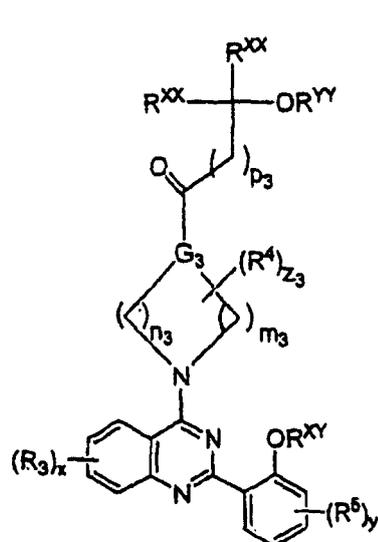
20

el anillo B² es ciclopropilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, o piridilo.

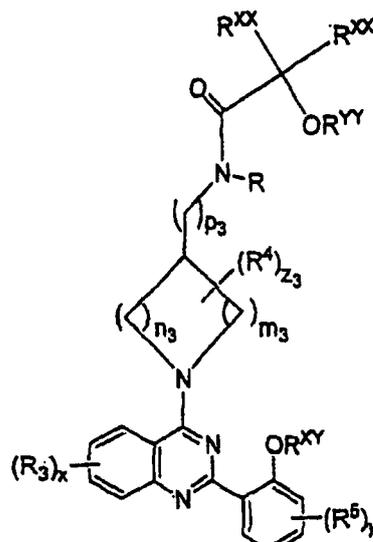
30. El compuesto de la fórmula I-B-i o la fórmula I-B-ii según la reivindicación 17, en el que R^{XY} es hidrógeno.

25

31. El compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula I-C ó la fórmula I-D:



I-C



I-D.

50

32. El compuesto según la reivindicación 31, en el que un R^{XX} es hidrógeno y el otro R^{XX} no es hidrógeno.

55

33. El compuesto según la reivindicación 31, en el que un R^{XX} es hidrógeno y el otro R^{XX} es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con halo.

34. El compuesto según la reivindicación 31, en el que ambos R^{XX} son simultáneamente alquilo C1-C6.

60

35. El compuesto según las reivindicaciones 33 ó 34, en el que dicho alquilo se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo o *t*-butilo.

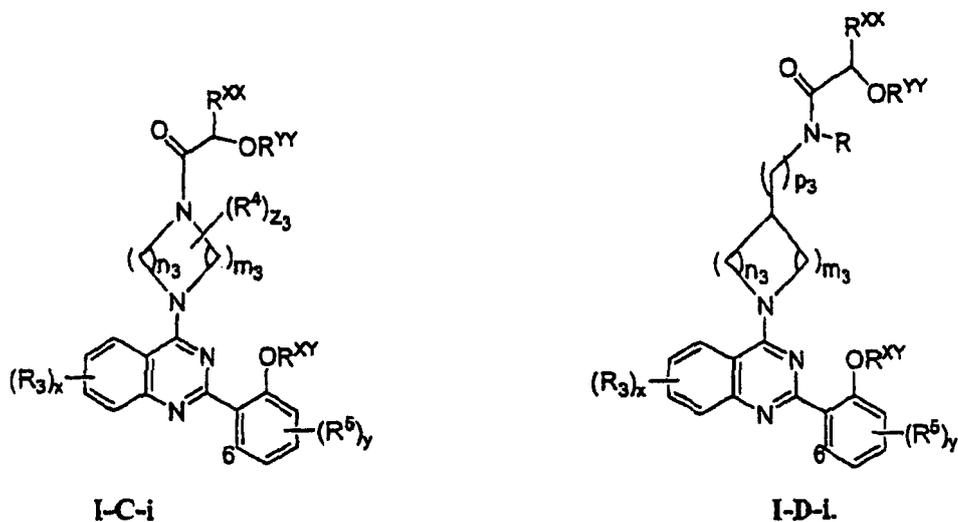
36. El compuesto según la reivindicación 31, en el que p₃ es 0.

37. El compuesto según la reivindicación 31, en el que m₃ y n₃ son cada uno 2.

65

38. El compuesto según la reivindicación 31, en el que R^{XY} es hidrógeno.

39. El compuesto según la reivindicación 31, en el que dicho compuesto tiene la fórmula I-C-i o la fórmula I-D-i:



40. El compuesto según la reivindicación 39, en el que R^{XX} es alquilo C1-C6.

41. El compuesto según la reivindicación 39, en el que x es 1, y R^3 es alquilo C1-C4 en la posición 7.

42. El compuesto según la reivindicación 39, en el que x es 1 y R^3 es F, CN, o CF_3 en la posición 6.

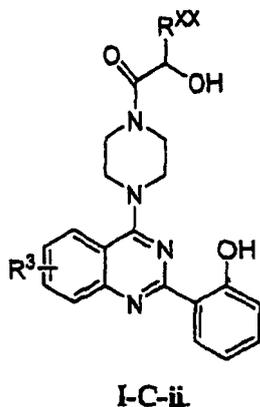
43. El compuesto según la reivindicación 39, en el que R^{XX} es metilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, o *t*-butilo.

44. El compuesto según la reivindicación 41, en el que R^3 es metilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, o *t*-butilo.

45. El compuesto según la reivindicación 39, en el que R^{XY} es hidrógeno, e y es 0.

46. El compuesto según la reivindicación 39, en el que R^{XY} es hidrógeno, y es 1 y R^5 es 6-F.

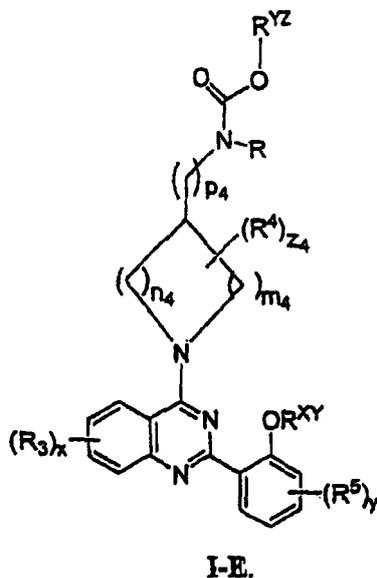
47. El compuesto según la reivindicación 31, en el que dicho compuesto tiene la fórmula I-C-ii;



48. El compuesto según la reivindicación 47, en el que R^3 es metilo en la posición 7 del anillo quinazolina.

49. El compuesto según la reivindicación 47, en el que R^{XX} es $CH_2C(O)OH$ o $CH_2C(O)NH_2$.

50. El compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula I-E:



51. El compuesto según la reivindicación 50, en el que p_4 es 1.

52. El compuesto según la reivindicación 50, en el que m_4 y n_4 son cada uno 2.

53. El compuesto según la reivindicación 50, en el que n_4 es 1, m_4 es 3, z_4 es 0, p_4 es 1, y es 0 ó 1, y x es 1.

54. El compuesto según la reivindicación 50, en el que n_4 es 1, m_4 es 2, z_4 es 0, p_4 es 1, y es 0 ó 1, y x es 1.

55. El compuesto según la reivindicación 50, en el que n_4 es 1, m_4 es 3, z_4 es 0, p_4 es 1, y es 0 ó 1, x es 1, y R y R^{xy} son ambos hidrógeno.

56. El compuesto según la reivindicación 50, en el que n_4 es 1, m_4 es 2, z_4 es 0, p_4 es 1, y es 0 ó 1, x es 1, y R y R^{xy} son ambos hidrógeno.

57. El compuesto según la reivindicación 50, en el que R^{yz} es un grupo alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con w_4 apariciones independientes de $-R^{14}$, en el que w_4 es 0-3.

58. El compuesto según la reivindicación 50, en el que:

n_4 es 1 y m_4 es 3;

p_4 es 1;

z_4 es 0;

R^{yz} es alquilo C₁-C₆, en el que hasta dos grupos $-CH_2-$ en el mismo están opcionalmente reemplazados por $-O-$;

y es 0 ó 1, y R^5 es 6-flúor; y

x es 1 y R^3 es alquilo C₁-C₄.

59. El compuesto según la reivindicación 50, en el que:

n_4 es 1 y m_4 es 2;

p_4 es 1;

z_4 es 0;

ES 2 327 945 T3

R^{YZ} es alquilo C_1-C_6 , en el que hasta dos grupos $-CH_2-$ en el mismo están opcionalmente reemplazados por $-O-$;

y es 0 ó 1, y R^5 es 6-flúor; y

x es 1 y R^3 es alquilo C_1-C_4 .

60. El compuesto según la reivindicación 50, en el que:

n_4 es 1 y m_4 es 3;

p_4 es 1;

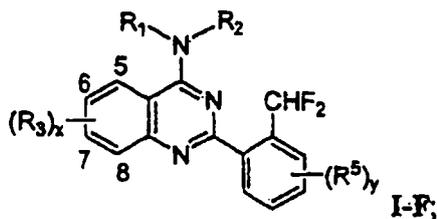
z_4 es 0;

R^{YZ} es bencilo;

y es 0 ó 1, y R^5 es 6-flúor; y

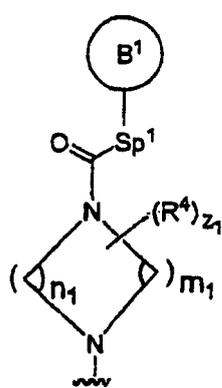
x es 1 y R^3 es alquilo C_1-C_4 .

61. Un compuesto que tiene la fórmula I-F:

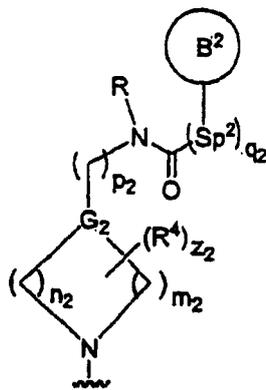


en la que:

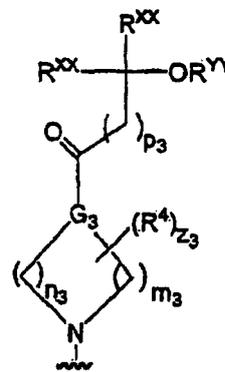
R^1 y R^2 , tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo sustituido seleccionado de:



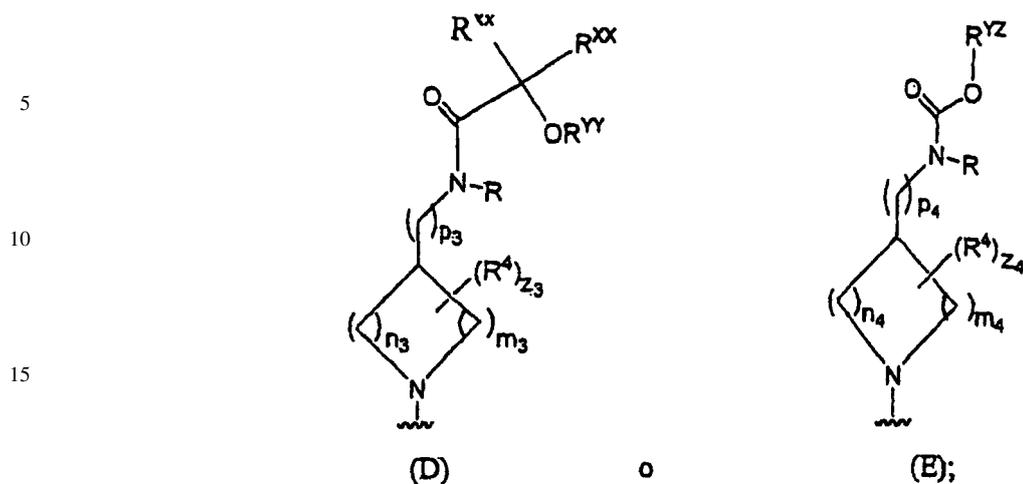
(A)



(B)



(C)



en las que, en el anillo (A):

cada uno de m₁ y n₁ es independientemente 0-3, con la condición de que m₁+n₁ sea 2-6;

z₁ es 0-4;

Sp¹ es -O-, -S-, -NR'-, o un conector alquilideno C₁-C₆, en el que hasta dos unidades metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas por -O-, -S-, -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -SO-, -SO₂-, -NR'-, -SO₂NR'-, NR'SO₂-, o -NR'SO₂NR'-, con la condición de que Sp¹ esté unido al grupo carbonilo a través de un átomo diferente de carbono; el anillo B¹ es un anillo monocíclico heterocíclico, de 4-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, en la que el anillo B¹ está opcionalmente sustituido con w₁ apariciones independientes de -R¹¹, en la que w₁ es 0-4;

en las que, en el anillo (B):

G₂ es -N-, o CH;

cada uno de m₂ y n₂ es independientemente 0-3, con la condición de que m₂ + n₂ sea 2-6;

p₂ es 0-2; con la condición de que cuando G₂ es N, entonces p₂ no es 0;

q₂ es 0 ó 1;

Z₂ es 0-4;

Sp₂ es un enlace o un conector de alquilideno C₁-C₆, en el que hasta dos unidades metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas por -O-, -S-, -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -SO-, -SO₂-, -NR'-, -SO₂NR'-, NR'SO₂- o -NR'SO₂NR'-; el anillo B² es un anillo monocíclico heterocíclico, de 4-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, en la que el anillo B está opcionalmente sustituido con w apariciones independientes de R¹², en la que w₂ es 0-4;

en las que, en el anillo (C) o el anillo (D):

G₃ es -N-, -CH-NH-, o -CH-CH₂-NH-;

cada uno de m₃ y n₃ es independientemente 0-3, con la condición de que m₃+n₃ sea 2-6;

p₃ es 0-2;

z₃ es 0-4;

ES 2 327 945 T3

5 cada R^{XX} es hidrógeno, un grupo C₁₋₆ alifático, un anillo monocíclico de 3-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillos bicíclico de 8-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; en la que R^{XX} está opcionalmente sustituido con w₃ apariciones independientes de -R¹³, en la que w₃ es 0-3;

con la condición de que ambos R^{XX} no sean simultáneamente hidrógeno;

10 R^{YY} es hidrógeno, -COR', -CO₂R', -CON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -P(O)(OR')₂, -P(O)₂OR', o -PO(R')

en las que, en el anillo (E):

15 cada uno de m₄ y n₄ es independientemente 0-3, con la condición de que m₄ + n₄ sea 2-6;

p₄ es 1-2;

20 z₄ es 0-4;

R^{YZ} es un grupo C₁₋₆ alifático, opcionalmente sustituido con w₄ apariciones independientes de -R¹⁴, en la que w₄ es 0-3;

25 x e y, es cada uno independientemente 0-4;

30 cada aparición de R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R³, R⁴ y R⁵ es independientemente Q-R^X; en el que Q es un enlace o es una cadena de alquilideno C₁₋₆ en la que hasta dos unidades metileno no adyacentes de Q están opcionalmente e independientemente reemplazadas por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)-, o -POR-; y cada aparición de R^X se selecciona independientemente de -R', halógeno, =O, =NR', -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂, o -OPO(R')₂; y

35 cada aparición de R es independientemente hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alifático que tiene hasta tres sustituyentes; y cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alifático, un anillo monocíclico, de 3-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillos bicíclico, de 8-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que R' tiene hasta cuatro sustituyentes; o R y R', dos apariciones de R, o dos apariciones de R', se toman junto con el(los) átomo(s) a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico, opcionalmente sustituido, de 3-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

62. El compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de la Tabla 2.

50 63. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1.

64. El uso de una composición según la reivindicación 63 en la fabricación de un medicamento para tratar o aliviar la gravedad de una enfermedad, un trastorno o una afección seleccionado de dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migrañas, cefaleas de racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como la ansiedad y la depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de la osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor grave o refractario, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico o dolor del cáncer.

65. El uso según la reivindicación 64, en el que la enfermedad, la afección o el trastorno está implicado en la activación o hiperactividad de los canales de sodio regulados por voltaje.

66. El uso según la reivindicación 64, en el que la enfermedad, la afección o el trastorno es el dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio.

ES 2 327 945 T3

67. El uso según la reivindicación 64, en el que la enfermedad, la afección o el trastorno es el dolor radicular, la ciática, el dolor de espalda, el dolor de cabeza o el dolor de cuello.

5 68. El uso según la reivindicación 64, en el que la enfermedad, la afección o el trastorno es el dolor grave o refractario al tratamiento, el dolor agudo, el dolor postquirúrgico, el dolor de espalda o el dolor del cáncer.

69. El uso según la reivindicación 64, en el que dicha enfermedad se selecciona del dolor del cáncer de fémur; el dolor óseo crónico no neoplásico; la artritis reumatoide; la osteoartritis; la estenosis espinal; el dolor lumbar neuropático; el dolor lumbar neuropático; el síndrome del dolor miofascial; la fibromialgia; el dolor de la articulación temporomandibular; el dolor visceral crónico, incluido el dolor abdominal; pancreatitis; el dolor del síndrome del intestino irritable; el dolor de cabeza crónico; la migraña; la cefalea por tensión, incluidas las cefaleas en racimos; el dolor neuropático crónico, incluida la neuralgia postherpética; la neuropatía diabética; la neuropatía asociada al VIH; la neuralgia del trigémino; la neuropatía de Charcot-Marie Tooth; las neuropatías sensoriales hereditarias; la herida de nervios periféricos; los neuromas dolorosos; las descargas ectópicas proximales y distales; la radiculopatía; el dolor neuropático inducido por la quimioterapia; el dolor neuropático inducido por la radioterapia; el dolor postmastectomía; el dolor central; el dolor de heridas de la médula espinal; el dolor postictus; el dolor talámico; el síndrome del dolor regional complejo; el dolor fantasma; el dolor refractario al tratamiento; el dolor agudo, el dolor postoperatorio agudo; el dolor musculoesquelético agudo; el dolor articular; el dolor lumbar mecánico; el dolor cervical; la tendinitis; el dolor por heridas/ejercicio; el dolor visceral agudo, incluido el dolor abdominal; la pielonefritis; la apendicitis; la colecistitis; la obstrucción intestinal; las hernias; etc.; el dolor de pecho, incluido el dolor cardíaco; el dolor pélvico, el dolor del cólico renal, el dolor obstétrico agudo, incluido el dolor del parto; el dolor de la cesárea; el dolor inflamatorio, de las quemaduras y de los traumatismos; el dolor agudo intermitente, incluida la endometriosis; el dolor agudo por herpes zoster; la anemia drepanocítica; la pancreatitis aguda; el dolor irruptivo; el dolor orofacial, incluidos el dolor de la sinusitis, el dolor dental; el dolor de la esclerosis múltiple (MS); el dolor en la depresión; el dolor de la lepra; el dolor de la enfermedad de Behcet; la adiposis dolorosa; el dolor de la flebitis; el dolor del Guillain-Barre; el síndrome de las piernas dolorosas y dedos inquietos; el síndrome de Haglund; el dolor de la eritromelalgia; el dolor de la enfermedad de Fabry; la enfermedad vesical y urogenital, incluida la incontinencia urinaria; la vejiga hiperactiva; el síndrome de vejiga dolorosa; la cistitis intersticial (IC); o la prostatitis.

30 70. El uso de una composición según la reivindicación 63 en la fabricación de un medicamento.

35

40

45

50

55

60

65