



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 299 501**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01957425 .0**

86 Fecha de presentación : **02.08.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1309596**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2003**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos útiles como inhibidores de tirosina-quinasas.**

30 Prioridad: **11.08.2000 US 224724 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.06.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.06.2008**

73 Titular/es:  
**Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.**  
**900 Ridgebury Road, P.O. Box 368**  
**Ridgefield, Connecticut 06877-0368, US**

72 Inventor/es: **Snow, Roger, John;**  
**Gao, Donghong, A.;**  
**Goldberg, Daniel, R.;**  
**Hammach, Abdelhakim;**  
**Kuzmich, Daniel;**  
**Morwick, Tina, Marie;**  
**Moss, Neil;**  
**Prokopowicz III, Anthony, S.;**  
**Selliah, Robert, D. y**  
**Takahashi, Hidenori**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 299 501 T3

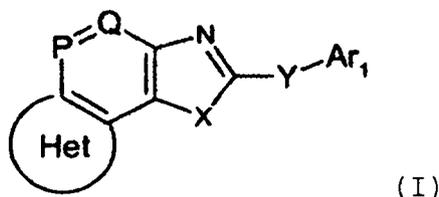
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Compuestos heterocíclicos útiles como inhibidores de tirosina-quinasas.

5 **Ámbito de la invención**

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



15

20

25

en la que Ar<sub>1</sub>, X, Y, P, Q y Het tienen los significados definidos a continuación, que son útiles como inhibidores de ciertas proteína-tirosina-quinasas y, por tanto, son útiles para tratar enfermedades, que resultan de una proliferación celular inapropiada y que incluyen a las enfermedades autoinmunes, las enfermedades inflamatorias crónicas, las enfermedades alérgicas, el rechazo del trasplante y el cáncer, así como los estados patológicos derivados de la isquemia cerebral, por ejemplo la apoplejía. Esta invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, a métodos de utilización de estos compuestos para el tratamiento de diversas enfermedades, a procesos para la obtención de estos compuestos y a los compuestos intermedios útiles para estos procesos.

**Antecedentes de la invención**

30

Las tirosina-quinasas desempeñan un papel esencial en la regulación de la señalización y proliferación celular mediante la fosforilación de restos tirosina de péptidos y proteínas. Se sabe que la activación inapropiada de las tirosina-quinasas interviene en una gran variedad de estados patológicos, incluidos los trastornos inmunológicos y los oncológicos.

35

Se ha demostrado bien que las células T desempeñan un papel importante en la regulación de las respuestas inmunes (F. Powrie y R.L. Coffman, *Immunol. Today* 14, 270, 1993). La activación de las células T es a menudo el acontecimiento iniciador de muchas enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Además de su rol en la vigilancia inmune, las células T pueden convertirse en autorreactivas cuando reconocen auto-antígenos y, de este modo, provocan enfermedades autoinmunes, por ejemplo la artritis reumatoide y la enfermedad del intestino inflamatorio.

40

El receptor de células T (TCR) es el componente específico de antígeno de las células T y se activa cuando el receptor está enfrentándose a péptidos ajenos o auto-antigénicos. Cuando se activa el RCR se pone en marcha una serie de cascadas de transducción de señales mediada por enzimas, lo cual se traduce en la producción de citoquinas pro-inflamatorias, por ejemplo la interleucina-2 (IL-2). La liberación de la IL-2 es importante y crítica, porque esta linfoquina es necesaria para la proliferación, la diferenciación y la función efectora de los linfocitos T. Los estudios clínicos han puesto de manifiesto que la interferencia de la actividad de la IL-2 suprime de forma eficaz la respuesta inmune "*in vivo*" (T.A. Waldmann, *Immunol. Today* 14, 270, 1993). Por consiguiente, los agentes, que inhiben la activación de los linfocitos T y la consiguiente producción de IL-2 o bloquean la actividad de la IL-2, son útiles terapéuticamente para la supresión selectiva de la respuesta inmune en un paciente que necesite tal inmunosupresión.

45

50

Los ocho componentes del grupo src tirosina-quinasas son la src, lck, fyn, lyn, hck, fgr, blk e yes (J.B. Bolen, J.S. Brugge, *Ann. Rev. Immunol.* 15, 371, 1997). Este grupo puede dividirse en 2 subgrupos sobre la base de su modelo de expresión en los tejidos. La src, fyn e yes tienen una distribución amplia, mientras que la expresión de la lck, lyn, hck, fgr y blk se limita prácticamente a las células hematopoyéticas. Los efectos terapéuticos de las quinazinas inhibidoras del grupo src pueden evaluarse mediante los defectos funcionales de engarce que se observan en los estudios de disrupción genética en ratones. Los ratones de src(-/-) presentan diversas anomalías en de remodelación ósea. Por consiguiente, la inhibición de la src puede ser útil para tratar la osteoporosis. Los ratones lck(-/-), que carecen por completo de células CD4+, son incapaces de desplegar respuestas inmunes dependientes de antígeno.

55

60

Una quinasa de interés especial es la p56lck, que se expresa únicamente en las células T. Dentro de la cascada de transducción de señales de TCR, la tirosina-quinasa p56lck es el elemento requerido para iniciar la respuesta de activación desde los dominios intracelulares de TCR hacia otras proteínas señalizadoras. Por ejemplo, las células T que carecen de la proteína p56lck son incapaces de señalizar a través del receptor de células T (D.B. Straus y A. Weiss, *Cell* 70, 585, 1992). La transfección de retorno de la p56lck hacia estas líneas celulares restablece la capacidad de respuesta del TCR. Se ha demostrado también ratones que la inactivación del gen p56lck conduce a la carencia del desarrollo de timocitos correctos (T.J. Molina y col., *Nature* 357, 161, 1992).

65

La conclusión que se saca de estos estudios es que la p56lck desempeña un papel crucial en la maduración de las células T y en la activación de células T inducida por antígenos. Por consiguiente, un agente que bloquee a la p56lck podría ser eficaz para bloquear la función de las células T, actuar como agente inmunosupresivo y tener una utilidad

potencial en enfermedades autoinmunes, por ejemplo la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, el lupus, el rechazo del trasplante y las enfermedades alérgicas (J.H. Hanke y col., *Inflamm. Res.* 44, 357, 1995).

Los inhibidores de otros componentes del grupo src de tirosina-quinasas de no receptor son también útiles para tratar diversos estados patológicos. La src está presentes en osteoclastos y es importante en la remodelación ósea. Por ejemplo, la inactivación de la p60src disminuye la resorción ósea causadas por osteoclastos (P. Soriano y col., *Cell* 64, 693, 1991; B. F. Boyce y col., *J. Clin. Invest.* 90, 1622, 1992), por tanto es posible que los inhibidores de la actividad de quinasa de la p60src sean útiles para el tratamiento de la osteoporosis, la enfermedad de Paget y inflamación de huesos y articulaciones.

Se ha constatado además que las quinastas src se activan en tumores, incluidos el cáncer de mama y de colon, el melanoma y el sarcoma. Por ejemplo, se ha observado que un gran número de tumores primarios y líneas celulares tumorales de pacientes con cáncer de mama, cáncer de colon, melanoma o sarcoma tienen una actividad elevada de quinasa src y se han detectado mutaciones src activadoras en algunos casos de cáncer avanzado de colon. Los inhibidores de la quinasa src tienen una actividad antiproliferante significativa contra líneas celulares cancerosas (M.M. Moasser y col., *Cancer Res.* 59, 6145, 1999) e inhiben la transformación de las células en un fenotipo oncogénico (R. Karni y col., *Oncogene* 18, 4654, 1999), lo cual sugiere que los inhibidores de la quinasa src pueden ser agentes anticancerosos útiles.

Se ha publicado también que los inhibidores de src son eficaces en un modelo animal de isquemia cerebral (R. Paul y col., *Nature Medicine* 7, 222, 2001), lo cual sugiere que los inhibidores de la quinasa src pueden ser útiles para tratar estados patológicos derivados de la isquemia cerebral. Por ejemplo, los inhibidores de la quinasa src pueden ser útiles para reducir la lesión cerebral a raíz de una apoplejía.

Además, las quinastas del grupo src participan en la transducción de señales en diversos tipos de células. Por ejemplo, la fyn, al igual que la lck, interviene en la activación de las células T. La hck y la fgr intervienen en la expansión oxidante de neutrófilos, mediada por el receptor de Fc-gamma. Se cree que la src y la lyn son importantes para la desgranulación de mastocitos inducida por el Fc-épsilon y, de este modo, pueden tener un papel importante en el asma y otras enfermedades alérgicas. Se sabe que la quinasa lyn interviene en la respuesta celular a la lesión de DNA inducida por la luz UV (T. Hiwasa, *FEBS Lett.* 444, 173, 1999) o por radiación ionizante (S. Kumar, *J. Biol. Chem.* 273, 25654, 1998). Por consiguiente, los inhibidores de la quinasa lyn pueden ser útiles como potenciadores en terapia de radiación.

El factor de crecimiento derivado de plaquetas es un potente mitógeno para células musculares lisas. Su receptor (PDGFR) es un componente del grupo de las tirosina-quinastas de receptor (L. Claesson-Welsh, *J. Biol. Chem.* 269, 32023, 1994). El PDGF interviene en la aterosclerosis y la restenosis (K.E. Bornfeldt, *Trends Cardiovasc. Med.* 6, 143, 1996). Además, se ha publicado que las tirosina-quinastas de receptor, incluida la quinasa de PDGFR, intervienen en el cáncer como factores contribuyentes (A. Levitzki y A. Gazit, *Science* 267, 1782, 1995), incluidos el cáncer de ovarios (M.B. Dabrow y col., *Gynecologic Oncology* 71, 29, 1998), de próstata (S.M. Sintich y col., *Endocrinology* 140, 3411, 1999) y el glioblastoma (B.J. Silver, *BioFactors* 3, 217, 1992). Los inhibidores de la quinasa del PDGFR son útiles además para el tratamiento de enfermedades fibróticas, restenosis y tumores dependientes de PDGF.

En la bibliografía técnica se han publicado informes de agentes que inhiben la actividad de la quinasa p56lck y, de este modo, inhiben la activación de las células T. Estos incluyen al producto natural lavendustina A y análogos (M.S. Smyth, *J. Med. Chem.* 36, 3010, 1993), el producto natural damnacantal (C.R. Faltynek y col., *Biochemistry* 34, 12404, 1995) y una 1-metoxi-agroclavina aislada de un extracto fúngico (R. Padmanabha y col., *Bioorganic and Med. Chem. Letters* 8, 569, 1998). Otros inhibidores publicados incluyen al WIN 61651 (*J. Enzyme Inhibition* 9, 111, 1995), las pirazolopirimidinas PP1 y PP2 (Hanke y col., *J. Biol. Chem.* 271, 695, 1996) y los derivados de indanona y indanodiona (J.L. Bullington y col., *Bioorganic and Med. Chem. Letters* 8, 2489, 1998).

A.P. Spader y col. (WO 98/54157, 1998) han descrito compuestos de quinolina y quinoxalina que inhiben la p56lck y la quinasa del PDGFR. Se han descrito derivados policíclicos de 2-aminopirimidina que inhiben la p56lck en J.M. Davis y col. (WO 98/28281, 1998). J. Das y col. reivindican una serie de benzotiazol-amidas como inhibidores de la lck y otras quinastas del grupo src (WO 99/24035, 1999). Se ha publicado una resección de inhibidores de la quinasa del PDGFR y quinastas del grupo src en H.D.H. Showalter, A.J. Kraker, *Pharmacol. Ther.* 76, 55, 1997. Se han reseñado varias patentes sobre inhibidores de la lck en P.M. Traxler, *Exp. Opin. Ther. Patents* 7, 571, 1997, y en P.M. Traxler, *Exp. Opin. Ther. Patents* 8, 1599, 1998.

En el documento EP 322 746 A1 se describen derivados de lactama heterocíclica, de los que se indica que son útiles como agentes cardiotónicos, agentes antihipertensos y vasodilatadores.

Se conocen ejemplos de sistemas tricíclicos similares a la anterior fórmula (I), pero no tienen los sustituyentes 2-amino en el anillo del bencimidazol, véase S.W. Schneller y col., *J. Med. Chem.* 32, 2247, 1989. Se han publicado ejemplos de sistemas tricíclicos similares a la fórmula (I) con un carbamato en la posición 2, en S. Kumar y col., *Indian J. Chem.* 20B, 1068, 1981, y S. Agarwal y col., *Z. Naturforsch. C* 48, 829, 1993.

Los compuestos de la presente invención constituyen un nuevo grupo estructural, que es distinto de los inhibidores de tirosina-quinasa publicados anteriormente.

**Breve resumen de la invención**

Los trabajos recién mencionados apoyan el principio de que la inhibición de las quinasas antes mencionada será beneficiosa para el tratamiento de diversos estados patológicos.

5

Es, pues, un objeto de la invención proporcionar nuevos compuestos que inhiban la quinasa del PDGFR y las quinasas del grupo src, incluyendo la lck, src, fyn, lyn, hck, fgr, blk e yes.

10

Otro objeto de la invención consiste en el uso de los nuevos compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento destinado a tratar enfermedades y estados patológicos mediados por tirosina-quinasa del grupo src y la quinasa del PDGFR, como son las enfermedades autoinmunes, el rechazo del trasplante, la psoriasis, la osteoporosis, la enfermedad de Paget, el cáncer, incluidos los tumores dependientes de la src y los tumores dependientes del PDGF, los estados patológicos de isquemia cerebral, la aterosclerosis, la restenosis y las enfermedades alérgicas.

15

Otro objeto adicional de la invención consiste en proporcionar procesos de obtención de los nuevos compuestos recién mencionados y de fabricación de composiciones farmacéuticas que los contienen.

**Descripción detallada de la invención**

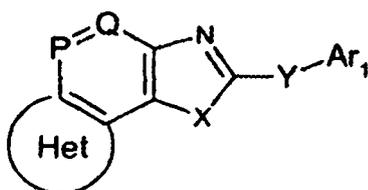
20

Las tirosina-quinasa del grupo src y la quinasa del PDGFR mencionadas antes presentan cierta homología en sus estructuras de aminoácidos. Se contempla que, debido a las diferencias estructurales entre las quinasas individuales del grupo src y la quinasa del PDGFR, los diferentes compuestos de la invención puedan tener potencias inhibitoras distintas contra las tirosina-quinasa individuales. Por ello cabe esperar que algunos compuestos de la invención sean más eficaces para tratar enfermedades mediadas por las tirosina-quinasa que inhiben con mayor potencia. Los compuestos concretos aquí publicados han demostrado ser inhibidores eficaces de la quinasa p56lck, la quinasa p60src y la quinasa del PDGFR. Véase la sección titulada "Evaluación de las propiedades biológicas" que se incluye más abajo.

25

En su aspecto genérico más amplio, la invención proporciona nuevos compuestos de la siguiente fórmula (I):

30



35

( I )

en la que:

40

Ar<sub>1</sub> es fenilo o piridilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>;

X es NH o N-alquilo C<sub>1-3</sub>;

45

Y es NH;

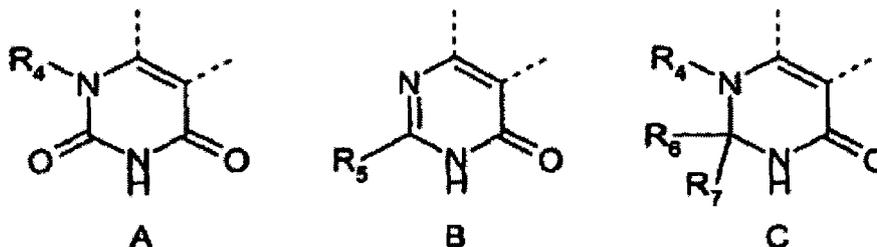
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y se eligen entre: halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente total o parcialmente halogenado, NO<sub>2</sub> y NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

50

R<sub>3</sub> es H, halógeno, metilo o metoxi;

Het significa un anillo heterocíclico fusionado que tiene la fórmula A, B o C:

55



60

65

R<sub>4</sub> es H, alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado y opcionalmente sustituido por OH; o R<sub>4</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> o CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>;

## ES 2 299 501 T3

R<sub>5</sub> se elige entre H, alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>5-7</sub> o alqueno C<sub>2-4</sub>, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>5-7</sub>, fenilo, heteroarilo o heterociclo; dichos fenilo, heteroarilo o heterociclo están opcionalmente sustituidos por uno o más alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, amidino, guanidino, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> u O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>; en los que uno o más nitrógenos amínicos de los grupos amidino o guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-3</sub>, fenil-alquilo C<sub>0-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>; o

R<sub>5</sub> se elige entre CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, 1,2,5,6-tetrahidro-piridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidro-ciclopenta[c]pirrolilo, benzoílo o indolil-CO-, dichos fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, 1,2,5,6-tetrahidro-piridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidro-ciclopenta[c]pirrolilo, benzoílo o indolil-CO- están opcionalmente sustituidos 1-3 veces por:

halógeno, NO<sub>2</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, (alquilo C<sub>0-3</sub>)-(SO)<sub>p</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, ureido, guanidino, cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquil-Z-, fenil-Z-, heteroaril-Z-, heterociclo-Z-, o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por fenilo o NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, en los que Z es un grupo puente elegido entre alqueno C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, O, S(O)<sub>p</sub> o NH, y en los que cada cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclo está opcionalmente sustituido por NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> o guanidino, en los que uno o más nitrógenos amínicos del grupo guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-3</sub>, fenil-alquilo C<sub>0-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>; y en los que cada alquilo, alcoxi y fenilo de este párrafo está opcionalmente total o parcialmente halogenado; o

R<sub>5</sub> es un sistema de anillo bicíclico puenteado de C<sub>6-7</sub>, que tiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces en el sistema de anillo, y en el que como máximo 1 átomo de carbono del sistema de anillo puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno; y dicho sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halógeno, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> u O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

R<sub>6</sub> se elige entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> ramificado o sin ramificar o CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>;

R<sub>7</sub> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son iguales o diferentes y con independencia entre sí se eligen entre H, alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, fenilo, o benzoílo; dichos alquilo, fenilo o benzoílo están opcionalmente sustituidos por OH o alcoxi C<sub>1-3</sub>; o

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> forman, juntos, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(COR<sub>10</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sub>11</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(C(=NR<sub>11</sub>)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; y dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, u OH;

R<sub>10</sub> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por fenilo, OH, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alcanoiloxi C<sub>1-3</sub> o NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>;

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> con independencia entre sí se eligen entre H y alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-3</sub> u OH; o

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> forman, juntos, una cadena que completa un anillo, dicha cadena es (CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,

P y Q son en cada caso CH;

n es un número 0-3; y

p es un número 0-2;

en la que uno o más de los átomos de nitrógeno de amina primaria o de amina secundaria de uno cualquiera de los grupos sustituyentes de R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> puede estar opcionalmente protegido por un grupo protector elegido entre benciloxicarbonilo, tert-butiloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo y trifluoracetilo;

en la que el término "heteroarilo" significa un resto heterociclo aromático estable monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones y cada heterociclo está formado por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

en la que el término "heterociclo" significa un resto heterociclo estable monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones que puede ser saturado o insaturado, y es no aromático y cada heterociclo está formado por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

y los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una forma de ejecución de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I) ya escrita antes, y en la que:

## ES 2 299 501 T3

Ar<sub>1</sub> es fenilo;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y se eligen entre: halógeno, metilo opcionalmente total o parcialmente halogenado, NO<sub>2</sub> y NH<sub>2</sub>;

R<sub>3</sub> es H, cloro, flúor, bromo o metoxi;

R<sub>5</sub> se elige entre alqueno C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o cicloalqueno C<sub>5-7</sub>, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> o fenilo; dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halógeno, amidino, guanidino, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, u O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>; en la que uno o más nitrógenos amínicos de los grupos amidino o guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilalquilo C<sub>0-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>; o

R<sub>5</sub> se elige entre fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrolilo o indolil-CO-, dichos fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidro-ciclopenta[c]pirrolilo o indolil-CO- están opcionalmente sustituidos por uno o dos:

halógeno, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, ureido, cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquil-Z-, heteroaril-Z- o heterociclo-Z-, o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, en los que Z es un grupo puente elegido entre alqueno C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, cada uno de dichos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclo está opcionalmente sustituido por NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> o guanidino, en la que uno o más de los nitrógenos amínicos del grupo guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-3</sub>; y en los que cada alquilo y fenilo de este párrafo está opcionalmente total o parcialmente halogenado; o

R<sub>5</sub> es un sistema de anillo de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, que tiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces en el sistema de anillo, dicho sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halógeno, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, u O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

R<sub>6</sub> se elige entre H o alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar;

R<sub>7</sub> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son iguales o diferentes y con independencia entre sí se eligen entre H y alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar; dicho alquilo está opcionalmente sustituido por OH o alcoxi C<sub>1-3</sub>; o

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> forman, juntos, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(COR<sub>10</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sub>11</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(C(=NR<sub>11</sub>)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; y dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, u OH;

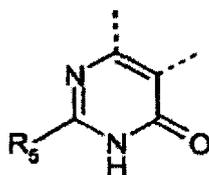
R<sub>10</sub> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por fenilo, OH o alcanoioloxi C<sub>1-3</sub>; y

R<sub>11</sub> se elige entre H y alquilo C<sub>1-3</sub>;

en los que el término "heteroarilo" indica un resto heteroarilo aromático estable, monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones, y cada heterociclo consta de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

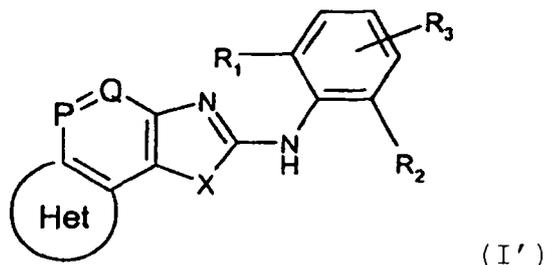
en los que el término "heterociclo" indica un resto heterociclo estable, monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones, que puede estar saturado o insaturado, y es no aromático, y en los que cada heterociclo está formado por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En otra forma de ejecución de la invención, se proporciona uno cualquiera de los compuestos de la fórmula (1) ya descrita, en la que Het significa un anillo fusionado que tiene la fórmula B:



B

En otra forma adicional de ejecución de la invención, se proporcionan compuestos de la siguiente fórmula (I'):



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, P, Q y Het tienen los significados definidos anteriormente;

15 y los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de ejecución de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (I') ya descrita y en la que:

20 X es NH o N-alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y se eligen entre: halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente total o parcialmente halogenado, NO<sub>2</sub> o NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

25 R<sub>3</sub> es H, halógeno, metilo o metoxi;

R<sub>4</sub> es H, alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, y opcionalmente sustituido por OH; o R<sub>4</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> o CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>;

30 R<sub>5</sub> se elige entre H, alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>5-7</sub> o alqueno C<sub>2-4</sub>, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>5-7</sub>, fenilo, heteroarilo o heterociclo; dichos fenilo, heteroarilo o heterociclo están opcionalmente sustituidos por uno o más alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, amidino, guanidino, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> u O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>; en los que uno o más de los nitrógenos amínicos de los grupos amidino o guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-3</sub>, fenil-alquilo C<sub>0-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>; o

35 R<sub>5</sub> se elige entre CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidro-ciclopenta[c]pirrolilo, benzoílo, o indolil-CO-, dichos fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, 1,2,5,6-tetrahidro-piridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidro-ciclopenta[c]pirrolilo, benzoílo o indolil-CO- están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por:

40 halógeno, NO<sub>2</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, (alquilo C<sub>0-3</sub>)-(SO)<sub>p</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, ureido, guanidino, cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquil-Z-, fenil-Z-, heteroaril-Z-, heterociclo-Z-, o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por fenilo o NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, en los que Z es un grupo puente elegido entre alqueno C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, O, S(O)<sub>p</sub> o NH, y en los que cada cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclo está opcionalmente sustituido por NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, o guanidino, en los que uno o más nitrógenos amínicos del grupo guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-3</sub>, fenil-alquilo C<sub>0-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>; y en los que cada alquilo, alcoxi y fenilo de este párrafo está opcionalmente total o parcialmente halogenado; o

50 R<sub>5</sub> es un sistema de anillo bicíclico con puente C<sub>6-7</sub>, que tiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces en el sistema de anillo, y en el que como máximo 1 átomo de carbono del sistema de anillo puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno; y dicho sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halógeno, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, u O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

55 R<sub>6</sub> se elige entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> ramificado o sin ramificar y CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>;

R<sub>7</sub> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

60 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son iguales o diferentes y con independencia entre sí se eligen entre H, alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, fenilo, o benzoílo; dichos alquilo, fenilo o benzoílo están opcionalmente sustituidos por OH o alcoxi C<sub>1-3</sub>; o

65 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> forman, juntos, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(COR<sub>10</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sub>11</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(C(=NR<sub>11</sub>)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; y dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, u OR;

R<sub>10</sub> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por fenilo, OH, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alcanoiloxi C<sub>1-3</sub> o NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>;

## ES 2 299 501 T3

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se eligen con independencia entre sí entre H y alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-3</sub> u OH; o

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> forman, juntos, una cadena que completa un anillo, dicha cadena es (CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; y

P y Q son en cada caso CH;

en los que el término “heteroarilo” indica un resto heteroarilo aromático estable, monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones, y cada heterociclo consta de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

en los que el término “heterociclo” indica un resto heterociclo estable, monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones, que puede estar saturado o insaturado, y es no aromático, y en los que cada heterociclo está formado por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En otra forma adicional de ejecución de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (I') descrita inmediatamente antes, y en la que:

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y se eligen entre: halógeno, metilo opcionalmente total o parcialmente halogenado, NO<sub>2</sub> y NH<sub>2</sub>;

R<sub>3</sub> es H, cloro, flúor, bromo o metoxi;

R<sub>5</sub> se elige entre alqueno C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o cicloalqueno C<sub>5-7</sub>, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> o fenilo; dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halógeno, amidino, guanidino, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, u O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>; en los que uno o más nitrógenos amínicos de los grupos amidino o guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-3</sub>, fenil-alquilo C<sub>0-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>; o

R<sub>5</sub> se elige entre fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrolilo o indolil-CO-, dichos fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidro-ciclopenta[c]pirrolilo o indolil-CO- están opcionalmente sustituidos por uno o dos:

halógeno, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, ureido, cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquil-Z-, heteroaril-Z- o heterociclo-Z-, o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, en los que Z es un grupo puente elegido entre alqueno C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar o S(O)<sub>p</sub>, cada uno de los cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclo está opcionalmente sustituido por NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> o guanidino, en los que uno o más nitrógenos amínicos del grupo guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-3</sub>; y en los que cada alquilo y fenilo de este párrafo está opcionalmente total o parcialmente halogenado; o

R<sub>5</sub> es un sistema de anillo 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, que tiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces en el sistema de anillo, dicho sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halógeno, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, u O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

R<sub>6</sub> se elige entre H o alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar;

R<sub>7</sub> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son iguales o diferentes y con independencia entre sí se eligen entre H y alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar; dicho alquilo está opcionalmente sustituido por OH o alcoxi C<sub>1-3</sub>; o

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> forman, juntos, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(COR<sub>10</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sub>11</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(C(=NR<sub>11</sub>)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; y dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, u OH;

R<sub>10</sub> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por fenilo, OH o alcanoiloxi C<sub>1-3</sub>; y

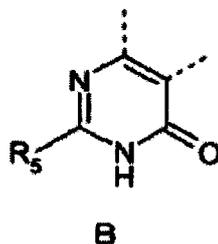
R<sub>11</sub> se elige entre H y alquilo C<sub>1-3</sub>;

en los que el término “heteroarilo” indica un resto heteroarilo aromático estable, monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones, y cada heterociclo consta de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

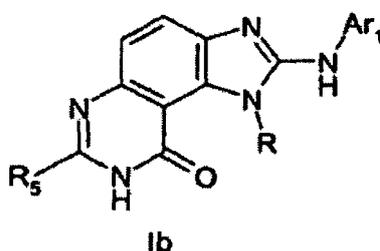
en los que el término “heterociclo” indica un resto heterociclo estable, monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones, que puede estar saturado o insaturado, y es no aromático, y en los que cada heterociclo está formado por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

## ES 2 299 501 T3

En otra forma adicional de ejecución de la invención se proporciona uno cualquiera de los compuestos de la fórmula (I') ya descrita, en la que Het significa un anillo fusionado que tiene la fórmula B:



15 En otro aspecto adicional de la invención, se proporcionan compuestos de la siguiente fórmula Ib:

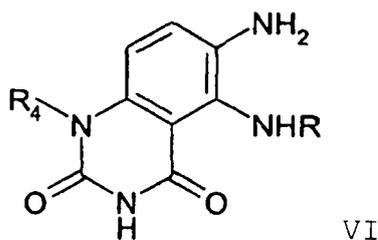


30 en la que R es H, alquilo C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo, y Ar<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> tienen los significados definidos en la anterior fórmula (I).

La presente invención se refiere también a los compuestos intermedios de las siguientes fórmulas (VI), (XII), (XVIII) y (XIX), que son útiles para los esquemas de síntesis y para los ejemplos que se describen a continuación.

35 Fórmula (VI)

En su aspecto genérico más amplio, los compuestos intermedios de la fórmula (VI) se representan mediante la fórmula siguiente:



en la que:

R es H, alquilo C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo;

55 R<sub>4</sub> se elige entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, y opcionalmente sustituido por fenilo, OH o alcoxi C<sub>1-3</sub>; o R<sub>4</sub> se elige entre (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>8</sub>COR<sub>10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> y (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y m tienen los significados definidos anteriormente para los compuestos de la fórmula (I);

60 m es un número 1-4; y n es un número 1-3;

en la que uno o más de los átomos de nitrógeno de amina primaria o de amina secundaria del grupo sustituyente R<sub>4</sub> puede estar opcionalmente protegido por un grupo protector elegido entre benciloxicarbonilo, tert-butiloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo y trifluoracetilo.

65 Una forma de ejecución de los compuestos de la fórmula (VI) son aquellos, en los que:

## ES 2 299 501 T3

R es H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sub>4</sub> es H, alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, y opcionalmente sustituido por OH; o R<sub>4</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>.

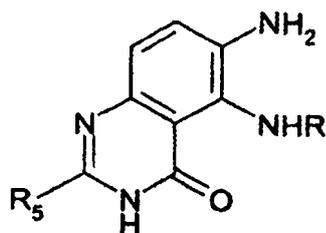
5

Fórmula (XII)

En su aspecto genérico más amplio, los compuestos intermedios de la fórmula (XII) se representan mediante la fórmula siguiente:

10

15



XII

20

en la que:

25

R es H, alquilo C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo; y

R<sub>5</sub> tiene el significado definido antes en los compuestos de la fórmula (I).

Una forma de ejecución de los compuestos de la fórmula (XII) son aquellos en los que:

30

R es H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sub>5</sub> tiene el significado definido antes en los compuestos de la fórmula (I).

35

Otra forma de ejecución adicional de los compuestos de la fórmula (XII) son aquellos que se han descrito inmediatamente antes, en los que:

40

R<sub>5</sub> se elige entre alqueno C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o cicloalqueno C<sub>5-7</sub>, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> o fenilo; dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halógeno, amidino, guanidino, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, u O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>; en los que uno o más nitrógenos amínicos de los grupos amidino o guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-3</sub>, fenil-alquilo C<sub>0-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>; o

45

R<sub>5</sub> se elige entre fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrolilo o indolil-CO-, dichos fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidro-ciclopenta[c]pirrolilo o indolil-CO- están opcionalmente sustituidos por uno o dos:

50

halógeno, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, ureido, cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquil-Z-, heteroaril-Z- o heterociclo-Z-, o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, en los que Z es un grupo puente elegido entre alqueno C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar o S(O)<sub>p</sub>, dichos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclo están opcionalmente sustituidos por NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, o guanidino, en los que uno o más de los nitrógenos amínicos del grupo guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-3</sub>; y en los que cada alquilo y fenilo de este párrafo está opcionalmente total o parcialmente halogenado; o

55

R<sub>5</sub> es un sistema de anillo 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, que tiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces en el sistema de anillo, dicho sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halógeno, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, u O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

60

en los que el término "heteroarilo" indica un resto heteroarilo aromático estable, monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones, y cada heterociclo consta de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

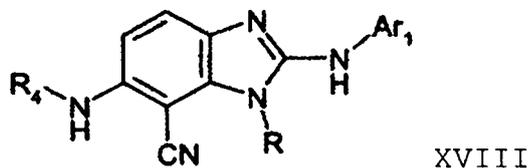
65

en los que el término "heterociclo" indica un resto heterociclo estable, monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones, que puede estar saturado o insaturado, y es no aromático, y en los que cada heterociclo está formado por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

## ES 2 299 501 T3

### Fórmula (XVIII)

En su aspecto genérico más amplio, los compuestos intermedios de la fórmula (XVIII) se representan mediante la fórmula siguiente:



en la que:

Ar<sub>1</sub> tiene el significado definido antes para los compuestos de la fórmula (I);

R es H, alquilo C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo; y

R<sub>4</sub> tiene el significado definido antes para los compuestos de la fórmula (I).

Una forma de ejecución de los compuestos de la fórmula (XVIII) son aquellos en los que:

Ar<sub>1</sub> es fenilo o piridilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>;

R es H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y se eligen entre: halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente total o parcialmente halogenado, NO<sub>2</sub> o NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

R<sub>3</sub> es H, halógeno, metilo o metoxi;

R<sub>4</sub> es H, alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, y opcionalmente sustituido por OH; o R<sub>4</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> o CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>;

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son iguales o diferentes y con independencia entre sí se eligen entre H, alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, fenilo, o benzoílo; dichos alquilo, fenilo o benzoílo están opcionalmente sustituidos por OH o alcoxi C<sub>1-3</sub>; o

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> forman, juntos, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(R<sub>11</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; y dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, u OH;

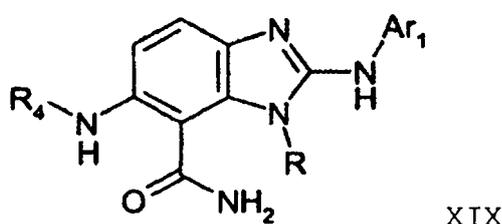
R<sub>10</sub> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por fenilo, OH, alcoxi C<sub>1-3</sub> o NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>;

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> con independencia entre sí se eligen entre H y alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-3</sub> u OH; o

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> forman, juntos, una cadena que completa un anillo, dicha cadena es (CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.

### Fórmula (XIX)

En su aspecto genérico más amplio, los compuestos intermedios de la fórmula (XIX) se representan mediante la fórmula siguiente:



## ES 2 299 501 T3

en la que:

Ar<sub>1</sub> tiene el significado definido para los compuestos de la fórmula (1);

5 R es H, alquilo C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo; y

R<sub>4</sub> tiene el significado definido para los compuestos de la fórmula (1).

Una forma de ejecución de los compuestos de la anterior fórmula (XIX) es aquella, en la que:

10 Ar<sub>1</sub> es fenilo o piridilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>;

R es H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

15 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y se eligen entre: halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente total o parcialmente halogenado, NO<sub>2</sub> o NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

R<sub>3</sub> es H, halógeno, metilo o metoxi;

20 R<sub>4</sub> es H, alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, y opcionalmente sustituido por OH; o R<sub>4</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> o CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>;

25 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son iguales o diferentes y se eligen con independencia entre sí entre H, alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, fenilo, o benzoilo; dichos alquilo, fenilo o benzoilo están opcionalmente sustituidos por OH o alcoxi C<sub>1-3</sub>; o

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> forman, juntos, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sub>11</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; y dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, u OH;

30 R<sub>10</sub> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por fenilo, OR, alcoxi C<sub>1-3</sub> o NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>;

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> con independencia entre sí se eligen entre H y alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-3</sub> u OH; o

35 R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> forman, juntos, una cadena que completa un anillo, dicha cadena es o (CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.

En otra forma de ejecución de la invención, se proporcionan los siguientes compuestos de la fórmula (I):

40 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-7-furan-2-il-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-fenil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

45 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(3-nitrofenil)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

7-(3-aminofenil)-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

50 1-{3-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-fenil}-3-etilurea;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-vinil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-tiofen-2-il-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

55 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-[2-(3-nitrofenil)-tiazol-4-il]-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-7-imidazol-2-il-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

60 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(2-feniloxazol-5-il)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazol-7-carboxamida;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(2-metilpropen-1-il)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

65 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-piridin-2-il-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-piridin-3-il-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

## ES 2 299 501 T3

- 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1H-imidazo[4,5-f]quinazolina-7,9-6H,8H-diona;
- 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-propen-2-il-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 5 7-ciclopent-1-enil-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 7-[2-(3-aminofenil)-tiazol-4-il]-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 10 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolina-7-carboxilato de etilo;
- 7-benzofuran-2-il-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(1-metilprop-1-enil)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 15 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(2-metiloxazol-5-il)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 2-(2,6-diclorofenilamino)-7-(1H-indol-3-carbonil)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 20 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(3-piperazin-1-il-ciclopent-1-enil)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 7-ciclohex-1-enil-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 25 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-[5-(2-nitrofenil)-furan-2-il]-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 30 2-(2,6-diclorofenilamino)-7-furan-3-il-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 7-(5-bromofuran-2-il)-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(3-metilfuran-2-il)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 35 7-ciclopropil-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-[3-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-fenil]-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 40 4-{3-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-ciclopent-2-enil}-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 2-(2,6-diclorofenilamino)-7-(3-hidroxiciclopent-1-enil)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 45 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-[3-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 3-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-ciclopent-3-enocarbo-
- 50 nitrilo;
- 7-amino-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 3-{2-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-propenil}-benzoni-
- 55 trilo;
- 3-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-ciclopent-3-enocarbo-
- xamida;
- 60 2-{4-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-tiazol-2-il}-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo;
- 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-[1-metil-2-(3-nitrofenil)-vinil]-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;
- 65 3-{4-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-tiazol-2-ilmetil}-piperidina-1-carboxilato de bencilo;

## ES 2 299 501 T3

7-[2-(2-aminociclohexil)-tiazol-4-il]-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

5 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(2-piperidin-3-ilmetil-tiazol-4-il)-1,-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(2-metiltiazol-4-il)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

10 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(3-oxociclopent-1-enil)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

3-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo;

15 7-[2-(3-aminofenil)-1-metilvinil]-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

acetato de 2-(4-{3-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-bencenosulfonil}-piperazin-1-il)-2-oxoetilo;

20 2-(2,6-diclorofenilamino)-7-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

7-[2-(3-aminometilfenil)-1-metilvinil]-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

25 4-{3-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-bencenosulfonil}-piperazina-1-carboxamidina;

2-(2,6-diclorofenilamino)-7-{3-[4-(2-hidroxiacetil)-piperazina-1-sulfonil]-fenil}1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

30 3-{2-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-propenil}-benzamidina;

35 7-(7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-il)-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

5-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-3,3a,4,6a-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de tert-butilo;

40 2-(2,6-diclorofenilamino)-7-(1,2,3,3a,4,6a-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-il)-11-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(2-pirrolidin-2-il-tiazol-4-il)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

45 7-[2-(3,5-diaminofenil)-1-metilvinil]-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona; y

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona; y

50 los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 Algunos compuestos de esta invención, que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos, pueden presentarse en forma de racematos o de formas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas de diastereómeros y diastereómeros individuales. Dichas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Cada carbono estereogénico puede tener una configuración R o S, o una combinación de configuraciones.

60 Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en más de una forma tautómera. La invención a todos los tautómeros.

65 Los compuestos de la invención son solamente aquellos de los que está contemplado que son “químicamente estables”, extremo que podrán valorar los expertos en la materia. Por ejemplo, un compuesto que pueda tener una “valencia flotante” o un “carbanión” no son compuestos contemplados en la invención.

Todos los términos empleados en esta especificación, a menos que se advierta lo contrario, deberán tomarse en su significado ordinario, ya conocido en la técnica. Por ejemplo, “alcoxi C<sub>1-6</sub>” indica un alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene un

## ES 2 299 501 T3

átomo de oxígeno terminal, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, pentoxi y hexoxi. Todos los grupos alquilo, alquileo o alquiniilo deberán entenderse en el significado ramificado o sin ramificar, a menos que se especifique lo contrario. Otras definiciones más específicas son las siguientes:

- 5 El término “halógeno” empleado en la presente descripción deberá entenderse en el significado de bromo, cloro, flúor o yodo.

El término “heteroarilo” indica un resto heterociclo aromático estable, monocíclico de 5-8 eslabones (pero con preferencia de 5 ó 6 eslabones) o bicíclico de 8-11 eslabones. Cada heterociclo está formado por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede estar unido a través de cualquier átomo del ciclo, suponiendo que esto se traduzca en la creación de una estructura estable. Por ejemplo, los restos “heteroarilo” incluyen al piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiofuranilo, benzotiazolilo, quinazolinilo y indazolilo; o un heteroarilo fusionado, por ejemplo la ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobencimidazol, ciclohexanobencimidazol, ciclopentano-benzoxazol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexano-tiofeno.

El término “heterociclo” indica un resto heterociclo estable, monocíclico de 5-8 eslabones (pero con preferencia de 5 ó 6 eslabones) o bicíclico de 8-11 eslabones, ya sea saturado, ya sea insaturado, y no es aromático. Cada heterociclo está formado por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede estar unido a la estructura principal a través de cualquier átomo del ciclo, suponiendo que esto se traduzca en la creación de una estructura estable. Por ejemplo, los restos “heterociclo” incluyen al pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopiranilo, piperazinilo, indolinilo, y 1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrolilo.

30 Tal como se emplea aquí y a lo largo de la descripción, los términos “nitrógeno” y “azufre” y los símbolos correspondientes de estos elementos incluyen cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre y la forma cuaternaria de cualquier átomo de nitrógeno básico.

Un ejemplo de sistema de anillo bicíclico puenteado con  $C_{6-7}$ , que tiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces en el sistema, en el que hasta 1 átomo del sistema de anillo se reemplaza por un átomo de nitrógeno, el 7-azabicyclo [2.2.1]hept-2,5-dieno. Otros ejemplos dentro de la definición amplia incluyen al norbornenilo, tropanilo, 1-azabicyclo [2.2.2]oct-2-enilo, 7-azabicyclo[3.2.1]oct-6-enilo, espiro[4.5]dec-1-enilo y espiro[4.4]non-1-enilo.

Tal como se ha indicado anteriormente, uno o más de los átomos de nitrógeno de amina primaria o de amina secundaria de uno cualquiera de los grupos sustituyentes  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  pueden estar opcionalmente protegidos con un grupo protector. Los grupos protectores idóneos para este fin son, por ejemplo, los descritos en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, Wiley, Nueva York, 1990. Los ejemplos de grupos protectores idóneos para este fin incluyen al benciloxicarbonilo, tert-butiloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo y trifluoroacetilo. La invención incluye a los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Un derivado “farmacéuticamente aceptable” indica cualquiera sal o éster farmacéuticamente aceptables de un compuesto de esta invención, o cualquier otro compuesto que, después de la administración a un paciente, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención, un metabolito farmacológicamente activo o un resto farmacológicamente activo del mismo.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen a los derivados de los ácidos y bases inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos idóneos incluyen a los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, p-tolueno-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Pueden emplearse otros ácidos, por ejemplo el ácido oxálico, a pesar de que no sean farmacéuticamente aceptables por sí mismos, para la obtención de las sales útiles como compuestos intermedios útiles para la obtención de los compuestos de esta invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen a las sales de metales alcalinos (p.ej. sodio), de metales alcalino-térreos (p.ej. magnesio), amonio y de N-(alquilo  $C_1-C_4$ ) $_4^+$ .

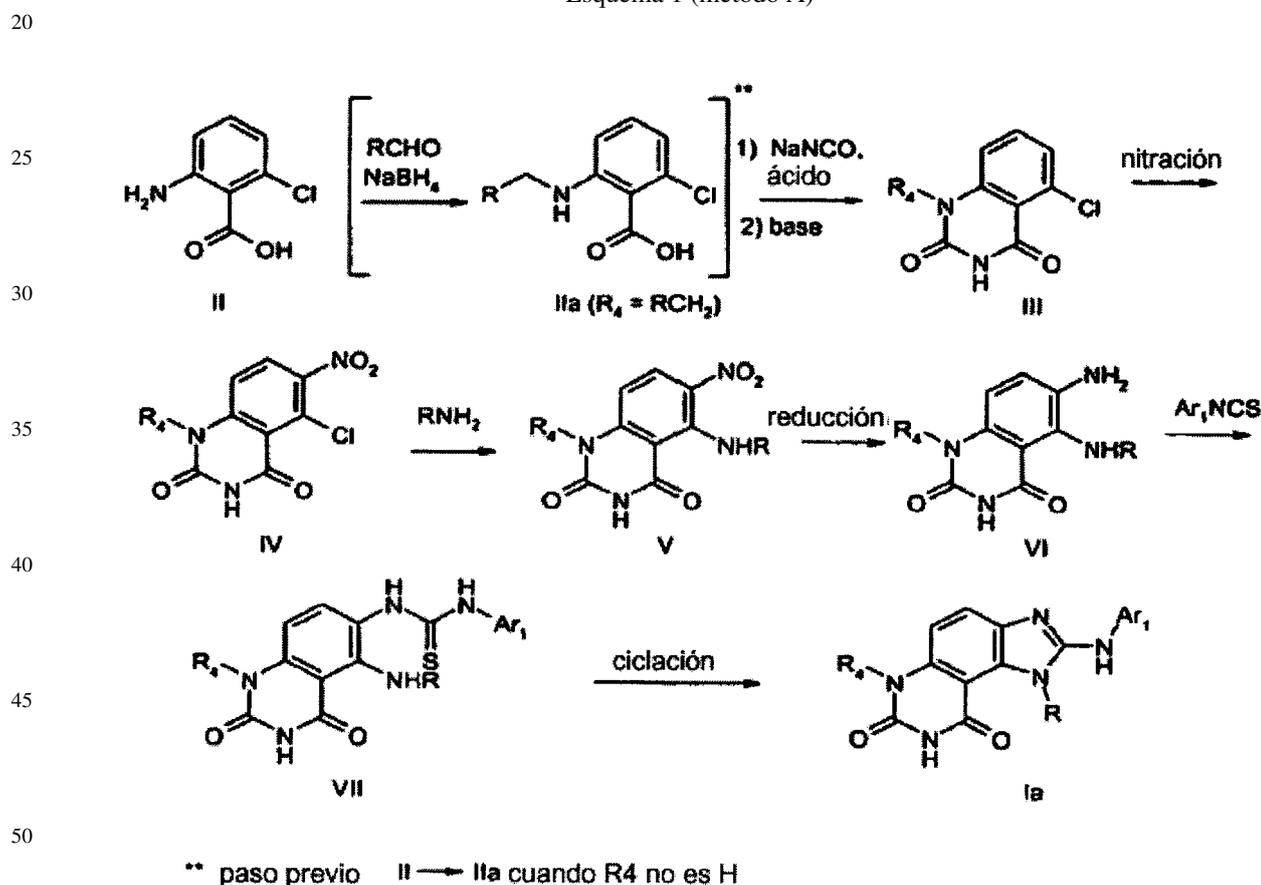
60 Se sabe que los compuestos farmacéuticamente activos pueden administrarse a un paciente en forma de sus profármacos. Los profármacos incluyen a aquellos compuestos que, después de una transformación química simple, se modifican para producir el correspondiente compuesto activo. Las transformaciones químicas simples incluyen la hidrólisis, la oxidación y la reducción, por vía enzimática, metabólica u otra. En concreto, cuando se administra un profármaco a un paciente, el profármaco puede transformarse en el correspondiente compuesto activo, con lo cual ya despiega su efecto farmacológico deseado.

## Métodos generales de síntesis

Los compuestos de la invención pueden obtenerse por los métodos que se describen a continuación. En cada uno de los esquemas que siguen, los grupos  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $Ar_1$  tienen los significados definidos antes para la fórmula general I, a menos que se indique otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción y de tiempos de reacción pueden variar en función de los reactivos particulares que se empleen. A menos que se indique lo contrario, los expertos en química orgánica sabrán elegir con facilidad los disolventes, temperaturas, presiones y demás condiciones de reacción. Se facilitan los procedimientos concretos en la sección de "ejemplos de síntesis". Por ejemplo, puede hacerse el seguimiento del progreso de la reacción por cromatografía de capa fina (CCF), si se desea. Los compuestos intermedios y los productos pueden purificarse por cromatografía a través de gel de sílice y/o por recristalización. Los materiales de partida y los reactivos son productos comerciales o compuestos que los expertos podrán obtener aplicando los métodos descritos en la bibliografía química.

Los compuestos de la fórmula (I), en la que Het es la diona representada en la fórmula (Ia) (esquema 1), pueden obtenerse del modo indicado en el esquema 1 y descrito a continuación (método A).

Esquema 1 (método A)



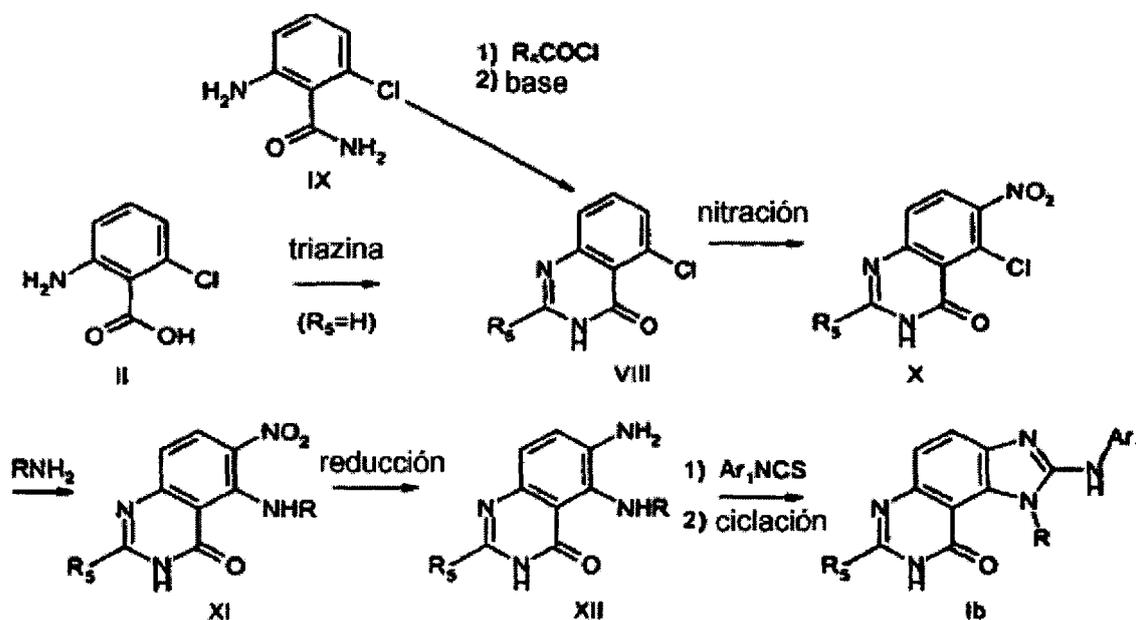
Se hace reaccionar el ácido 6-cloroantranílico (II) con cianato sódico en presencia de un ácido idóneo, por ejemplo el ácido acético, y después con una base apropiada, por ejemplo hidróxido sódico. Después de la purificación en medio ácido se aísla la quinazolinadiona III. En los casos, en los que  $R_4$  no sea H, se puede hacer reaccionar el compuesto II ( $R_4 = H$ ) con un aldehído apropiado (RCHO) en presencia de un agente reductor apropiado, por ejemplo el borhidruro sódico, para obtener el compuesto IIa ( $R_4 = RCH_2$ ).

El compuesto intermedio III se somete seguidamente a una nitración, por ejemplo por tratamiento con ácido nítrico en presencia de ácido sulfúrico, para obtener el compuesto IV. Después se trata el compuesto intermedio IV con un exceso de la amina  $RNH_2$  ( $R = H$ , alquilo  $C_{1-3}$  o ciclopropilo) en un disolvente apropiado, por ejemplo el n-butano, con preferencia en un matraz sellado, con calentamiento entre 50 y 150°C, para obtener el compuesto V.

Por reducción del V, por ejemplo mediante tratamiento con una presión de hidrógeno con preferencia de 10-60 psi en presencia de un catalizador idóneo, por ejemplo Pd al 10% sobre C, se obtiene el compuesto VI. Por tratamiento de VI con el isotiocianato deseado ( $\text{Ar}_1\text{NCS}$ ), en un disolvente adecuado, por ejemplo la DMF, se obtiene la tiourea (VII). La ciclación del compuesto VII puede efectuarse por tratamiento con un reactivo idóneo de condensación, por ejemplo la dicitclohexilcarbodiimida u óxido de mercurio en un disolvente adecuado, por ejemplo el THF o la DMF, obteniéndose el compuesto deseado Ia.

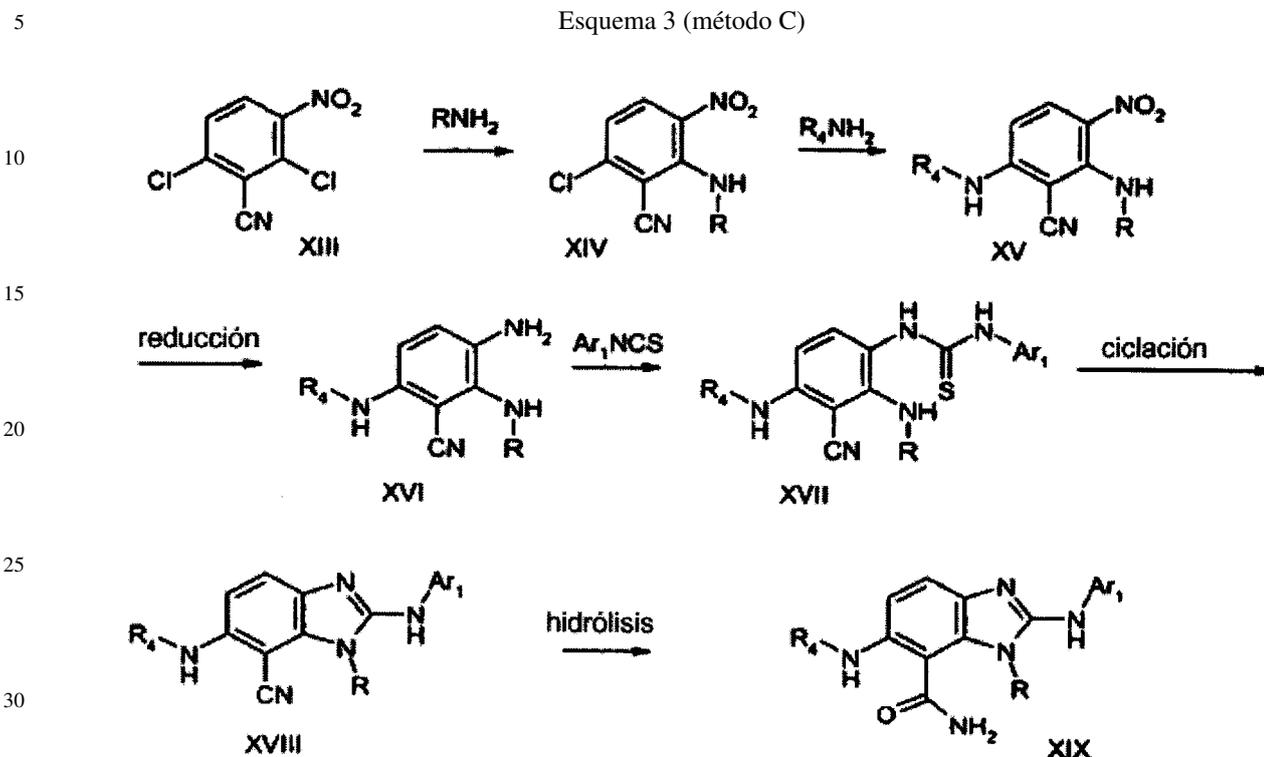
Los compuestos de la fórmula (I), en la que Het está sustituido por  $\text{R}_5$ , tal como se indica en la fórmula (Ib) (esquema 2) pueden obtenerse del modo que se ilustra en el esquema 2 y se describe a continuación (método B).

Esquema 2 (método B)



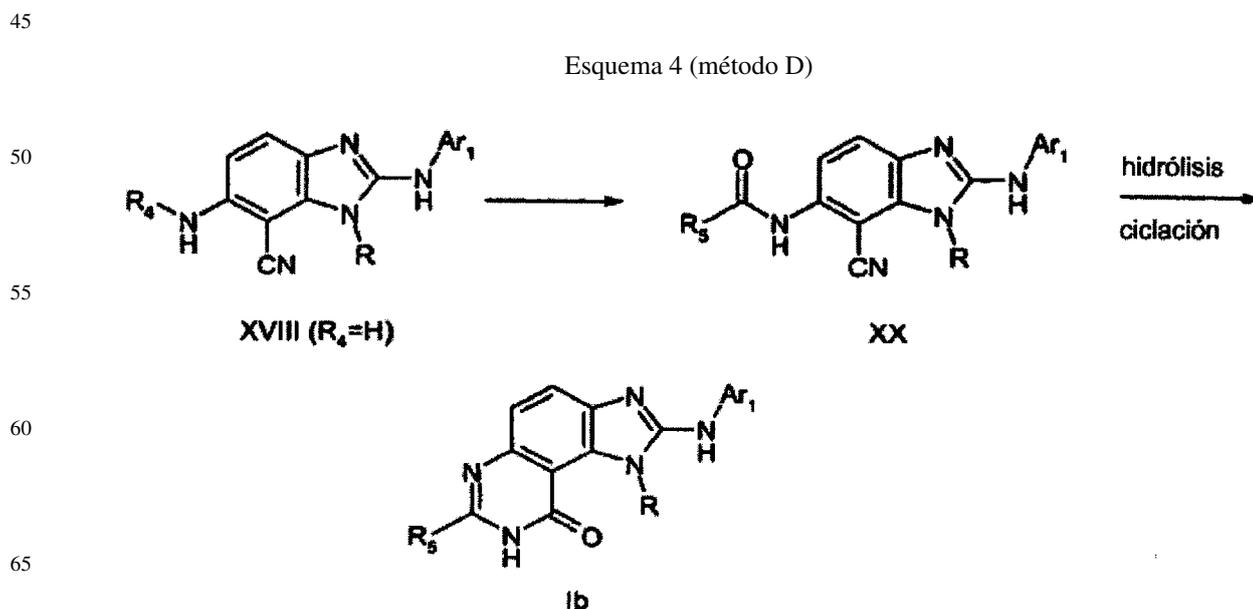
En los casos, en los que  $\text{R}_5$  sea H, se puede tratar el ácido 6-cloroantranílico (II) con triazina en un disolvente adecuado, por ejemplo EtOH, en presencia de una base apropiada, por ejemplo la piperidina, con preferencia con calentamiento, a una temperatura en torno al reflujo del disolvente, obteniéndose la quinazolinona VIII ( $\text{R}_5 = \text{H}$ ). Para obtener los compuestos, en los que  $\text{R}_5$  no es H, se puede hacer reaccionar la amida IX con un cloruro de ácido  $\text{R}_5\text{COCl}$ , en un disolvente adecuado, por ejemplo el THF, en presencia de una base idónea, por ejemplo la trietilamina, para obtener un compuesto intermedio amida que se cicla para obtener el compuesto VIII por tratamiento con una base idónea, por ejemplo el metóxido sódico en metanol, con preferencia a la temperatura de reflujo. A continuación puede convertirse el compuesto intermedio VIII en el compuesto Ib por el mismo procedimiento general que se ha descrito en el método A para convertir el compuesto III en el Ia.

La obtención de los compuestos intermedios bencimidazol, que pueden utilizarse en procedimientos alternativos para obtener los compuestos de la fórmula (I), se ilustra en el esquema 3 y se describe a continuación (método C):



Se trata el 2,6-dicloro-3-nitrobenzonitrilo (XIII) con la amina deseada  $RNH_2$  ( $R = H$ , alquilo  $C_{1-3}$  o ciclopropilo) en un disolvente adecuado, por ejemplo THF o EtOAc, obteniéndose el compuesto XIV. Después se trata este compuesto intermedio con  $R_4NH_2$  en un disolvente adecuado, por ejemplo EtOH, con preferencia en un matraz sellado, con agitación a 50-110°C, obteniéndose el compuesto XV. La reducción al compuesto XVI, formación de la tiourea XVII y ciclación al bencimidazol XVIII pueden llevarse a cabo del modo descrito para la conversión del compuesto V en el Ia en el método A. Por hidrólisis del nitrilo, por ejemplo, mediante tratamiento con  $H_2SO_4$  concentrado a 100°C, se obtiene el compuesto XIX.

En el método D (esquema 4) se ilustra el modo de obtener compuestos de la fórmula (Ib) a partir del compuesto intermedio XVIII ( $R_4 = H$ ).



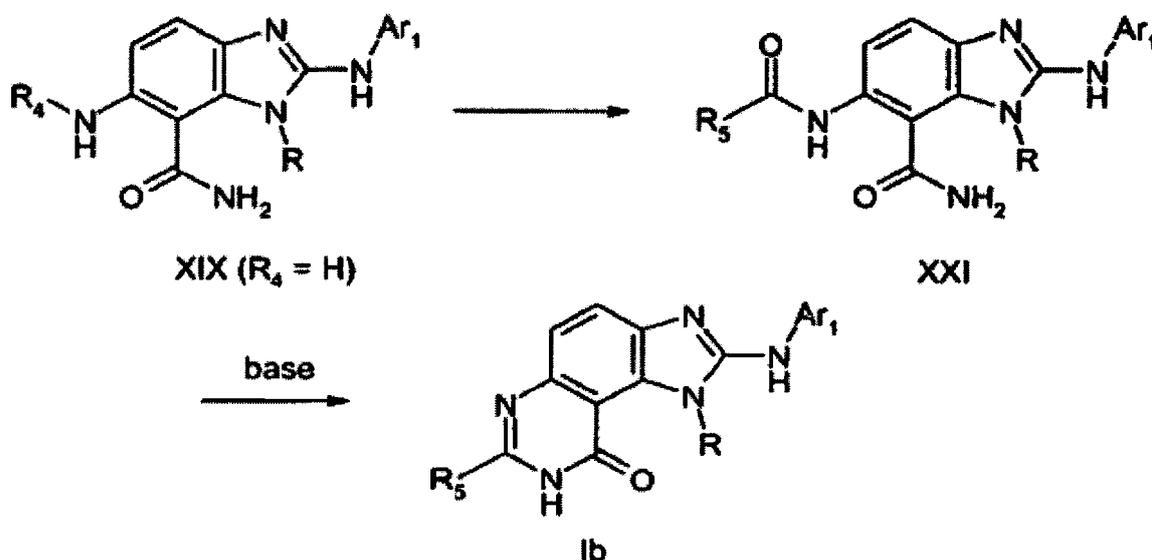
## ES 2 299 501 T3

Para obtener la amida XX se trata el compuesto XVIII ( $R_4 = H$ ) con un haluro de ácido  $R_5COX$  (en el que X es halógeno) o un anhídrido de ácido  $(R_5CO)_2O$  o con un ácido  $R_5CO_2H$  y un agente de condensación, por ejemplo la dicitohexilcarbodiimida o la 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, en un disolvente adecuado, por ejemplo THF o DMF, en presencia de una base idónea por ejemplo trietilamina o 4-(dimetilamino)piridina.

La hidrólisis del nitrilo y posterior ciclación para formar el compuesto Ib puede llevarse a cabo, por ejemplo, por tratamiento del compuesto XX con una base idónea, por ejemplo hidróxido sódico acuoso, y un oxidante, por ejemplo peróxido de hidrógeno o perborato sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo dioxano.

El compuesto intermedio XIX ( $R_4 = H$ ) puede utilizarse para obtener compuestos de la fórmula (Ib) del modo descrito en el esquema 5 (método E).

Esquema 5 (método E)



La formación del compuesto XXI puede conseguirse del modo descrito antes para la conversión del XVIII en el XX. A continuación puede ciclarse el compuesto intermedio XXI por tratamiento con una base idónea, por ejemplo metóxido sódico o t-butoxido potásico en un disolvente adecuado, por ejemplo MeOH o THF, respectivamente, en torno a la temperatura de reflujo, obteniéndose el compuesto Ib.

El compuesto intermedio XIX puede utilizarse también para obtener compuestos de la fórmula (Ia) del modo que se ilustra en el esquema 6 (método F).

Esquema 6 (método F)

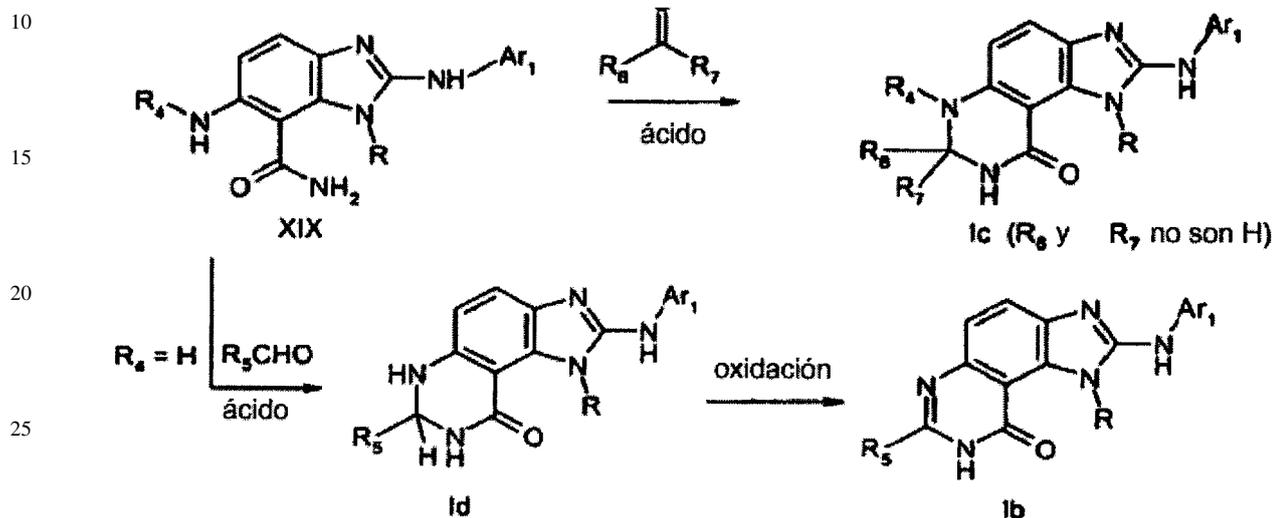


Por tratamiento del compuesto XIX con el carbonildiimidazol (CDI) o un equivalente de fosgeno en un disolvente adecuado, por ejemplo THF, se obtiene el compuesto Ia.

Pueden obtenerse los compuestos de la fórmula (I), en la que Het es parcialmente saturado, a partir del compuesto intermedio XIX, del modo que se ilustra en el esquema 7 (método G).

5

Esquema 7 (método G)



30

Por tratamiento del compuesto XIX con una cetona ( $R_6C(O)R_7$ , en la que  $R_6$  y  $R_7$  no son H), en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de un ácido, por ejemplo p-TsOH, en un disolvente adecuado, por ejemplo THF, se obtiene el compuesto Ic ( $R_6$  y  $R_7$  no son H). Cuando  $R_4 = H$ , el uso de un aldehído ( $R_5CHO$ ) en lugar de una cetona permite obtener el Id. Este compuesto puede oxidarse a Ib por tratamiento con un agente oxidante apropiado, por ejemplo  $MnO_2$  o diclorodicianobenzoquinona.

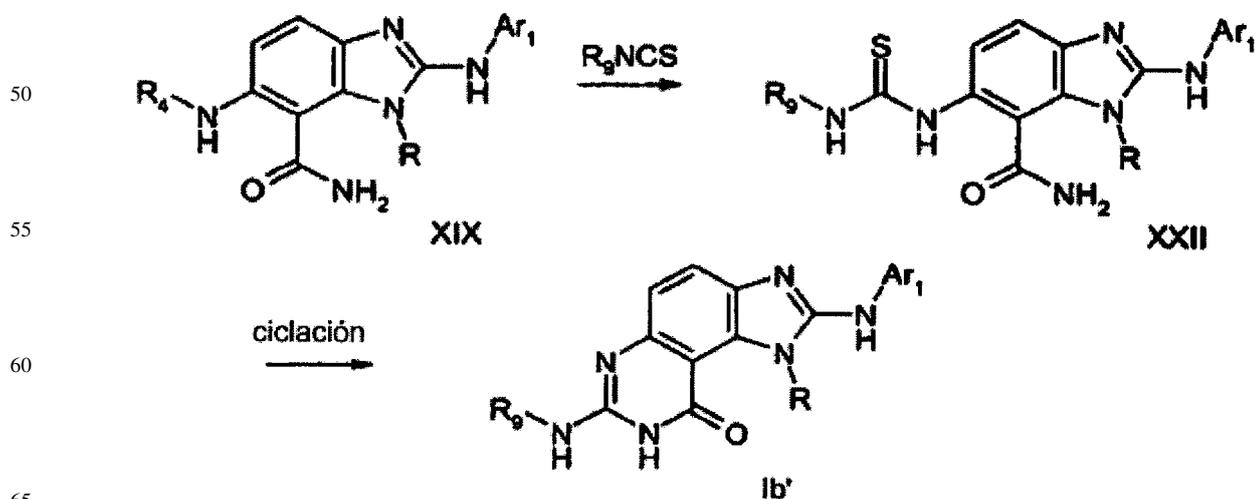
35

Los compuestos de la fórmula (Ib), en la que  $R_5 = NHR_9$ , representados mediante la siguiente fórmula (Ib'), pueden obtenerse a partir del compuesto intermedio XIX (en el que  $R_4 = H$ ) por el método H tal como se ilustra en el esquema 8.

40

Esquema 8 (método H)

45



Por reacción del compuesto XIX con un isotiocianato en un disolvente adecuado, por ejemplo DMF o THF, se obtiene la tiourea XXII. La ciclación de XXII puede efectuarse por adición de un agente de condensación adecuado, por ejemplo óxido de mercurio, obteniéndose el producto deseado de la fórmula (Ib').

5 En el esquema 9 (método I) se ilustra un procedimiento para obtener compuestos de la fórmula (I), en la que X = S. Puede obtenerse el compuesto intermedio XXV a partir del XXIII por reacción con un cloruro de ácido ( $R_5C(O)Cl$ ) para formar un compuesto intermedio amida, y posterior ciclación por tratamiento con una base idónea, por ejemplo metóxido sódico. Como alternativa, si  $R_5 = H$ , se puede hacer reaccionar el compuesto XXIV con triazina en un disolvente adecuado, por ejemplo EtOH, en presencia de una base idónea, por ejemplo piperidina, para obtener el compuesto XXV ( $R_5 = H$ ). La reducción del grupo nitro, obteniéndose el compuesto XXVI, y la formación de la tiourea XXVII pueden realizarse por procedimientos descritos en los métodos anteriores. La ciclación de XXVII, obteniéndose el compuesto I ( $X = S$ ), puede efectuarse por tratamiento con bromo en un disolvente adecuado, por ejemplo  $CHCl_3$ .

15

Esquema 9 (método I)

20

25

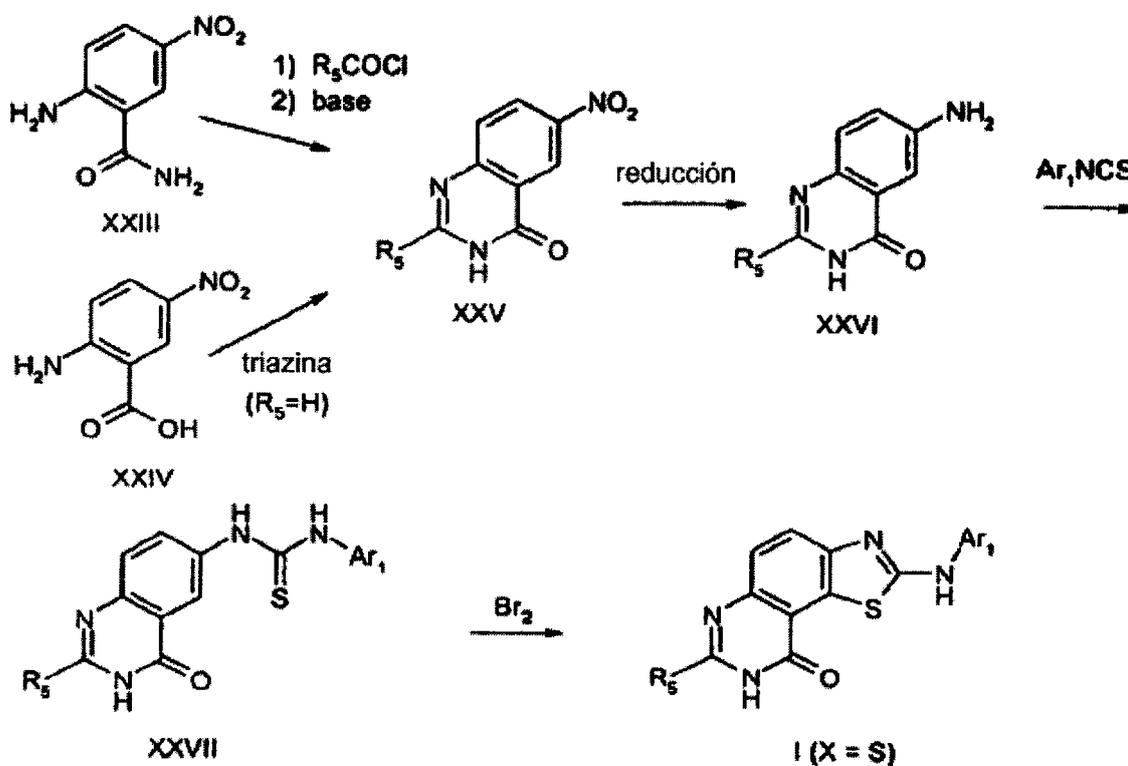
30

35

40

45

50



En los ejemplos que siguen se ejemplifican también varias de estas transformaciones.

55

#### Uso terapéutico

60

65

Los compuestos de la invención son útiles para inhibir la actividad de las quinasas del grupo src y de la quinasas del PDGFR. Por ello, los compuestos son eficaces para bloquear procesos patológicos mediados por estas quinasas. Por ejemplo, inhibiendo la p56lck, los compuestos bloquean acontecimientos de señalización de sentido descendente (downstream) que se desencadenan después de la activación de las células T, causada por el antígeno. La activación de células T específicas de antígeno es necesaria para la inducción y la progresión de las enfermedades, incluidas las enfermedades autoinmunes, las enfermedades alérgicas y el rechazo del trasplante (J.H. Hanke y col., *Inflamm. Res.* 44, 357, 1995). Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para tratar estas enfermedades, que incluyen, pero no se limitan a: la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barre, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerante, la psoriasis, la enfermedad del hospedante contra el injerto, el lupus eritematoso sistémico, la diabetes mellitus dependiente de la insulina y el asma.

## ES 2 299 501 T3

Gracias a su efecto inhibitor sobre las quinasas del grupo src y de la quinasa del PDGFR, los compuestos de la invención son útiles para tratar el cáncer. Por ejemplo, los compuestos de la invención son útiles para tratar tumores dependientes de src, por ejemplo el carcinoma de mama, el carcinoma de colon, el melanoma y el sarcoma, y son también útiles para tratar tumores dependientes de PDGF, por ejemplo el cáncer de ovarios, el cáncer de próstata y el glioblastoma. En vista de su efecto inhibitor sobre la quinasa src, los compuestos de la invención son también útiles para tratar estados patológicos derivados de la isquemia cerebral, por ejemplo, son útiles para reducir la lesión cerebral después de una apoplejía.

Por inhibir la p60src, los compuestos de la invención pueden ser también útiles para tratar la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la inflamación ósea y la inflamación articular. Por inhibir la quinasa del PDGFR, los compuestos de la invención pueden también útiles para tratar enfermedades fibróticas, la restenosis y la aterosclerosis. por inhibir la quinasa lyn, los compuestos de la invención pueden ser también útiles para fomentar o potenciar la eficacia de la terapia con radiación.

Para el uso terapéutico, los compuestos pueden administrarse en cualquier forma convencional de dosificación y en cualquier modo convencional. Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a: vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasnovial, por infusión, sublingual, transdérmica, oral, tópica o por inhalación. Los modos preferidos de administración son el oral y el intravenoso. Los expertos verán fácilmente cómo deberán ser las composiciones que contienen a los compuestos de la invención, para cada una de las vías de administración recién mencionadas. Por ejemplo, una forma de ejecución de la invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la invención. Tales composiciones farmacéuticas incluirán vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables, descritos a continuación.

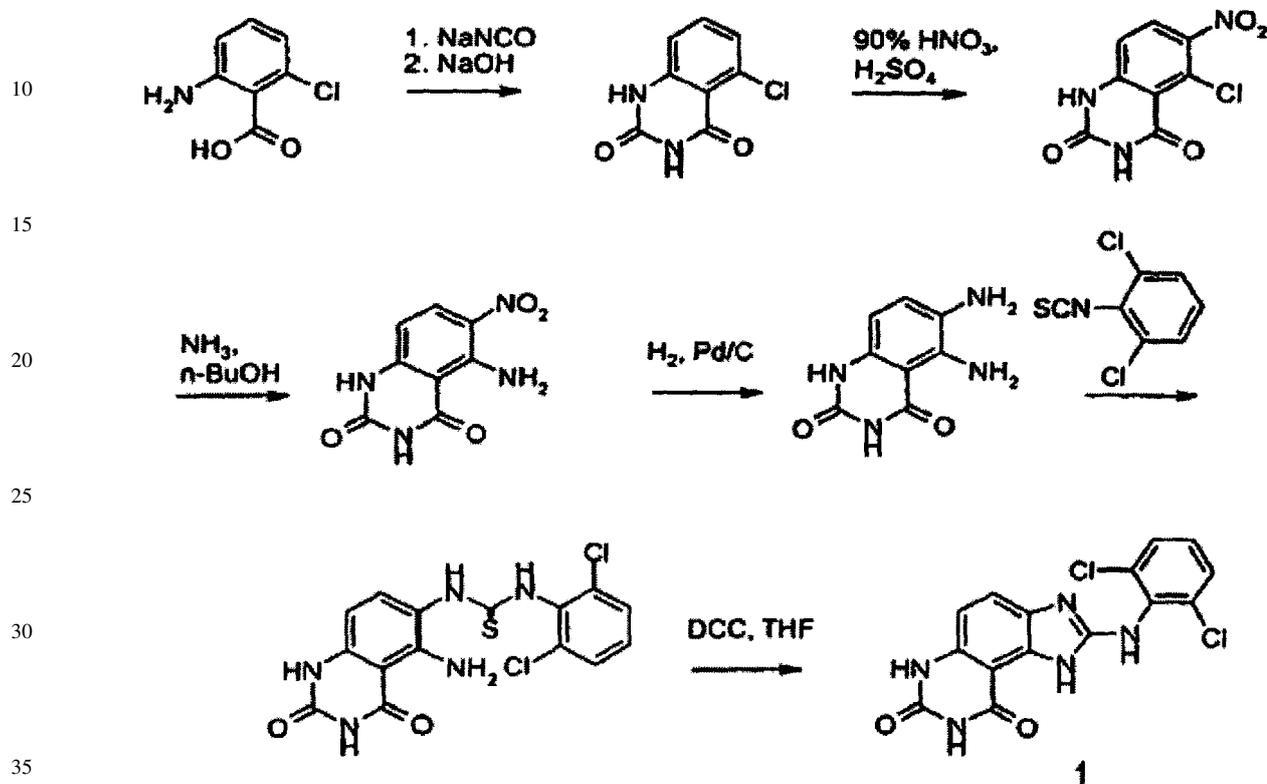
Los compuestos pueden administrarse solos o en combinación con adyuvantes para mejorar la estabilidad de los inhibidores, facilitar la administración de las composiciones farmacéuticas que los contienen en ciertas formas de ejecución, proporcionar una mejor disolución o dispersión, aumentar la actividad inhibitora, proporcionar terapia adjunta y similares, incluidos otros ingredientes activos. De modo ventajoso, tales terapias de combinación utilizan dosis más bajas de los agentes terapéuticos convencionales, evitando de este modo la posible toxicidad y los efectos secundarios adversos que surgen cuando tales agentes se emplean en monoterapias. Los compuestos recién descritos pueden combinarse físicamente con agentes terapéuticos convencionales o con otros adyuvantes dentro de una misma composición farmacéutica. De modo ventajoso, los compuestos pueden administrarse en una forma única de dosificación. En algunas formas de ejecución, las composiciones farmacéuticas que contienen tales combinaciones de compuestos contienen por lo menos un 5%, pero con preferencia por lo menos un 20% de un compuesto presente (p/p) o una combinación de los mismos. El porcentaje óptimo (p/p) de un compuesto de la invención puede variar y situarse dentro del intervalo que los expertos en la materia ya conocen. Como alternativa, los compuestos pueden administrarse por separado (ya sea en serie, ya sea en paralelo). La dosificación separada permite un régimen más flexible.

Tal como se ha mencionado antes, las formas de dosificación de los compuestos aquí descritos incluyen vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables, ya conocidos de los expertos en la materia. Estos vehículos y adyuvantes incluyen, por ejemplo, los intercambiadores iónicos, la alúmina, el estearato de aluminio, la lecitina, las proteínas de suero, las sustancias tampón, el agua, las sales o los electrolitos y las sustancias basadas en la celulosa. Las formas preferidas de dosificación incluyen las tabletas, las cápsulas, las píldoras, los líquidos, las soluciones, las suspensiones, las emulsiones, las pastillas, los jarabes, los polvos reconstituibles, los granulados, los supositivos y los parches transdérmicos. Los métodos para la fabricación de tales formas de dosificación ya son conocidos (véase, por ejemplo H.C. Ansel y N.G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5ª ed., Lea and Febiger, 1990). Los niveles de dosificación y los requisitos son bien reconocidos en la técnica y los expertos en la materia los podrán elegir aplicando técnicas y métodos disponibles, adecuados para el paciente concreto. En algunas formas de ejecución, los niveles de dosificación se sitúan entre 1 y 1000 mg/dosis para un paciente de 70 kg de peso. Aunque una dosis por día puede ser suficiente, se podrán administrar hasta 5 dosis por día. En el caso de dosis oral, pueden ser necesarios hasta 2000 mg/día. Los expertos en la materia podrán apreciar que en función de factores concretos podrá ser necesaria una dosificación menor o mayor que la indicada. Por ejemplo, la dosificación concreta y el régimen de tratamiento dependerán de factores tales como el estado general de salud de paciente, la severidad y el curso del trastorno que sufre el paciente o la predisposición que tiene de adquirirlo y también del criterio del facultativo que atiende al paciente.

## Ejemplos de síntesis

## Ejemplo 1

## 5 Obtención de la 2-(2,6-diclorofenilamino)-1H-imidazo[4,5-f]quinazolina-7,9(6H,8H)-diona



A una solución del ácido 6-cloroantranílico (1,72 g, 10 mmoles) y NaOH (0,40 g, 10 mmoles) en agua (15 ml) se le añade el cianato sódico (0,72 g, 11 mmoles) y después el ácido acético (0,66 g, 11 mmoles). Se agita la solución durante 9 h y después se acidifica con HCl conc. Se separa el precipitado por filtración y se lava con agua. Se añade el sólido húmedo a una solución de NaOH (8,0 g, 200 mmoles) en agua (60 ml) y se agita durante 20 h. Se separa el precipitado por filtración y se suspende en agua (80 ml), después se calienta a ebullición y se acidifica con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> del 50%. Se enfría la mezcla, se filtra, se lava bien el sólido con agua y se seca, obteniéndose la 5-cloroquinazolina-2,4-diona (1,42 g, 72%).

Se enfría a -10°C una solución de la anterior quinazolinadiona (0,98 g, 5,0 mmoles) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (5 ml) y se le añade con agitación HNO<sub>3</sub> del 90% (0,35 g, 5,0 mmoles). Se continúa la agitación a -10°C durante 1 y a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se vierte la mezcla sobre hielo, se filtra, se lava con agua y se seca, obteniéndose la 5-cloro-6-nitroquinazolina-2,4-diona, junto con una cierta cantidad del isómero 8-nitro (1,3 g, 94%).

Se satura el butanol (10 ml) con amoníaco y se introduce en un tubo sellado junto con el compuesto anterior (1,0 g, 4,1 mmoles). Se calienta el tubo sellado a 125°C durante 3 h, después se enfría. Se recoge el sólido, se lava con agua, después con éter y se seca, obteniéndose la 5-amino-6-nitroquinazolina-2,4-diona (0,82 g, 89%).

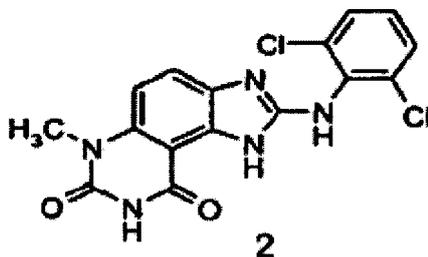
Se hidrogena una suspensión de la amina anterior (450 mg, 2,0 mmoles) en DMF (15 ml) con Pd al 10% sobre C (60 mg) con una presión de 50 psi durante 20 h. Se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente, obteniéndose la 5,6-diaminoquinazolina-2,4-diona (369 mg, 95%) en forma de sólido oscuro.

Se agita una mezcla de la diamina anterior (342 mg, 1,78 mmoles) e isocianato de 2,6-diclorofenilo (400 mg, 1,96 mmoles) en DMF durante 17 h. Se elimina el disolvente y se tritura el residuo con EtOAc, obteniéndose la tiourea. Se disuelve una porción de la tiourea (200 mg, 0,51 mmoles) en DMF (2 mL) y se le añade una solución de la dicitohexilcarbodiimida (125 mg, 0,61 mmoles) en THF (4 ml). Se calienta la mezcla a 80°C con reflujo durante 7 h y se elimina el disolvente. Se disuelve el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF/TFA (150: 50:1) y se filtra a través de un cartucho de gel de sílice. Se concentra el líquido filtrado, se tritura el residuo dos veces con THF y se separa el líquido sobrenadante por pipeteo. Se suspende el sólido en MeOH, se neutraliza con NH<sub>4</sub>OH y se recoge el producto por centrifugación, obteniéndose el compuesto epigrafiado, 1 (89 mg), de p.f. > 300°C.

## ES 2 299 501 T3

### Ejemplo 2

*Síntesis de la 2-(2,6-diclorofenilamino)-6-metil-1H-imidazo[4,5-f]quinazolina-7,9(6H,8H)-diona*



Se añade lentamente sodio (3,35 g, 146 mmoles) a MeOH agitado (45 ml). Una vez finalizado el desprendimiento de gas se añade el ácido 6-cloroantranílico (5 g, 29 mmoles), formándose una suspensión. Se introduce esta mezcla en un matraz separado, que contiene una suspensión de paraformaldehído (1,22 g, 43,5 mmoles) en MeOH (35 ml), y se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 5 h. Se añade borhidruro sódico (1,1 g, 29 mmoles) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 3 h. Se enfría la mezcla, se hidroliza con hidróxido potásico 1 M, después se acidifica hasta pH 3 con HCl 2M. Se filtra el precipitado, obteniéndose el ácido 2-cloro-metilamino-benzoico (2,2 g, 41%).

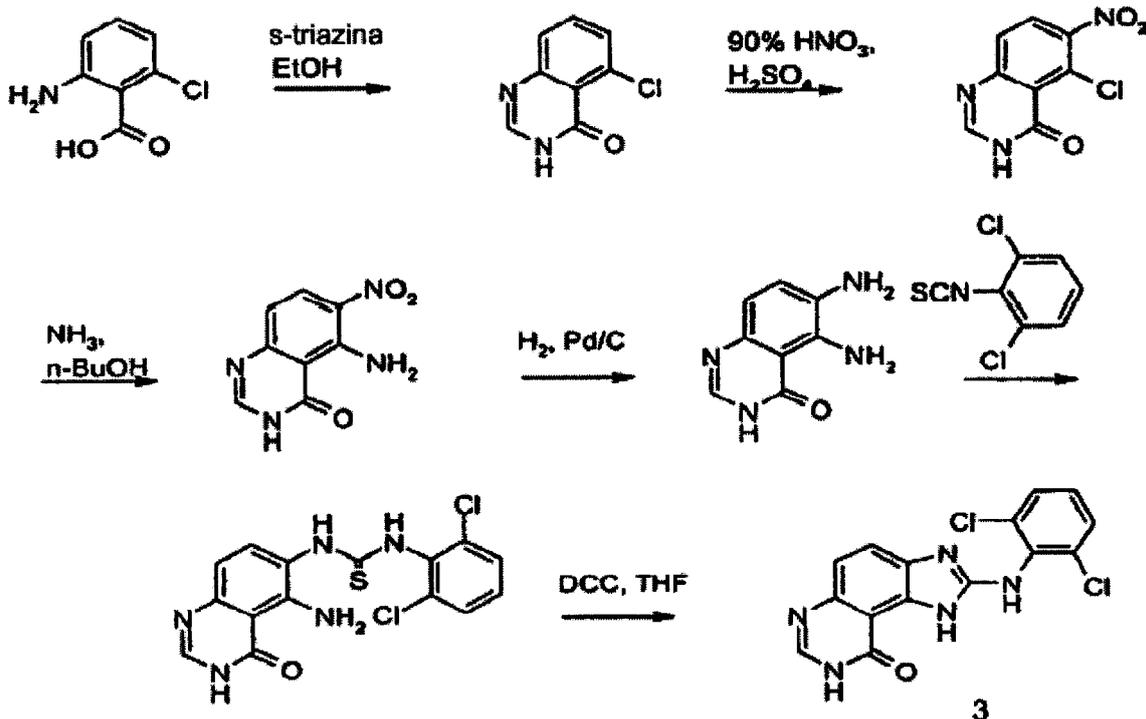
Se convierte el ácido 2-cloro-6-metilamino-benzoico en la 5-amino-1-metil-6-nitroquinazolina-2,4-diona mediante el procedimiento de tres pasos descrito en el ejemplo 1.

En agitador Parr se hidrogena una suspensión de la 5-amino-1-metil-6-nitroquinazolina-2,4-diona (400 mg, 1,64 mmoles) en MeOH (70 ml) con Pd al 10% sobre C (150 mg) con una presión de hidrógeno 50 psi, hasta que cesa el consumo de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose la 5,6-diamino-1-metilquinazolina-2,4-diona (350 mg, 99% en bruto).

Se agita en atmósfera de nitrógeno durante 72 h una solución de la amina anterior (350 mg, 1,69 mmoles) e isocianato de 2,6-diclorofenilo (381 mg, 1,88 mmoles) en DMF (15 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con acetato de etilo, obteniéndose la tiourea (430 mg, 62%). Se disuelve una porción de la tiourea (300 mg, 0,73 mmoles) en DMF (3 ml) y se le añade una solución de la diciclohexilcarbodiimida (166 mg, 0,8 mmoles) en THF (6 ml). Se agita la mezcla a 80°C durante 4 h. Se elimina el disolvente y se cristaliza el residuo dos veces en MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado, **2** (65 mg, 24%), de p.f. > 300°C.

### Ejemplo 3

*Síntesis de la 2-(2,6-diclorofenilamino)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona*



## ES 2 299 501 T3

Se calienta a reflujo con agitación durante 8 h una solución del ácido 6-cloro antranílico (2,12 g, 12,3 mmoles) y triazina (1,0 g, 12,3 mmoles) en EtOH (40 ml) que contiene piperidina (3 gotas). Al enfriar se forman cristales, que se filtran, obteniéndose la 5-cloroquinazolin-4-ona (1,55 g, 70%).

5 Se enfría a -20°C una solución de la quinazolinona anterior (1,26 g, 7,0 mmoles) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (7 ml) y se le añade con agitación HNO<sub>3</sub> del 90% (0,49 g, 7,0 mmoles). Se continúa la agitación a -20°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. Se vierte la mezcla sobre hielo, se filtra, se lava con agua y se seca, obteniéndose la 5-cloro-6-nitroquinazolin-4-ona, junto con el isómero 8-nitro en una proporción 4:1. Después de tres recristalizaciones en EtOH se obtiene el producto en forma de una proporción 6:1 de los isómeros (0,85 g).

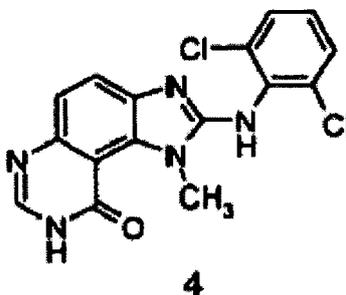
10 Se satura butanol (20 ml) con amoníaco y se introduce en un tubo sellado con el compuesto anterior (800 mg, 3,6 mmoles). Se calienta el tubo a 125°C durante 14 h, después se enfría. Se recoge el sólido, se lava con EtOH y agua y se seca, obteniéndose la 5-amino-6-nitroquinazolin-4-ona (569 mg, 78%).

15 Se hidrogena una suspensión de la amina anterior (250 mg, 1,21 mmoles) en MeOH (50 ml) con Pd al 10% sobre C (50 mg) con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 5 h. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose la 5,6-diaminoquinazolin-4-ona (210 mg, 98% en bruto).

20 Se agita en atmósfera de nitrógeno durante 18 h una solución de la diamina anterior (205 mg, 1,19 mmoles) e isocianato de 2,6-diclorofenilo (272 mg, 1,3 mmoles) en DMF (3 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con acetato de etilo, obteniéndose la tiourea (350 mg, 77%). Se disuelve la tiourea en DMF (4 ml) y se le añade una solución de la dicitclohexilcarbodiimida (228 mg, 1,1 mmoles) en THF (8 ml). Se agita la mezcla a 80°C durante 8 h y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía de columna en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 98:2 a 90:10. Se reúnen las fracciones puras, se concentran y se recristaliza el residuo en MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado, 3 (87 mg), de p.f. = 230-235°C.

### Ejemplo 4

30 *Síntesis de la 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona*



45 Se suspende la 5-cloro-6-nitroquinazolin-4-ona del ejemplo 3 (0,26 g, 1,15 mmoles) en MeOH (3 ml) a -20°C. Se pasa la metilamina gaseosa a través de la mezcla durante unos pocos minutos, formándose una solución transparente. Se agita la solución a temperatura ambiente durante 5 h y se concentra, obteniéndose la 5-metilamino-6-nitroquinazolin-4-ona en un rendimiento cuantitativo.

50 Se hidrogena la amina anterior (350 mg, 1,6 mmoles) con óxido de platino (30 mg) en MeOH (200 ml) y una presión de hidrógeno de 60 psi durante 4 h. Se filtra la mezcla a través de tierra de diatomeas y se evapora el disolvente, obteniéndose la 6-amino-5-metilaminoquinazolin-4-ona, que se suspende inmediatamente en EtOAc (20 ml) y THF (10 ml). Se le añade una solución del isocianato de 2,6-diclorofenilo (340 mg, 1,67 mmoles) en EtOAc (5 ml) y se agita la mezcla durante 16 h. Se concentra la mezcla reaccionante hasta la mitad de su volumen, se filtra y se lava el sólido con EtOAc, obteniéndose la tiourea (400 mg, 64% de los 2 pasos.)

55 Se calienta a 70°C con agitación durante 48 h una solución de la tiourea anterior (295 mg, 0,75 mmoles) y dicitclohexilcarbodiimida (160 mg, 0,78 mmoles) en THF (12 ml) y DMF (10 ml). Se vierte la mezcla sobre agua-hielo (50 ml) y se filtra. Se extrae el líquido filtrado con EtOAc y se concentra. Se reúne el residuo con el sólido filtrado, se trituran con cloroformo y se decanta el líquido sobrenadante. Se disuelve el sólido en MeOH hirviendo (100 ml), se filtra en caliente, se concentra hasta 60 ml y se le añade lentamente agua (10 ml). Se recogen los cristales, obteniéndose el compuesto epigrafiado, 4 (110 mg, 41%), de p.f. > 300°C.

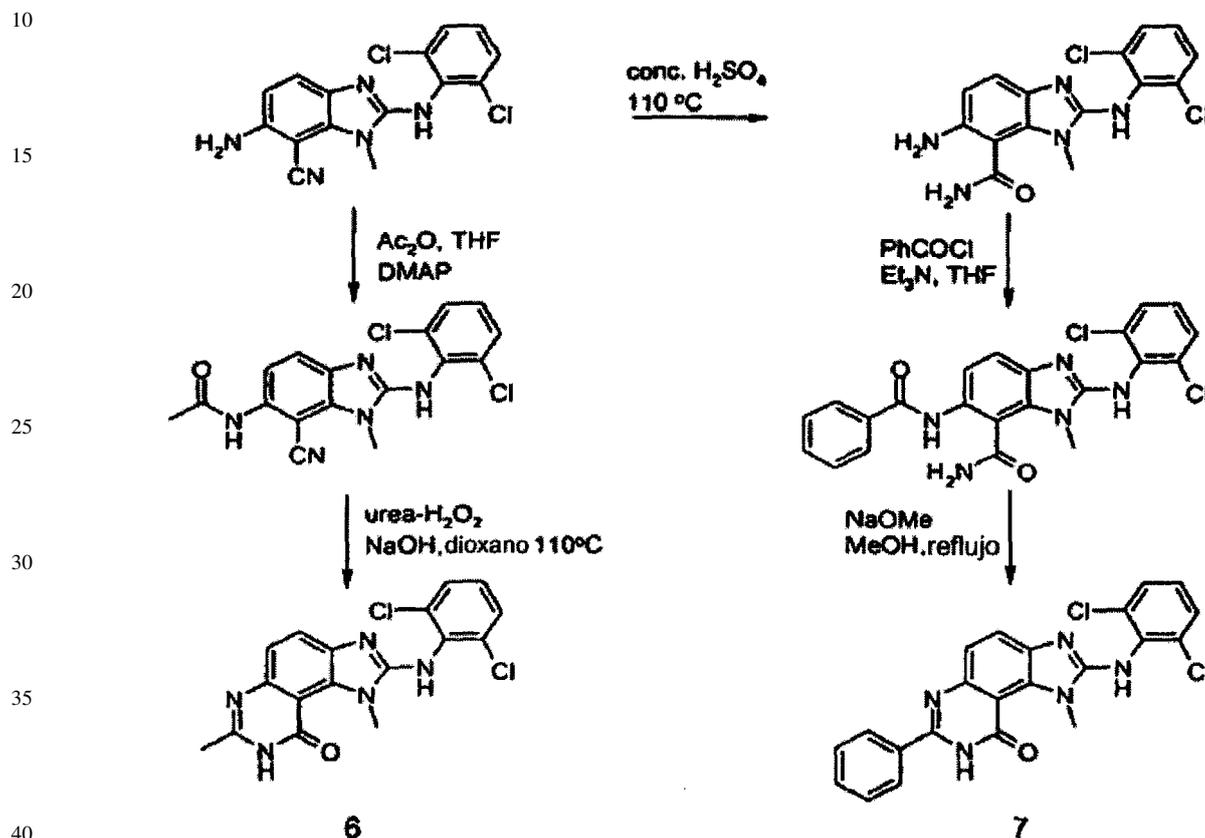
65

## Ejemplo 5

*Síntesis de la 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-etil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona*

5 Se sintetiza este compuesto por el método del ejemplo 4; de p.f. > 300°C.

## Ejemplos 6 y 7



## Ejemplo 6

*Síntesis de la 2-(2,6-diclorofenilamino)-1,7-dimetil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona*

45 Se enfría a 5°C una solución del 2,6-dicloro-3-nitrobenzonitrilo (98,7 g, 0,455 moles) en EtOAc (910 ml). Se le añade metilamina acuosa del 40% (79,5 ml, 1,14 moles) con agitación mecánica vigorosa, manteniendo la temperatura a 10-15°C. Una vez finalizada la adición, se continúa la agitación a la misma temperatura durante 3 h. Se añade más metilamina (16 ml, 0,23 moles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h más. Se le añade agua (300 ml) y después hexano (450 ml). Se agita la mezcla durante 15 min, se filtra y se lava el sólido con agua y MeOH, obteniéndose el 6-cloro-2-metilamino-3-nitrobenzonitrilo (80,3 g, 83%), de p.f. = 167-170°C.

50

55 En un reactor de acero inoxidable sellado (capacidad = 600 ml) se calienta a 90°C durante 24 h una suspensión de la amina anterior (30,0 g, 142 mmoles) en una solución 5,3 M de amoníaco en etanol (200 ml). Se enfría el reactor a temperatura ambiente, después a 0°C y se abre. Se filtra el producto, se lava con etanol (30 ml) y se seca, obteniéndose el 6-amino-2-metilamino-3-nitrobenzonitrilo (25,94 g, 95%) en forma de sólido amarillo.

60 Se hidrogena con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 4 h una solución de la diamina anterior (5,0 g, 26 mmoles) en THF (150 ml) con Pd al 10% sobre C (1,0 g). Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de tierra de diatomeas y se enjuaga con THF (50 ml). El líquido filtrado no se concentra, sino que se emplea en bruto, en forma de solución de THF.

65 A la solución de la triamina anterior se le añade el isocianato de 2,6-diclorofenilo (5,3 g, 26 mmoles) y se agita la solución a temperatura ambiente durante 0,5 h. La CCF indica que se ha completado la formación del compuesto intermedio tiourea. Entonces se añade el óxido de mercurio (II) (6,2 g, 29 mmoles) y se calienta la mezcla a reflujo durante 2h. La CCF indica que se ha convertido en el bencimidazol. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se le añade carbón activo (aprox. 1 g) y se agita a 50°C durante 2 h. Se filtra la mezcla a través de un lecho

## ES 2 299 501 T3

de tierra de diatomeas y se enjuaga con EtOAc hasta que el líquido filtrado salga incoloro. Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran, obteniéndose un sólido rosa, que se tritura con EtOAc/hexano (1:4). Se filtra el sólido de color ligeramente gris y se seca, obteniéndose el 5-amino-3-metil-2-(2,6-diclorofenilamino)-3H-bencimidazol-4-carbonitrilo (7,42 g). Se concentran las aguas madres y se trituran de nuevo, obteniéndose una segunda cosecha (0,15 g), con un rendimiento combinado del 87%, EM (EI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 331.

Al aminonitrilo anterior (60 mg, 0,18 mmoles) en THF (1 ml) se le añade anhídrido acético (74 mg, 0,72 mmoles) y DMAP (1 cristal) y se agita la solución durante 22 h. Se añade MeOH (0,5 ml) y se continúa la agitación durante 1 h. Se reparte la solución entre EtOAc y NH<sub>4</sub>OH diluido y se purifica el residuo de la fase orgánica por cromatografía flash, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF 95:5, de este modo se recuperan el aminonitrilo (18 mg) y el 5-acetamido-3-metil-2-(2,6-diclorofenilamino)-3H-bencimidazol-4-carbonitrilo (47 mg).

Se calienta a 110°C una suspensión de la acetamida anterior (30 mg, 0,08 mmoles) en dioxano (1 ml) y NaOH 0,2M (1 ml). Se añade con agitación un complejo de urea-peróxido de hidrógeno (15 mg, 0,16 mmoles). Se añaden más porciones de 30 mg de urea-peróxido de hidrógeno al cabo de 2,5 h, 3,5 h y 21 h. Después de calentar la mezcla durante 25 h, se enfría y se reparte entre THF y agua. Se purifica el residuo de la fase orgánica por cromatografía de columna flash, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2, obteniéndose el compuesto epigrafiado, 6 (7 mg, 23%), de p.f. = 305-310°C (descomp.), EM (ES) = 374, 376 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 7

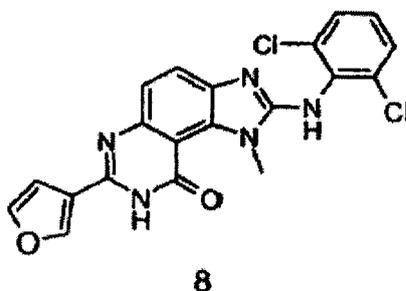
#### Síntesis de la 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-fenil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona

Se calienta a 100-110°C durante 1 h una mezcla del 5-amino-3-metil-2-(2,6-diclorofenilamino)-3H-bencimidazol-4-carbonitrilo (ejemplo 6) (1 g, 3 mmoles) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (8 ml) y por CCF se hace el seguimiento de la desaparición del material de partida. Se enfría la mezcla y se vierte sobre una mezcla de hielo triturado, carbonato sódico y éter. Se filtra el precipitado, se lava con agua, se disuelve en MeOH-cloruro de metileno, se trata con carbón (carbón decolorante), se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se lava el líquido filtrado acuoso con EtOAc (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (25 ml), y se extraen con EtOAc (20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran, obteniéndose 190 mg de un producto en bruto. Este se reúne con el producto sólido y se trituran con éter-cloruro de metileno, obteniéndose la amida del ácido 5-amino-2-(2,6-diclorofenilamino)-3-metil-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (700 mg, 66%). Se cromatografía el líquido filtrado a través de gel de sílice, obteniéndose otros 128 mg (12%) de producto.

Se añade la anterior aminoamida (50 mg, 0,15 mmoles) a una solución de cloruro de benzoílo (32 mg, 0,23 mmoles) en THF (1 ml). Se añade la trietilamina (0,03 ml, 0,23 mmoles) y se agita la mezcla durante 1 h. La CCF indica la conversión en la benzamida. Se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en MeOH (1 ml). Se añade metóxido sódico en MeOH (25%, 0,2 ml) y se calienta la solución a reflujo durante 45 min. Se reparte la mezcla enfriada entre NH<sub>4</sub>Cl 1M y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se agita el residuo de la fase orgánica y se mantiene en reflujo con MeOH (2 ml) durante 1 h, se enfría, se filtra y se lava con MeOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado, 7 (52 mg, 79%), de p.f. > 300°C. EM (ES<sup>+</sup>) = 436, 438 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 8

#### Síntesis de la 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-furan-3-il-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona

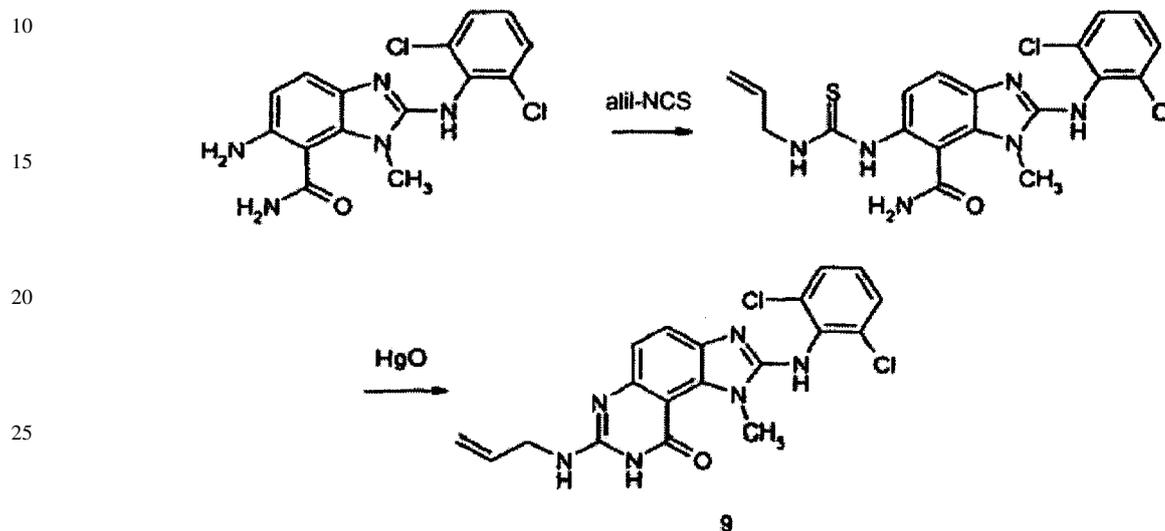


Se agitan durante 15 min el ácido furano-3-carboxílico (20 mg, 0,18 mmoles), hidroxibenzotriazol (24 mg, 0,18 mmoles) y el clorhidrato de la 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (35 mg, 0,18 mmoles) juntos en DMF (1 ml). Se añade la amida del ácido 5-amino-2-(2,6-diclorofenilamino)-metil-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (ejemplo 7) (50 mg, 0,15 mmoles) y se continúa la agitación durante 24 h. Se diluye la solución con EtOAc y se lava sucesivamente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso, agua y salmuera. Se concentra la fase orgánica y se disuelve el residuo en MeOH (2 ml). Se añade el metóxido sódico en MeOH (del 25%, 0,1 ml) y se calienta la solución a reflujo durante 45 min. Se reparte la solución enfriada entre agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se concentra la fase orgánica y se agita el producto en bruto con MeOH (1

ml) durante 1 h. Se filtra el sólido, se lava con una gotas de MeOH y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado, 8 (14 mg, 22%), de p.f. > 300°C. EM (ES) = 428, 426 (MH+).

### 5 Ejemplo de referencia 9

*Síntesis de la 7-alilamino-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona*

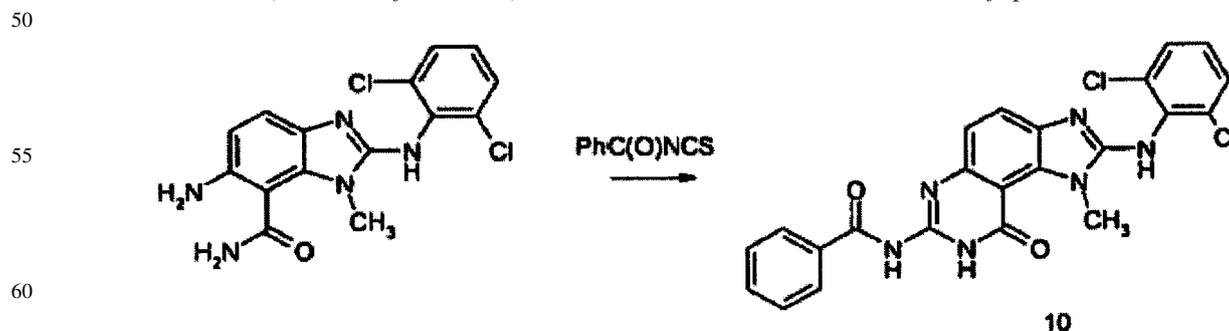


Se calienta a 45°C durante 48 h una mezcla de 100 mg (0,286 mmoles) de la amida del ácido 5-amino-2-(2,6-diclorofenilamino)-3-metil-3H-benzimidazol-4-carboxílico (ejemplo 7) y 114 mg (1,15 mmoles) de isotiocianato de alilo en DMF. Se diluye la mezcla reaccionante con 30 ml de salmuera y se extrae con cuatro porciones de 15 ml de EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con cinco porciones de 15 ml de salmuera, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran con vacío. Se adsorbe el residuo sobre gel de sílice y se cromatografía a través de gel de sílice (MeOH-cloruro de metileno, primero 2:98, después 4:96 y finalmente 5:95), obteniéndose 66 mg (51%) de la amida del ácido 2-(2,6-diclorofenilamino)-3-metil-5-(3-alil-tioureido)-3H-benzimidazol-4-carboxílico.

Se calienta a reflujo durante 18 h una mezcla de 66 mg (0,15 mmoles) de la amida anterior y 300 mg (1,38 mmoles) de óxido de mercurio (II) en THF. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se filtra a través de tierra de diatomeas. Se adsorbe el líquido filtrado sobre gel de sílice y se cromatografía a través de gel de sílice (cloruro de metileno, después MeOH-cloruro de metileno, primero 1:99, después 2:98 y finalmente 3:97), obteniéndose un sólido blanco mate, que se tritura con cloruro de metileno-MeOH, obteniéndose 17 mg (27%) del compuesto epigrafiado 9, de p.f. = 255-260°C.

### Ejemplo 10

*Síntesis de la N-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-benzamida*



A una solución de 128 mg (0,36 mmoles) de la amida del ácido 5-amino-2-(2,6-diclorofenilamino)-3-metil-3H-benzimidazol-4-carboxílico (ejemplo 7) en 10 ml de THF se le añaden 72 mg (0,45 mmoles) de isotiocianato de benzoílo. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo y, pasados 5 min, la cromatografía de capa fina indica que se ha formado un nuevo producto. Se añaden 95 mg (0,44 mmoles) de óxido de mercurio (II) y se continúa el reflujo durante 24 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se filtra a través de tierra de diatomeas, lavando la torta del filtro con

## ES 2 299 501 T3

EtOAc. Se adsorbe el residuo en bruto sobre gel de sílice y se cromatografía a través de gel de sílice (MeOH-cloruro de metileno, primero 1:99, después 2:98 y finalmente 3:97). Se tritura el material de la columna con éter-diclorometano, obteniéndose 64 mg (36%) del compuesto epigrafiado 10; de p.f. = 185-190°C.

5

### Ejemplo 11

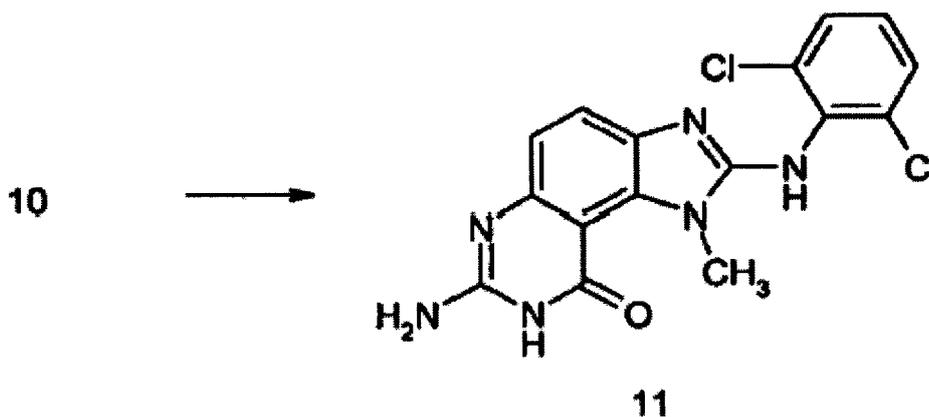
*Síntesis de la 7-amino-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1, dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona*

10

15

20

25



30

Se agita durante 18 h una mezcla de 130 mg (0,27 mmoles) del compuesto 10 y 500 mg (3,62 mmoles) de carbonato potásico en MeOH. Después se diluye la mezcla con salmuera y se extrae con EtOAc, obteniéndose 12 mg de producto. Se obtiene material adicional en forma de sólido insoluble de la extracción de las capas. Se reúnen los materiales, se disuelven en HCl acuoso 1N, se diluyen con THF, se basifican con bicarbonato sódico sólido/solución acuosa saturada y se extraen con EtOAc, obteniéndose 40 mg (40%) de producto. Por trituración con éter se obtienen 30 mg (30%) del compuesto epigrafiado 11, de p.f. > 305°C.

35

### Ejemplo de referencia 12

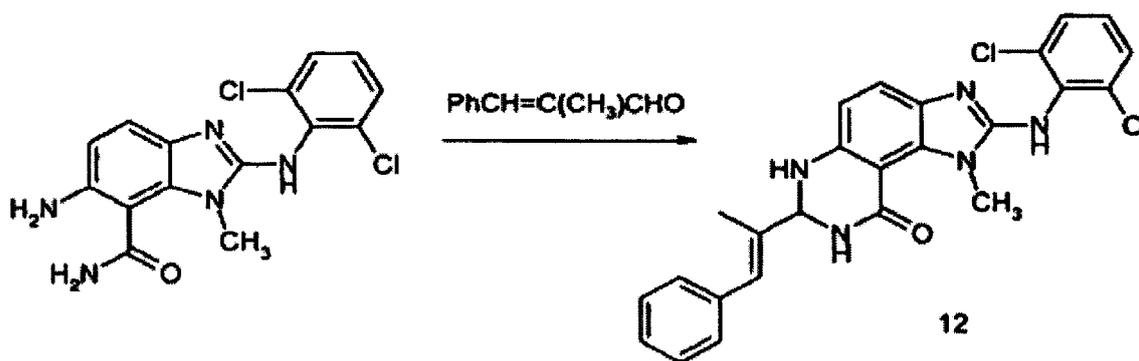
40

*Síntesis de la 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(1-metil-2-fenil-vinil)-1,6,7,8-tetrahidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona*

45

50

55



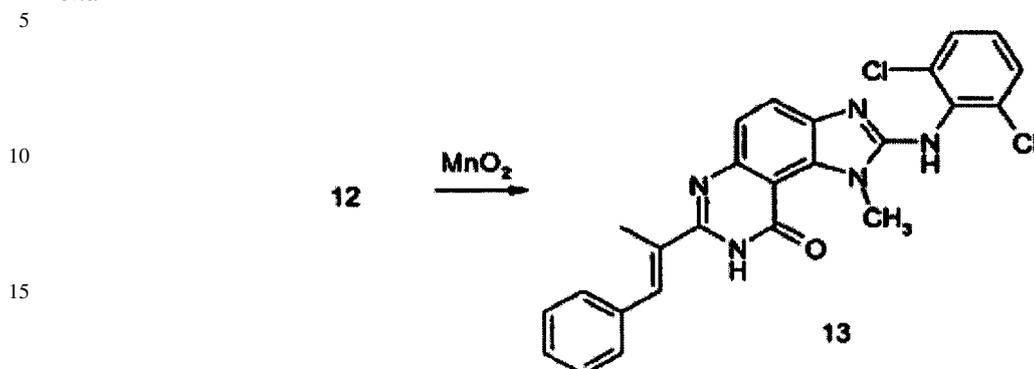
60

Se agita a t.amb. durante 18 h una mezcla de 110 mg (0,315 mmoles) de la amida del ácido 5-amino-2-(2,6-diclorofenilamino)-3-metil-3H-benzimidazol-4-carboxílico, 184 mg (1,26 mmoles) del  $\alpha$ -metil-trans-cinamaldehído y 60 mg (0,31 mmoles) del ácido p-toluenosulfónico en 10 ml de THF. Se basifica la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secan ( $MgSO_4$ ), se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo en bruto a través de gel de sílice, obteniéndose 102 mg (68%) del compuesto epigrafiado 12.

65

## Ejemplo 13

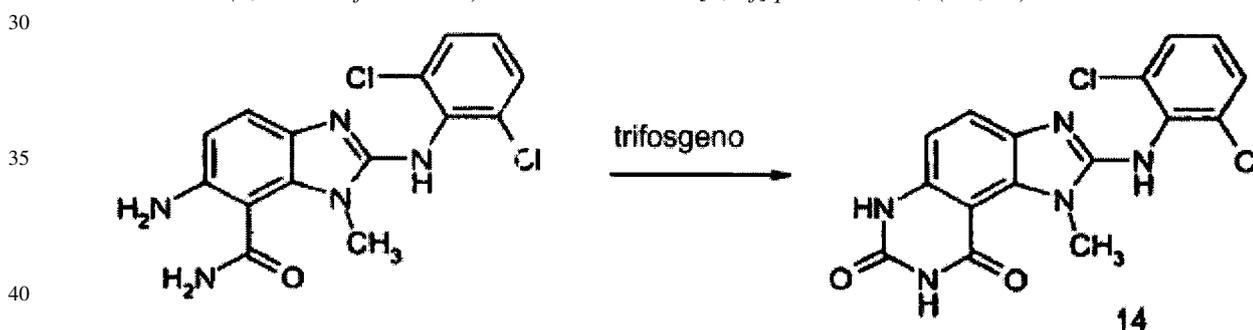
Síntesis de la 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(1-metil-2-fenil-vinil)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona



Se agita durante 45 min una solución de 102 mg (0,213 mmoles) del compuesto 12 y 300 mg (3,45 mmoles) de dióxido de manganeso en 15 ml de THF. Se filtra la mezcla reaccionante a través de tierra de diatomeas y se concentra con vacío. Se concentra el residuo en bruto sobre gel de sílice y se cromatografía a través de gel de sílice (cloruro de metileno, después MeOH-cloruro de metileno = primero 1:99 y después 2:98). Se tritura el material de la columna con MeOH-cloruro de metileno, obteniéndose 70 mg (69%) del compuesto epigrafiado 13, de p.f. > 305°C.

## Ejemplo 14

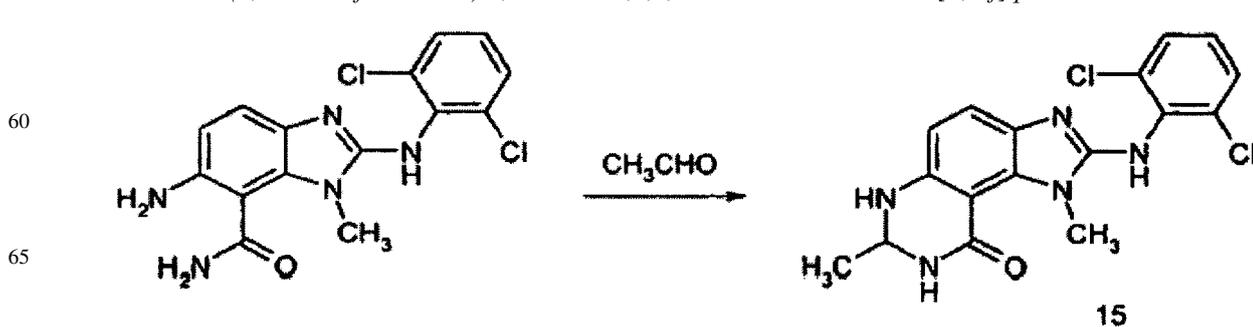
Síntesis de la 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1H-imidazo[4,5-f]quinazolina-7,9(6H,8H)-diona



A una solución de 80 mg (0,229 mmoles) de la amida del ácido 5-amino-2-(2,6-diclorofenilamino)-3-metil-3H-benzimidazol-4-carboxílico (ejemplo 7) en 8 ml de THF enfriada a 0°C se le añaden 67 mg (0,23 mmoles) de trifosgeno. Después de agitar durante 30 min se diluye la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua, y se evapora el THF con vacío. Se filtra la suspensión resultante y se seca el sólido conectando el vacío a través de la torta de filtro. Se adsorbe el producto en bruto sobre gel de sílice y se cromatografía a través de gel de sílice (MeOH-cloruro de metileno = primero 1:99, después 2:98, después 3:97 y finalmente 4:96), obteniéndose un sólido que se tritura con cloruro de metileno, obteniéndose 20 mg (23%) del compuesto epigrafiado 14, de p.f. > 300°C.

## Ejemplo 15

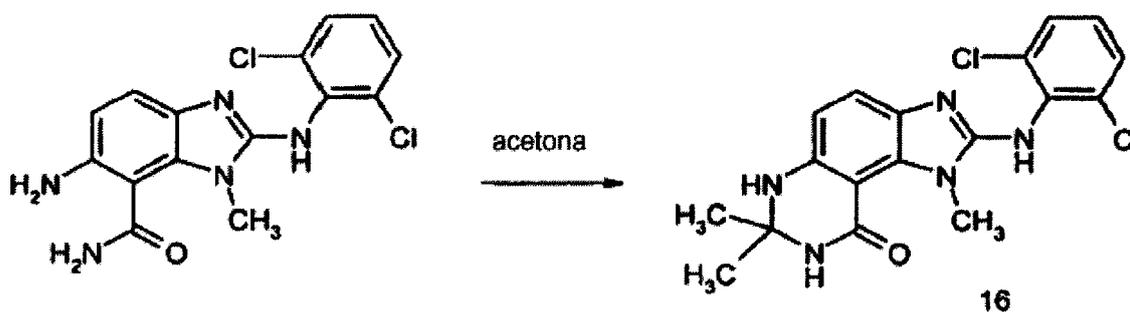
Síntesis de la 2-(2,6-diclorofenilamino)-1,7-dimetil-1,6,7,8-tetrahidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona



En atmósfera de argón se agita una mezcla de 30 mg (0,086 mmoles) de la amida del ácido de 5-amino-2-(2,6-diclorofenilamino)-3-metil-3H-bencimidazol-4-carboxílico (ejemplo 7) y 1 ml (18 mmoles) de acetaldehído enfriando con un baño de agua-hielo durante 0,5 h, después se calienta a temperatura ambiente. Se añade el ácido p-toluenosulfónico (cantidad catalítica), se agita durante 1 h y se añaden 2 ml de MeOH. Pasadas 2 h se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y EtOAc. Se extrae la fase acuosa con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se extraen con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se tratan con carbón activo, se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice y después se eluye sobre una placa de CCF, obteniéndose 11 mg (34%) del compuesto epigrafiado 15, de p.f. = 200-203°C.

## Ejemplo 16

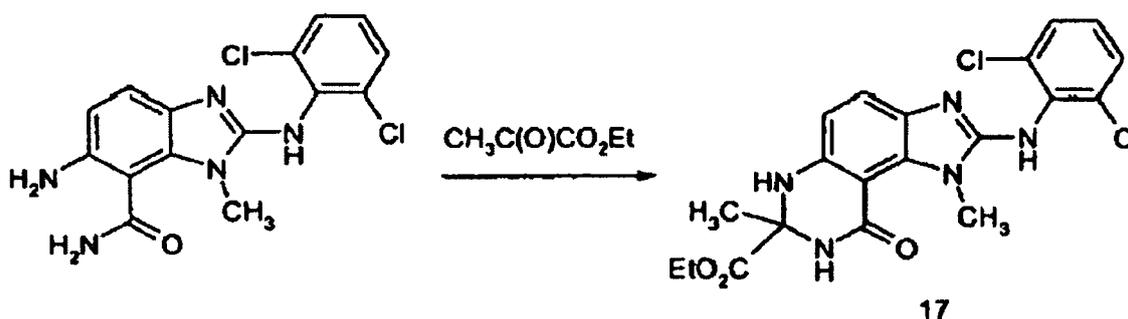
*Síntesis de la 2-(2,6-diclorofenilamino)-1,7,7-trimetil-1,6,7,8-tetrahidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona*



Se agitan a temperatura ambiente durante 1 h 38 mg (0,11 mmoles) de la amida del ácido 5-amino-2-(2,6-diclorofenilamino)-3-metil-3H-bencimidazol-4-carboxílico (ejemplo 7), 3 mg (0,02 mmoles) del ácido p-toluenosulfónico y 2 ml (27 mmoles) de acetona y después se calienta a reflujo durante 1,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se vierte sobre una mezcla de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y EtOAc. Se extrae la fase acuosa con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se extraen con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se tratan con carbón activo, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 26 mg de un sólido anaranjado. Se cromatografía el producto en bruto a través de gel de sílice, obteniéndose 20 mg (47%) del compuesto epigrafiado 17, de p.f. = 238-239°C.

## Ejemplo 17

*Síntesis del 2-(2,6-diclorofenilamino)-1,7-dimetil-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-f]quinazolina-7-carboxilato de etilo*



En un tubo sellado se calienta a 85°C durante 2 h una mezcla de 100 mg (0,29 mmoles) de la amida del ácido 5-amino-2-(2,6-diclorofenilamino)-3-metil-3H-bencimidazol-4-carboxílico (ejemplo 7), 332 mg (2,9 mmoles) de piruvato de etilo y una cantidad catalíticamente suficiente del ácido p-toluenosulfónico en 2 ml de diclorometano, después se añaden 0,5 ml de EtOH y se continúa el calentamiento durante 15 min. Se enfría la mezcla reaccionante y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se suspende el residuo en hidróxido sódico acuoso diluido, se filtra, se lava con agua y se seca conectando el vacío a través de la torta del filtro. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF y se recrystaliza en EtOAc, obteniéndose 17,6 mg (13,5%) del compuesto epigrafiado 17, de p.f. = 245-247°C.

Ejemplos adicionales

Los compuestos adicionales siguientes (ejemplos nº de 18 a 104) de la tabla siguiente se obtienen por métodos similares a los descritos anteriormente. Los ejemplos de referencia se marcan con un asterisco (“\*”).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

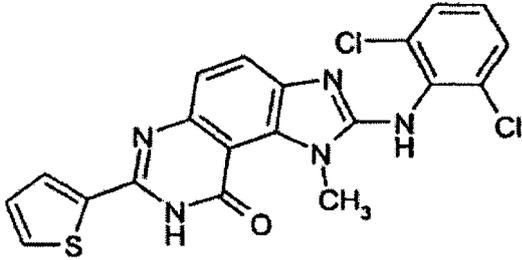
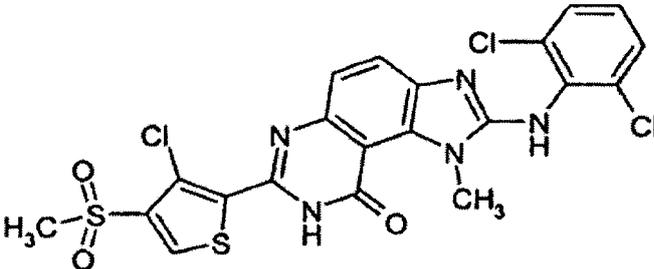
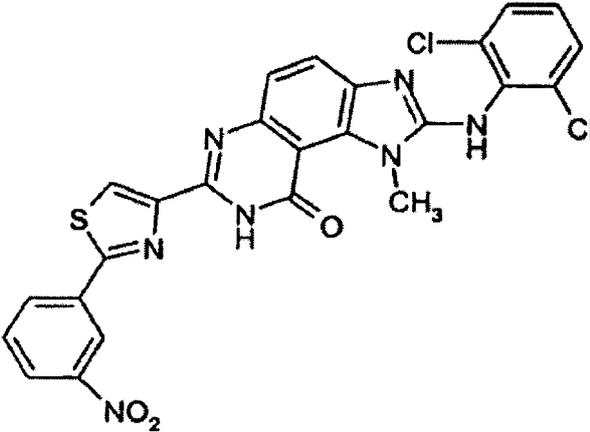
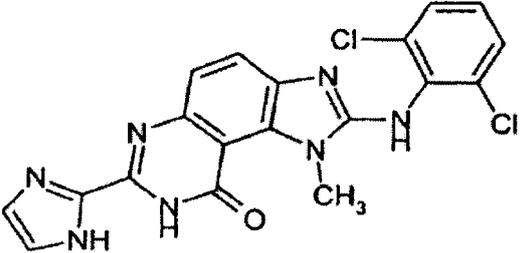
60

65

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
18		>300
19		200 (descomp.)
20*		251 (descomp.)
21		278-284 (descomp.)

ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
22		>300
23		280
24		>300
25		>300

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

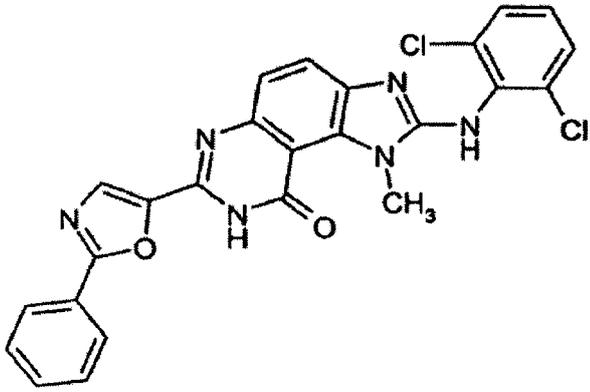
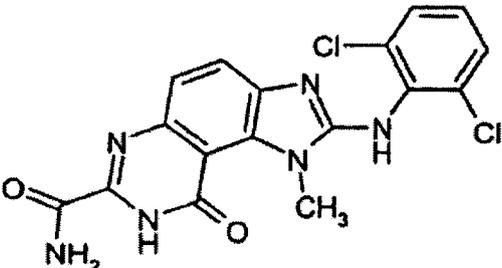
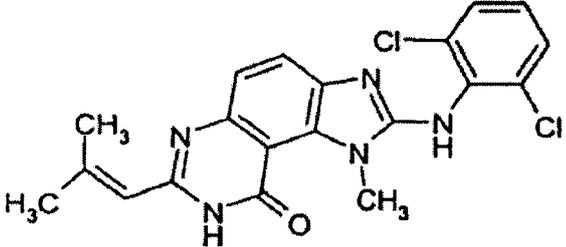
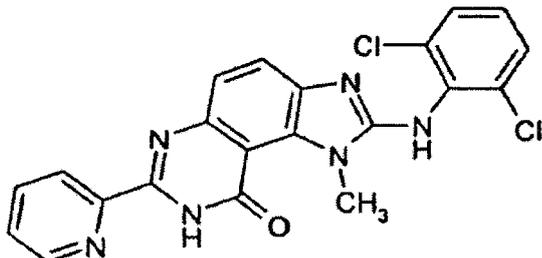
55

60

65

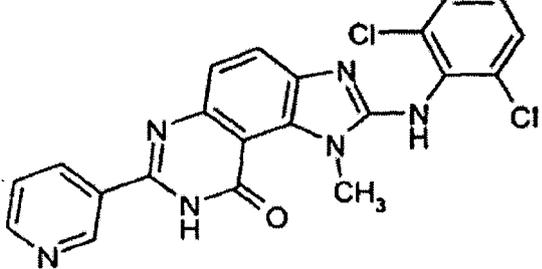
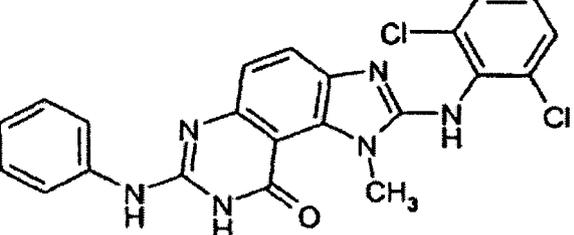
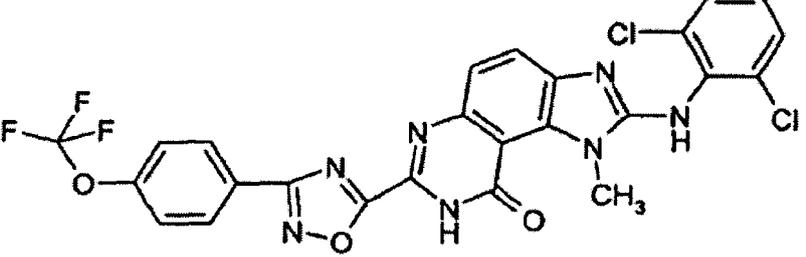
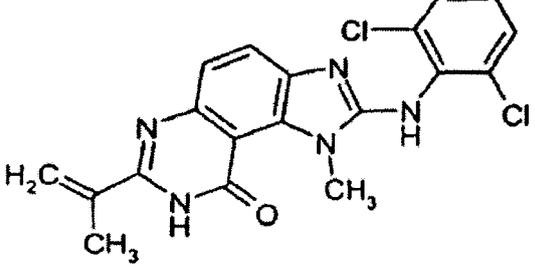
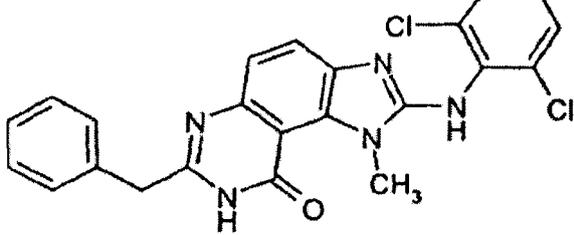
ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
26		>290
27		>300
28		>300
29		>300

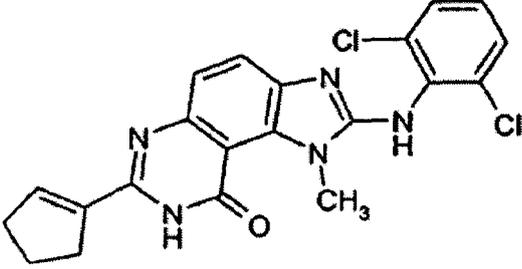
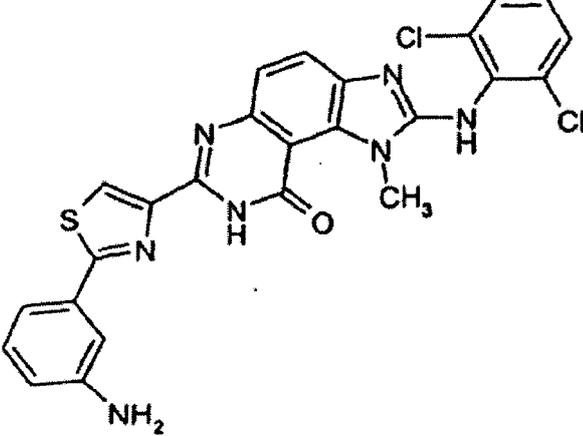
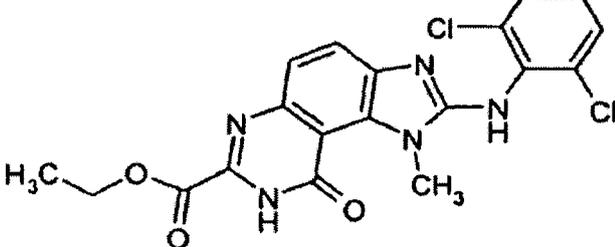
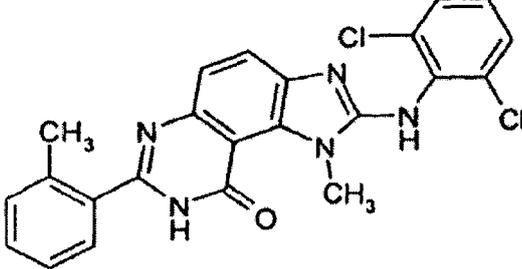
ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
30		>300
31		185-192
32*		>300
33		>300
34		>250 (descomp.)

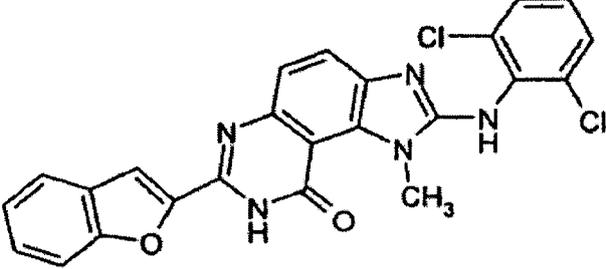
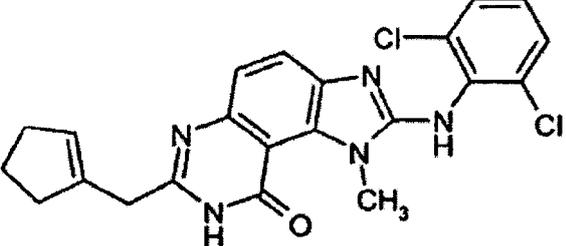
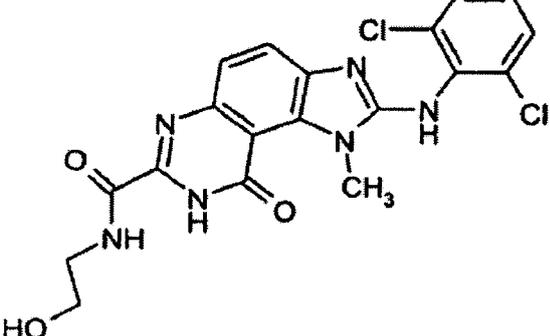
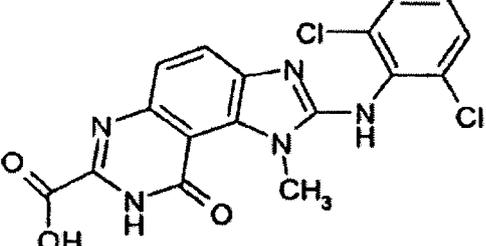
ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
35		295 (descomp.)
36		240 (descomp.)
37		275-277
38		>300

ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej nº	Estructura	p.f. (°C)
39		>300
40		258 (descomp.)
41		265-268
42		>300

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

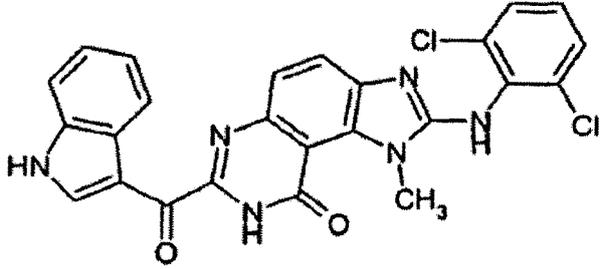
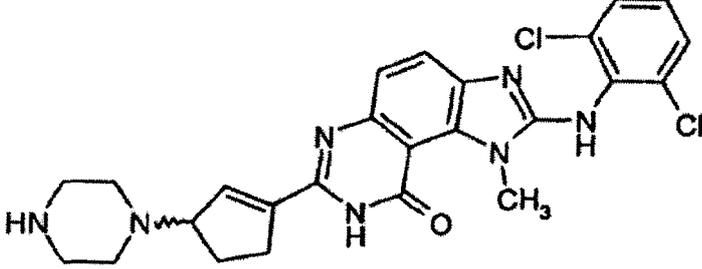
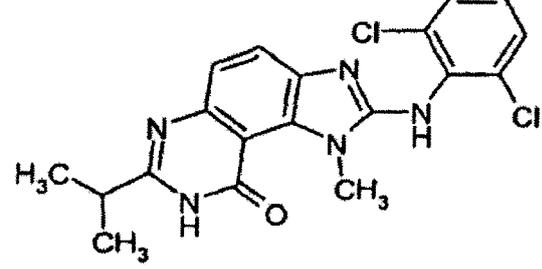
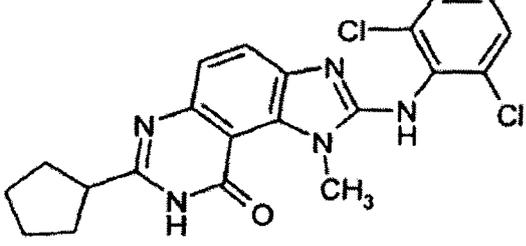
ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
43		>300
44*		
45		278 (descomp.)
46		>300

ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
47		>300
48		173-174
49		279 (descomp.)
50		283-284

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

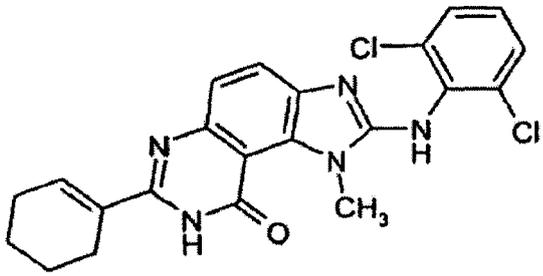
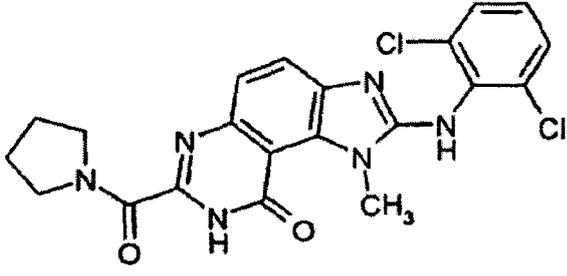
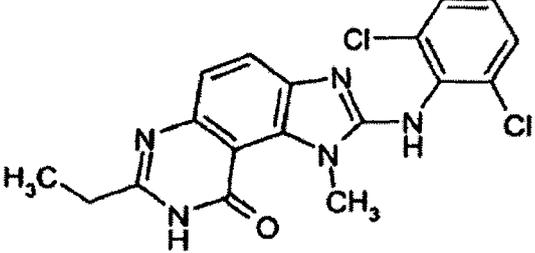
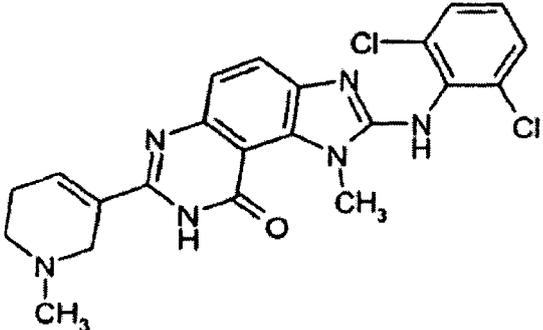
55

60

65

ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
51		
52*		295 (descomp.)
53		>300
54		255

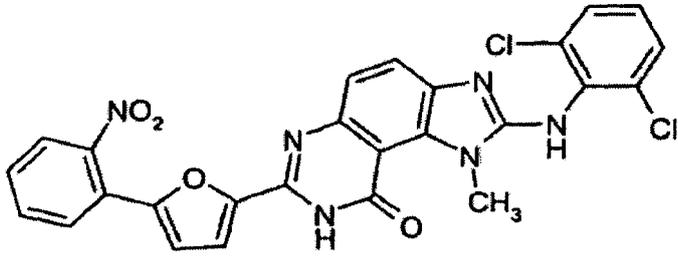
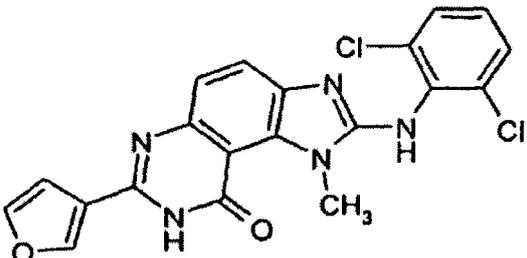
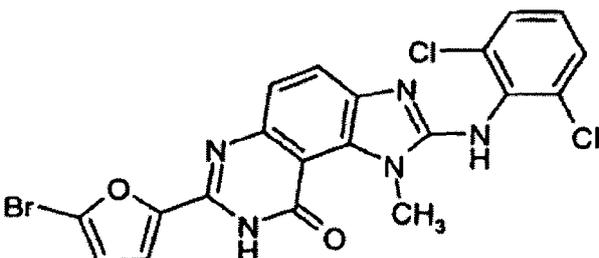
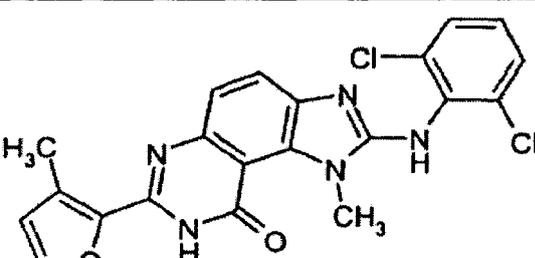
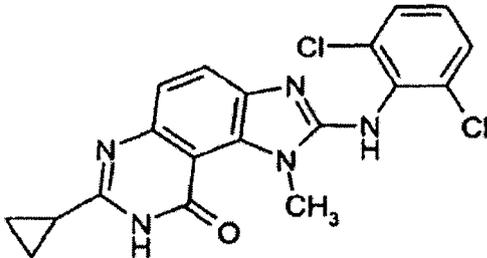
55

60

65

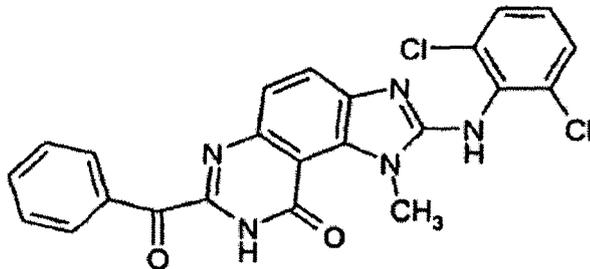
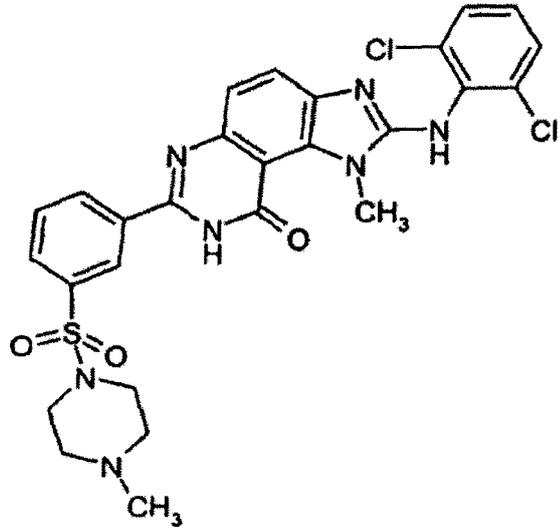
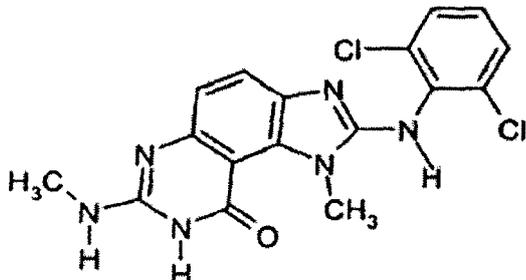
ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
55		289-292
56		>300
57		280-283
58		304-310 (descomp.)
59		>300

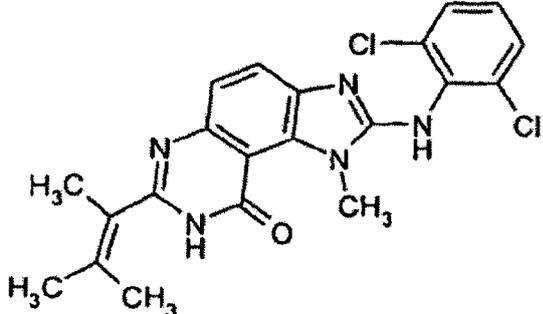
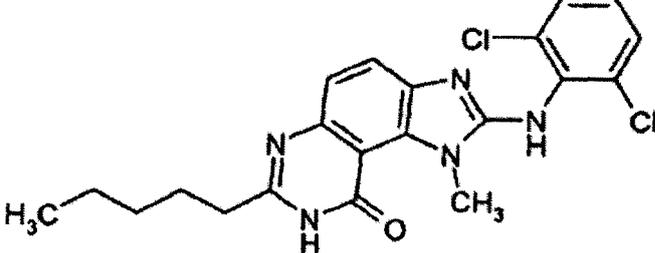
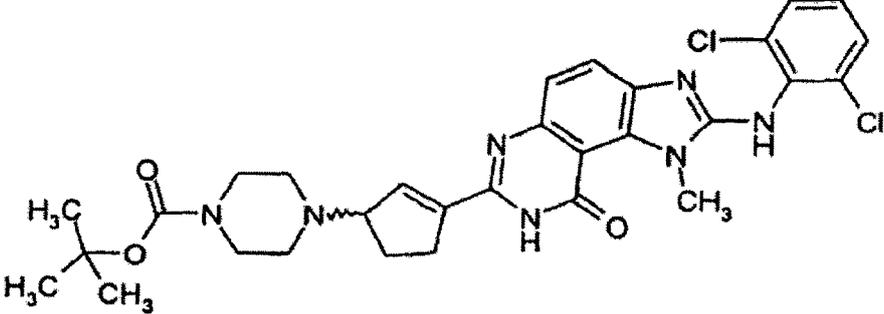
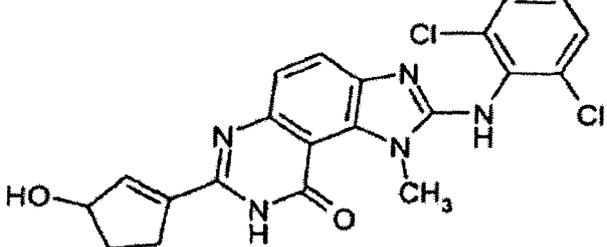
ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
60		280 (descomp.)
61		215 (descomp.)
62		198-204

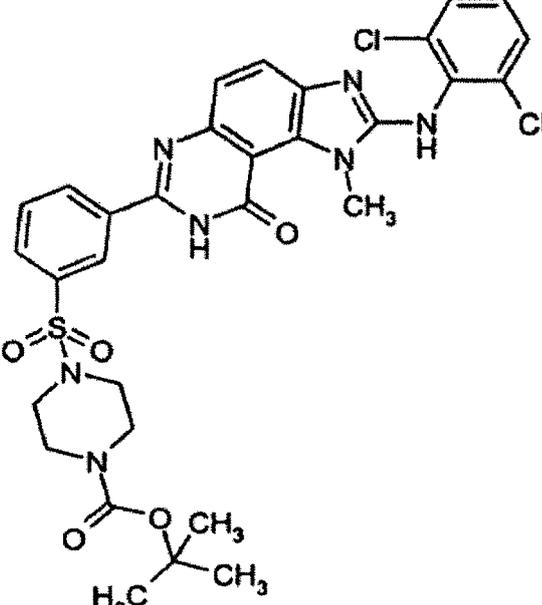
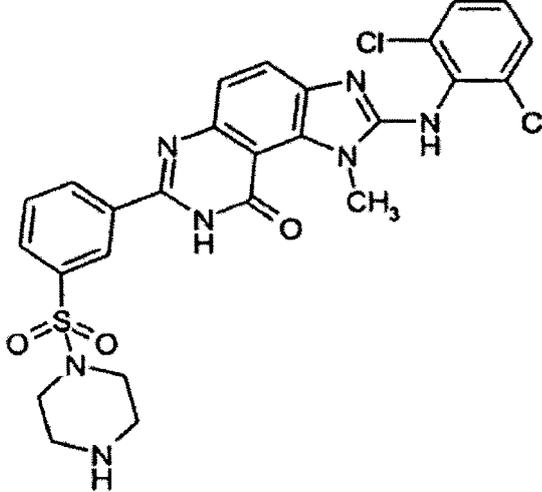
ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
63*		>300
64*		257-260
65		168-170
66		285

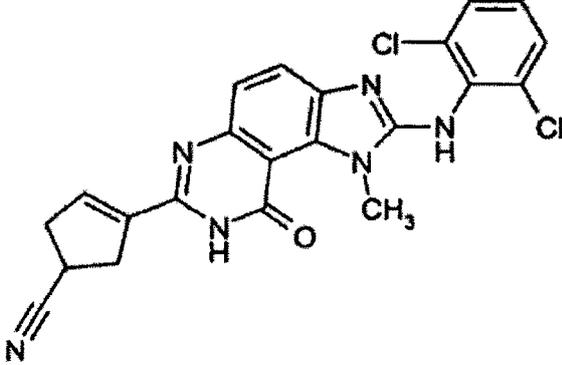
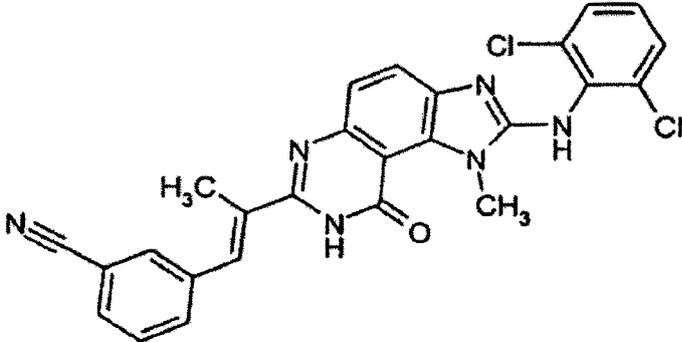
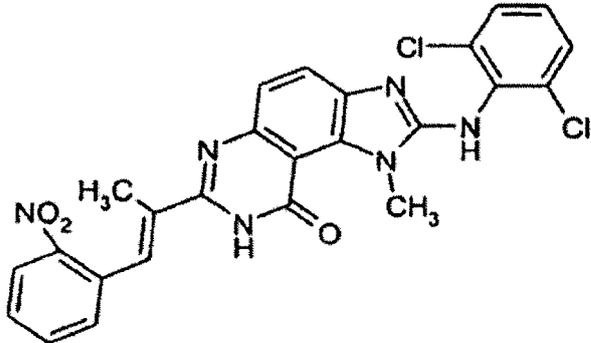
## ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
67	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(S(=O)(=O)c2ccc(cc2)c3nc4c(nc3c4)N(C)Nc5cc(Cl)c(Cl)cc5)CC1</chem>	189
68	 <chem>NC1CCN(S(=O)(=O)c2ccc(cc2)c3nc4c(nc3c4)N(C)Nc5cc(Cl)c(Cl)cc5)CC1</chem>	210

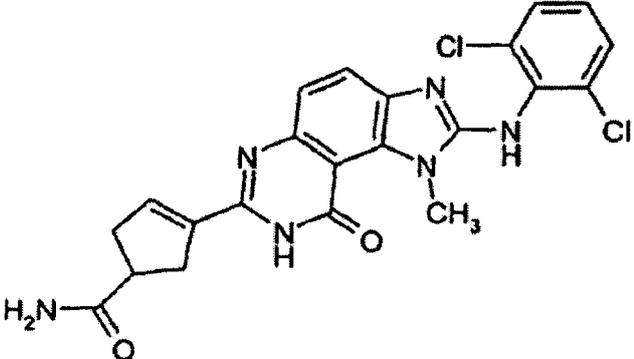
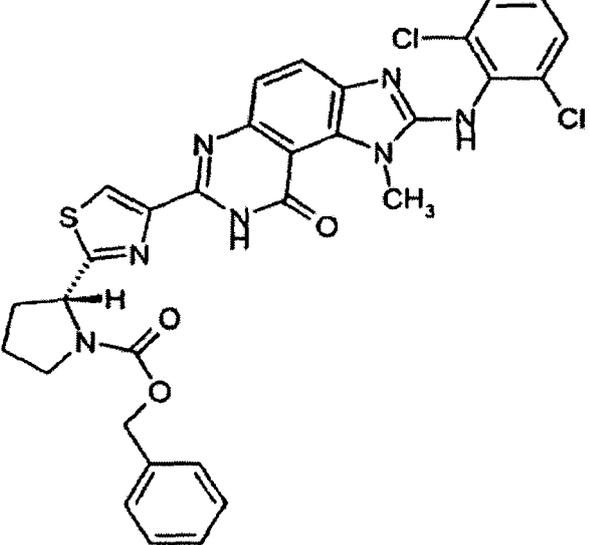
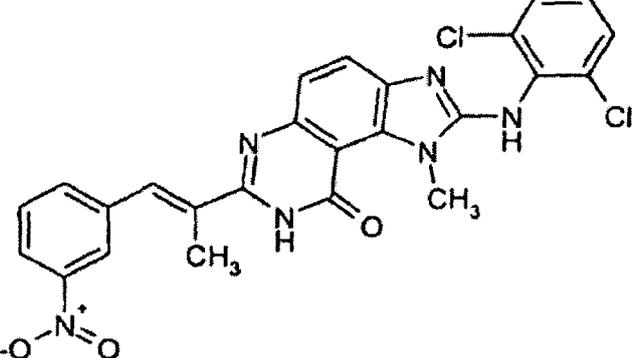
ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. n°	Estructura	p.f. (°C)
69		>295 (descomp.)
70		288-290
71		290-292

ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. n°	Estructura	p.f. (°C)
72		>215 (descomp.)
73		209
74		254-256

ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
75		163-169
76		155-160
77		295-300 (descomp.)
78		161-166

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

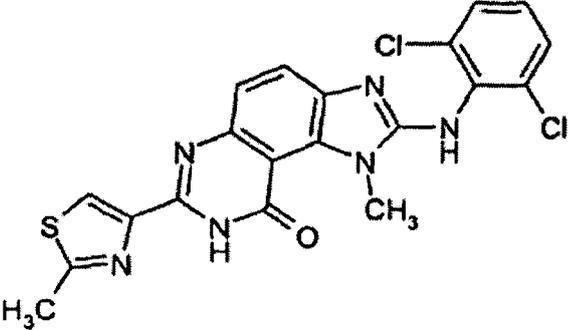
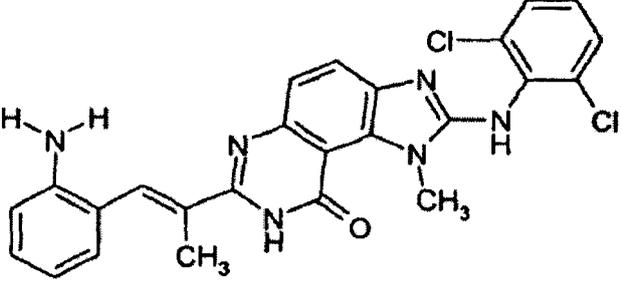
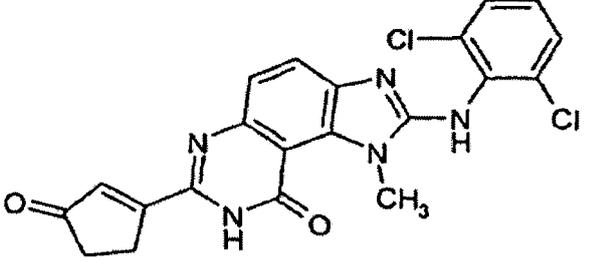
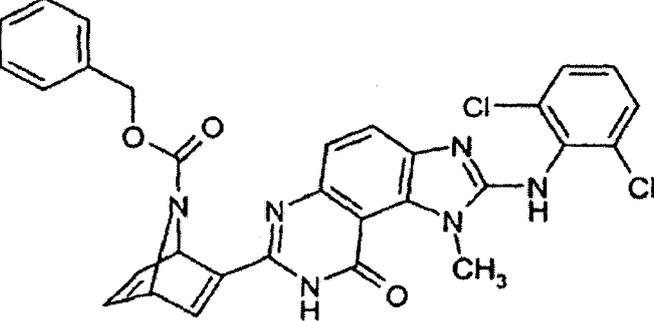
55

60

65

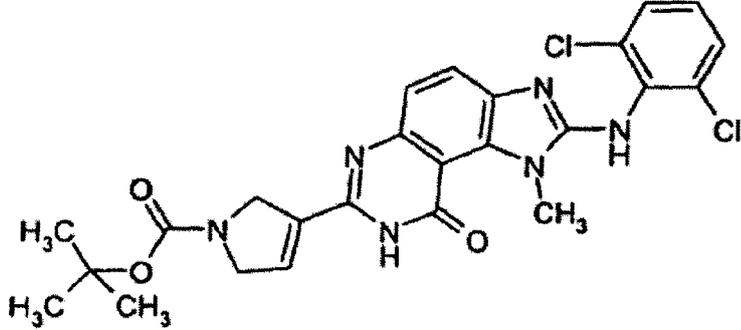
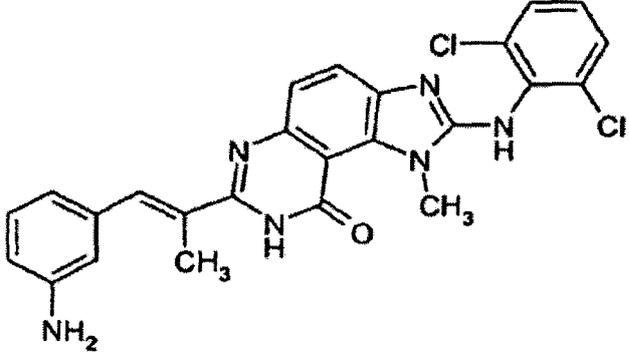
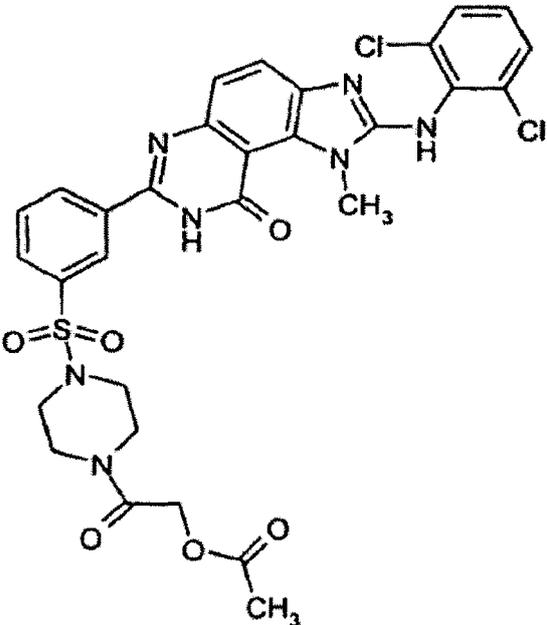
ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
79		295 (descomp.)
80		310-313
81*		>300
82		>275 (descomp.)

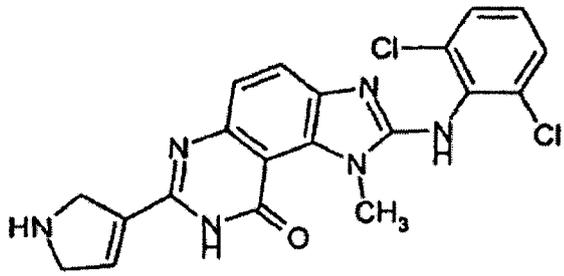
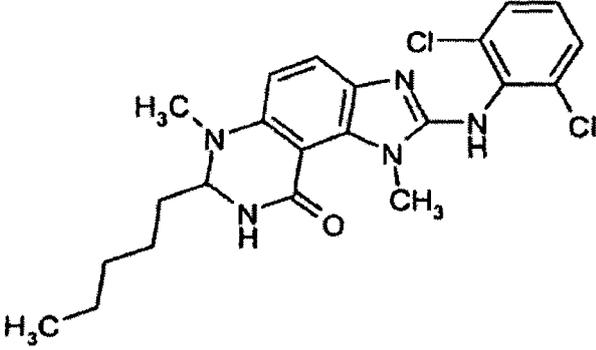
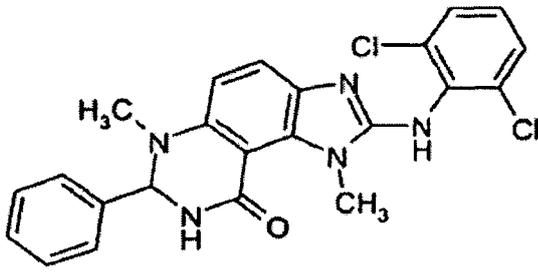
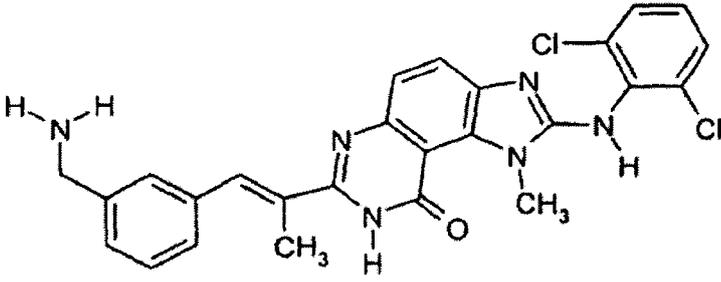
ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
83		206-208
84		>300 (descomp.)
85		246 (descomp.)

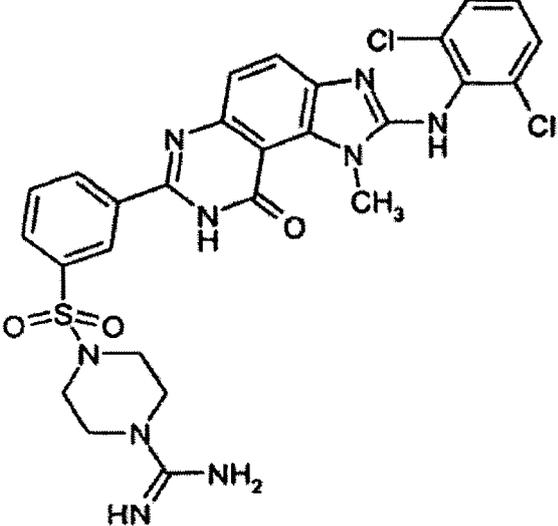
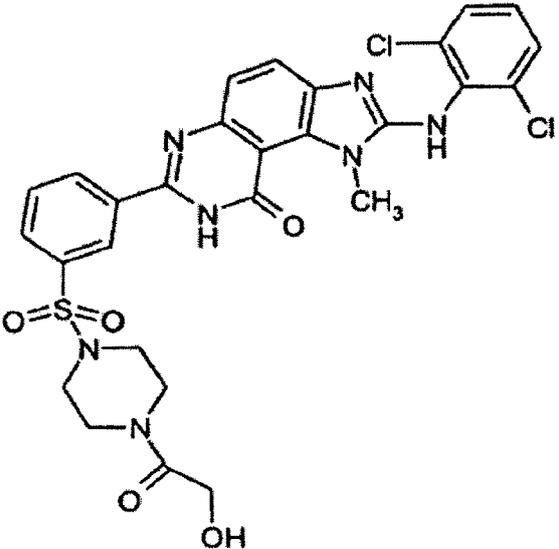
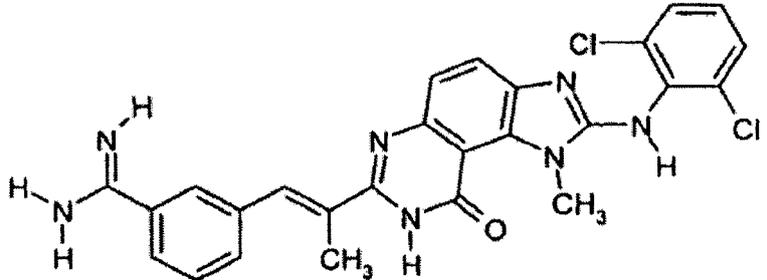
ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
86		240-241 (descomp.)
87*		126-128
88		228-230
89		197-205

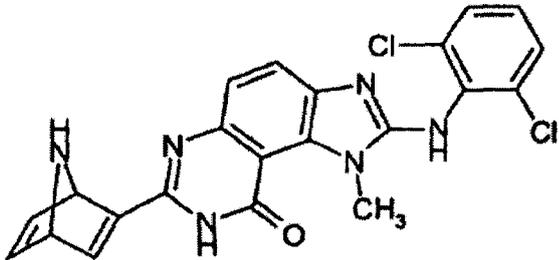
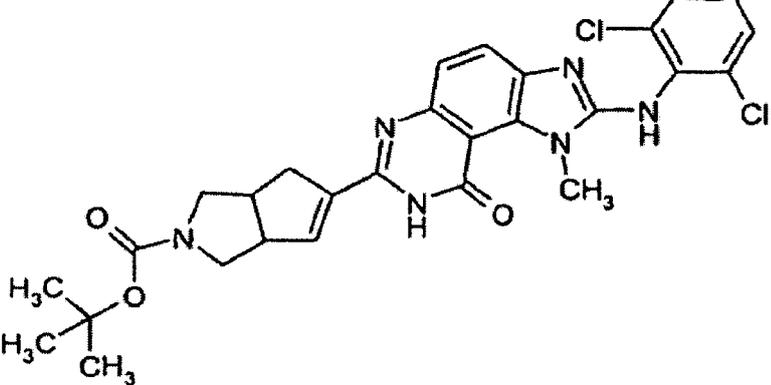
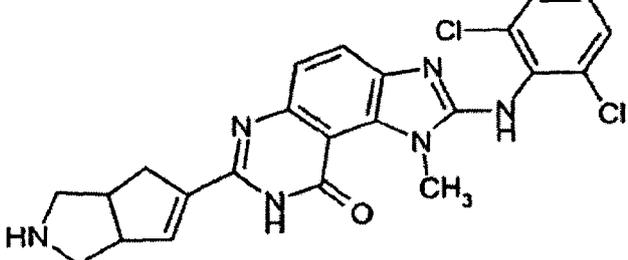
ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
90		215
91		>300
92		>300

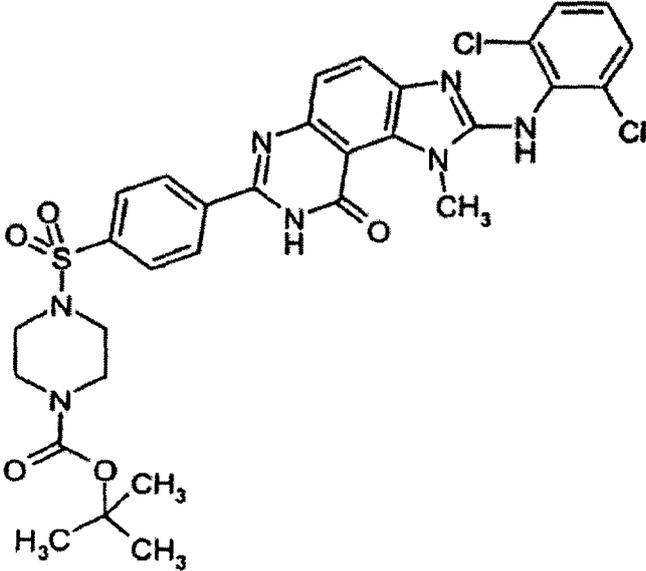
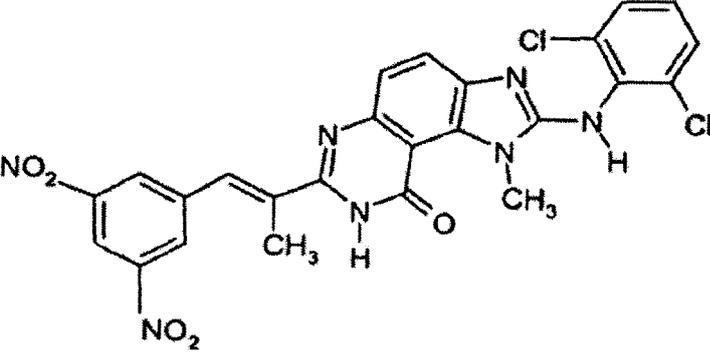
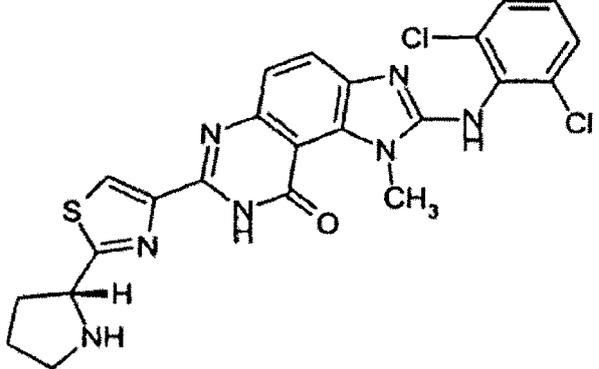
ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
93		>300
94		210-215
95		265 (descomp.)

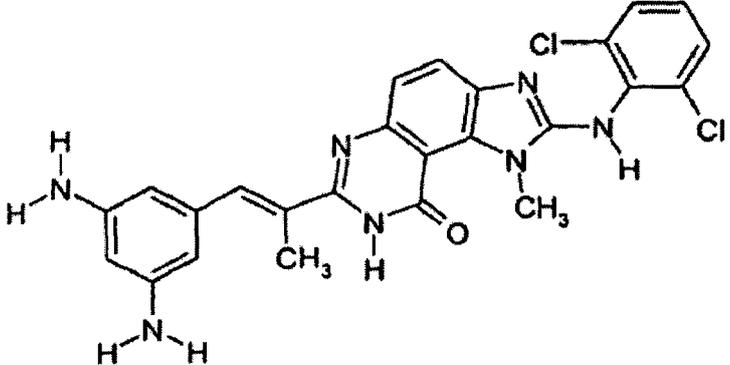
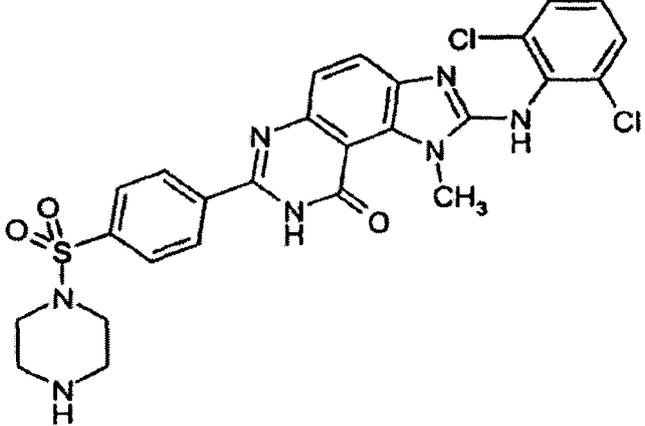
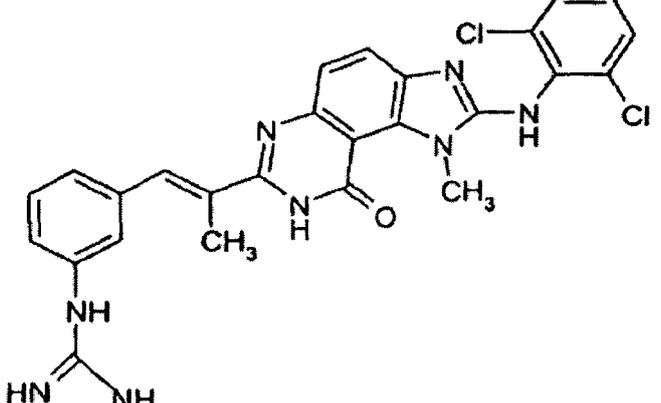
ES 2 299 501 T3

(Continuación)

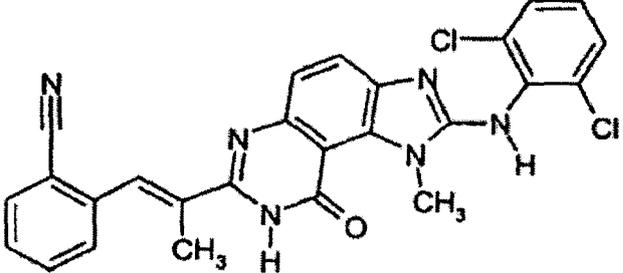
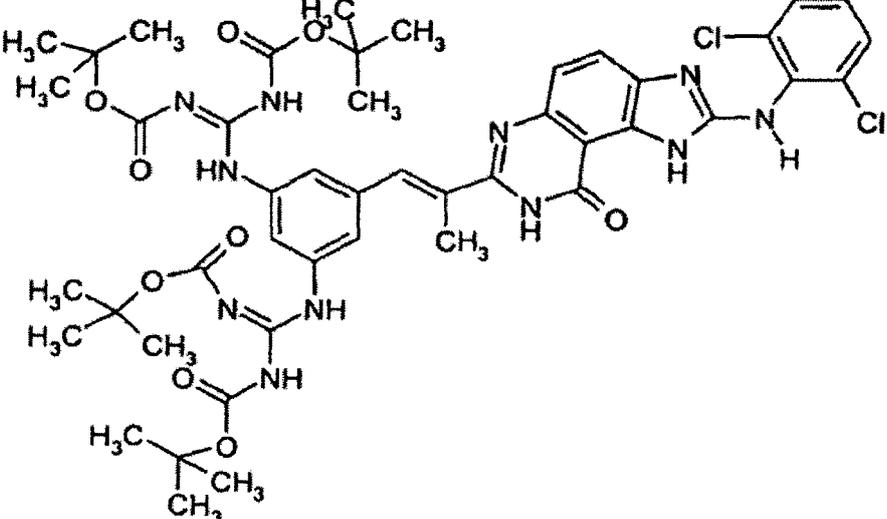
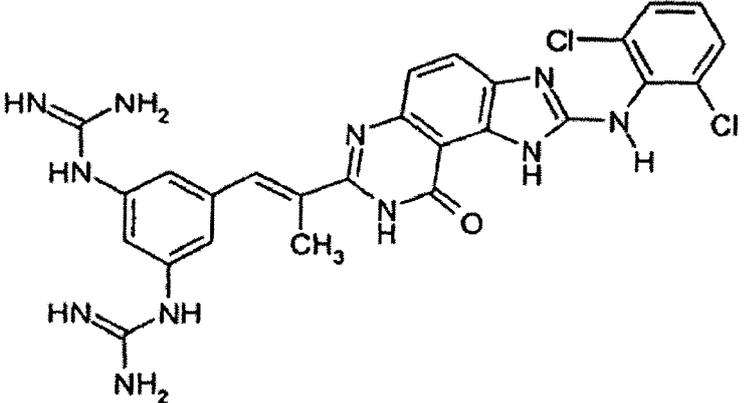
Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
96		190
97		315-317 (descomp.)
98		290 (descomp.)

ES 2 299 501 T3

(Continuación)

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
99		195-200 (descomp.)
100		246
101		170 (descomp.)

(Continuación)

Ej. nº	Estructura	p.f. (°C)
102		284-288
103		>300
104		

### Evaluación de las propiedades biológicas

#### 60 Ensayo de inhibición de la tirosina-quinasa

La inhibición de las tirosina-quinasa causada por los compuestos de la invención se mide en el siguiente ensayo.

65 Tampón de reacción de quinasa: 50 mM Hepes, de pH 7,5, 50 mM KCl, 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM MnCl<sub>2</sub>, 100 Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 0,01% CHAPS, 1 mM DTT y 50 mg/ml de BSA; solución de adenosina-5'-trifosfato (ATP) a 100 mM, de pH 7,5,  $\gamma$ -33P-ATP, 2000 Ci/mmol a 10  $\mu$ Ci/ $\mu$ l, poli(ácido L-glutámico y L-tirosina, 4:1) o (E4Y)<sub>n</sub> a 10 mg/ml en agua.

## ES 2 299 501 T3

Ensayo: se diluyen los compuestos a ensayar, obtenidos por métodos de rutina, a 5 mg/ml en DMSO al 100% DMSO, se diluyen de modo apropiado en el tampón de ensayo de quinasas completo con un 10% de DMSO, se distribuyen 10  $\mu$ l de la solución del compuesto 6X a cada hoyo de ensayo, la concentración final de compuesto para las determinaciones de la IC<sub>50</sub> se sitúa entre 200 y 1  $\mu$ g/ml. Se prepara el marcador [ $\gamma$ 33P]-ATP en forma de solución de trabajo de 10 Ci/mmol en tampón completo de ensayo de quinasas. Se inicia la proteína-quinasa añadiendo de 10 a 50  $\eta$ g de la solución patrón de enzima diluida.

Se incuban las placas a 30°C durante 30 min. Durante el período de incubación se humedecen las placas MultiScreen harvest con 10% de TCA/5% de Ppi. Se añaden 150  $\mu$ l de TCA/PPi a todos los hoyos de la placa MultiScreen después de la humectación previa. Se interrumpe la reacción de la quinasa mediante la transferencia réplica de los hoyos de reacción de polipropileno a las placas MultiScreen. Se incuban las placas a temperatura ambiente durante 5 min, después se recolectan con vacío y se lavan con 200  $\mu$ l de TCA/PPi 3-4 veces por hoyo, después se añaden 100  $\mu$ l de cóctel a cada hoyo.

Los datos experimentales constan de ocho (8) dosis de compuesto por duplicado con diez (10) hoyos de reacción de control de enzima (llamados totales) y seis (6) hoyos de fondo. Los resultados se representan en forma de porcentaje de inhibición (media con desviación estándar) en todo el intervalo de dosificación del compuesto. Las estimaciones de potencia IC<sub>50</sub> se determinan utilizando un máximo de inhibición flotante (Imáx).

Todos los compuestos de los ejemplos de síntesis y de las tablas anteriores se evalúan en el ensayo de la tirosina-quinasa empleando la p56lck y se encuentra que tienen valores de la IC<sub>50</sub> inferiores a 10  $\mu$ M.

Se evalúan los compuestos de los ejemplos anteriores en el ensayo de la tirosina-quinasa empleando la p60src y se encuentra que tienen valores de IC<sub>50</sub> inferiores a 10  $\mu$ M.

Se evalúan los compuestos de los ejemplos anteriores en el ensayo de la tirosina-quinasa empleando la quinasa del PDGFR y se encuentra que tienen valores de IC<sub>50</sub> inferiores a 10  $\mu$ M.

### *Inhibición de la producción de IL-2*

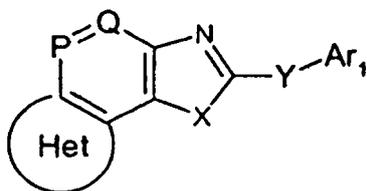
La inactivación de las células T como resultado de la inhibición de la tirosina-quinasa 056lck puede medirse a través de la inhibición de la producción de la IL-2 en células Jurkat. Se recubren placas de fondo plano de 96 hoyos con anti-CD3, clon UCHT1 (Immunotech, n° de cat. 1304) a 4  $\mu$ g/ml en solución salina tamponada con fosfato (PBS), 100  $\mu$ l/hoyo. Se prepara la solución tomando 200  $\mu$ l de 200  $\mu$ g/ml de patrón anti-CD3/10 ml de PBS. Después se incuba la placa a 37°C durante 2 h. Se centrifugan las células Jurkat y se cuentan. Se suspenden de nuevo las células en una concentración de 2,5x10 células/ml en RPMI, 10% de FBS (medio completo). Se diluyen los compuestos a ensayar a partir del patrón 5 mg/ml de DMSO directamente en el medio completo.

En una placa separada se introducen 10  $\mu$ l de 20 x compuesto/hoyo y después 100  $\mu$ l de la suspensión celular por triplicado y se preincuba esta placa a 37°C durante 30 min. Se aspira la placa de 96 hoyos que contiene el anti-CD3 y se transfieren las células y los compuestos a esta placa. Se añaden 100  $\mu$ l de PMA (forbol 12-miristato 13-acetato, Sigma, n° de cat. P-8139) a razón de 20 ng/ml y se incuba la placa a 37°C durante una noche. (El patrón de PMA a 1 mg/ml en etanol, se diluye 10  $\mu$ l/ml en medio completo, después 20  $\mu$ l/ml en medio completo, 100  $\mu$ l/hoyo = 10 ng/ml de concentración final.) Al día siguiente se centrifuga la placa a 1500 rpm durante 5 min a temperatura ambiente y se sacan los líquidos sobrenadantes. Se ensayan los líquidos sobrenadantes empleando el kit llamado R&D Systems Quantikine Human IL-2 (cat. n° 2050). Se diluyen las muestras 1:5 en RPMI-1640 y se emplean 100  $\mu$ l/hoyo en el ensayo ELISA. Se determina la densidad óptica de cada hoyo empleando un lector de microplacas ajustado a 450 nm. Se determinan los valores EC<sub>50</sub> empleando Origin (regresión no lineal) o SAS trazando una gráfica de la absorbancia frente a la concentración de compuesto.

Los analizan los compuestos de los ejemplos de síntesis y de las tablas en este ensayo y se encuentra que tienen valores de IC<sub>50</sub> inferiores a 10  $\mu$ M.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula (I):



(I)

en la que:

Ar<sub>1</sub> es fenilo o piridilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>;

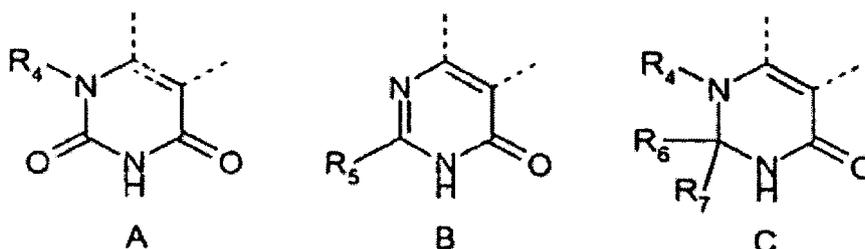
X es NH o N-alquilo C<sub>1-3</sub>;

Y es NH;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y se eligen entre: halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente total o parcialmente halogenado, NO<sub>2</sub> y NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

R<sub>3</sub> es H, halógeno, metilo o metoxi;

Het significa un anillo heterocíclico fusionado que tiene la fórmula A, B o C:



R<sub>4</sub> es H, alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado y opcionalmente sustituido por OH; o R<sub>4</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> o CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>;

R<sub>5</sub> se elige entre H, alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>5-7</sub> o alqueno C<sub>2-4</sub>, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>5-7</sub>, fenilo, heteroarilo o heterociclo; dichos fenilo, heteroarilo o heterociclo están opcionalmente sustituidos por uno o más alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, amidino, guanidino, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> u O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>; en los que uno o más nitrógenos amínicos de los grupos amidino o guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-3</sub>, fenil-alquilo C<sub>0-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>; o

R<sub>5</sub> se elige entre CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, 1,2,5,6-tetrahidro-piridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidro-ciclopenta[c]pirrolilo, benzoilo o indolil-CO-, dichos fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, 1,2,5,6-tetrahidro-piridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidro-ciclopenta[c]pirrolilo, benzoilo o indolil-CO- están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por:

halógeno, NO<sub>2</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, (alquilo C<sub>0-3</sub>)-(SO)<sub>p</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, ureido, guanidino, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, fenilo, heteroarilo, heterociclo, (cicloalquil C<sub>3-5</sub>)-Z-, fenil-Z-, heteroaril-Z-, heterociclo-Z-, o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por fenilo o NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, en los que Z es un grupo puente elegido entre alqueno C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, O, S(O)<sub>p</sub> y NH, y en los que cada cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclo está opcionalmente sustituido por NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> o guanidino, en los que uno o más nitrógenos amínicos del grupo guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-3</sub>, fenil-alquilo C<sub>0-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>; y en los que cada alquilo, alcoxi y fenilo de este párrafo está opcionalmente total o parcialmente halogenado; o

R<sub>5</sub> es un sistema de anillo bicíclico puenteado de C<sub>6-7</sub>, que tiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces en el sistema de anillo, y en el que como máximo 1 átomo de carbono del sistema de anillo puede estar reemplazado por

## ES 2 299 501 T3

un átomo de nitrógeno; y dicho sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido por alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , halógeno,  $(CH_2)_nNR_8R_9$ , u  $O(CH_2)_{2-4}NR_8R_9$ ;

$R_6$  se elige entre H, alquilo  $C_{1-6}$  ramificado o sin ramificar o  $CO_2R_{10}$ ;

$R_7$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R_8$  y  $R_9$  son iguales o diferentes y con independencia entre sí se eligen entre H, alquilo  $C_{1-3}$  ramificado o sin ramificar,  $CO_2R_{10}$ , fenilo, o benzoílo; dichos alquilo, fenilo o benzoílo están opcionalmente sustituidos por OH o alcoxi  $C_{1-3}$ ; o

$R_8$  y  $R_9$  forman, juntos, un grupo  $-(CH_2)_2-N(CO_2R_{10})-(CH_2)_2$ , un grupo  $-(CH_2)_2N(COR_{10})-(CH_2)_2$ , un grupo  $-(CH_2)_2-N(R_{11})-(CH_2)_2-$  o un grupo  $-(CH_2)_2-N(C(=NR_{11})NR_{11}R_{12})-(CH_2)_2-$ ; y dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , u OH;

$R_{10}$  es H o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por fenilo, OH, alcoxi  $C_{1-3}$ , alcanoiloxi  $C_{1-3}$  o  $NR_{11}R_{12}$ ;

$R_{11}$  y  $R_{12}$  con independencia entre sí se eligen entre H y alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido por alcoxi  $C_{1-3}$  u OH; o

$R_{11}$  y  $R_{12}$  forman, juntos, una cadena que completa un anillo, dicha cadena es  $(CH_2)_{4-5}$  o  $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$ ,

P y Q son en cada caso CH;

n es un número 0-3; y

p es un número 0-2;

en la que uno o más de los átomos de nitrógeno de amina primaria o de amina secundaria de uno cualquiera de los grupos sustituyentes de  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  puede estar opcionalmente protegido por un grupo protector elegido entre benciloxicarbonilo, tert-butiloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo y trifluoracetilo;

en la que el término "heteroarilo" significa un resto heterociclo aromático estable monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones y cada heterociclo está formado por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

en la que el término "heterociclo" significa un resto heterociclo estable monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones que puede ser saturado o insaturado, y es no aromático y cada heterociclo está formado por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

y los derivados farmacéuticamente aceptables del mismo.

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

$Ar_1$  es fenilo;

$R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y se eligen entre: halógeno, metilo opcionalmente total o parcialmente halogenado,  $NO_2$  y  $NH_2$ ;

$R_3$  es H, cloro, flúor, bromo o metoxi;

$R_5$  se elige entre alqueno  $C_{2-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  o cicloalqueno  $C_{5-7}$ , cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN,  $NR_8R_9$ ,  $CONR_8R_9$  o fenilo; dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , halógeno, amidino, guanidino,  $(CH_2)_nNR_8R_9$ , u  $O(CH_2)_{2-4}NR_8R_9$ ; en la que uno o más nitrógenos amínicos de los grupos amidino o guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo  $C_{1-3}$ , fenil-alquilo  $C_{0-3}$  o alcoxi  $C_{1-3}$ ; o

$R_5$  se elige entre fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrolilo o indolil-CO-, dichos fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidro-ciclopenta[c]pirrolilo o indolil-CO- están opcionalmente sustituidos por uno o dos:

halógeno,  $NO_2$ ,  $SO_2NR_8R_9$ ,  $NR_8R_9$ ,  $(CH_2)_nCO_2R_{10}$ , ureido, cicloalquilo  $C_{3-5}$ , fenilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquil-Z-, heteroaril-Z- o heterociclo-Z-, o alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido por  $NR_8R_9$ , en los que Z es un grupo puente elegido entre alqueno  $C_{1-3}$  ramificado o sin ramificar o  $S(O)_p$ , cada uno de dichos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclo está opcionalmente sustituido por  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-3}$ ,  $CO_2R_{10}$ ,  $NR_8R_9$  o guanidino, en la que uno o más de los nitrógenos amínicos del grupo guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo  $C_{1-3}$ ; y en los que cada alquilo y fenilo de este párrafo está opcionalmente total o parcialmente halogenado; o

## ES 2 299 501 T3

$R_5$  es un sistema de anillo de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, que tiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces en el sistema de anillo, dicho sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido por alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , halógeno,  $(CH_2)_nNR_8R_9$ , u  $O(CH_2)_{2-4}NR_8R_9$ ;

5  $R_6$  se elige entre H o alquilo  $C_{1-3}$  ramificado o sin ramificar;

$R_7$  es H o alquilo  $C_{1-3}$ ;

10  $R_8$  y  $R_9$  son iguales o diferentes y con independencia entre sí se eligen entre H y alquilo  $C_{1-3}$  ramificado o sin ramificar; dicho alquilo está opcionalmente sustituido por OH o alcoxi  $C_{1-3}$ ; o

$R_8$  y  $R_9$  forman, juntos, un grupo  $-(CH_2)_2-N(CO_2R_{10})-(CH_2)_2-$ , un grupo  $-(CH_2)_2-N(COR_{10})(CH_2)_2-$ , un grupo  $-(CH_2)_2-N(R_{11})-(CH_2)_2-$  o un grupo  $-(CH_2)_2-N(C(=NR_{11})NR_{11}R_{12})-(CH_2)_2-$ ; y dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , u OH;

15  $R_{10}$  es H o alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido por fenilo, OH o alcanoiloxi  $C_{1-3}$ ; y

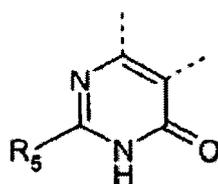
$R_{11}$  se elige entre H y alquilo  $C_{1-3}$ ;

20 en los que el término "heteroarilo" indica un resto heteroarilo aromático estable, monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones, y cada heterociclo consta de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

25 en los que el término "heterociclo" indica un resto heterociclo estable, monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones, que puede estar saturado o insaturado, y es no aromático, y en los que cada heterociclo está formado por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que Het significa un anillo fusionado de la fórmula B:

30



**B**

35

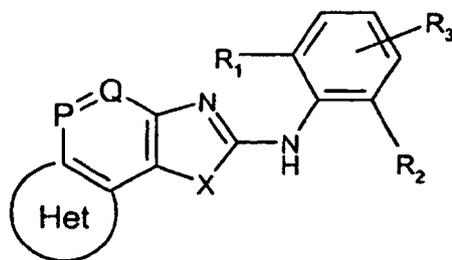
40

en la que  $R_5$  tiene el significado definido en las reivindicaciones 1 ó 2.

45

4. Un compuesto según la reivindicación 1, representado en la siguiente fórmula (I'):

50



( I ' )

60

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X, P, Q y Het tienen los significados definidos en la reivindicación 1;

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

65

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que:

X es NH o N-alquilo  $C_{1-3}$ ;

## ES 2 299 501 T3

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y se eligen entre: halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente total o parcialmente halogenado, NO<sub>2</sub> y NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

R<sub>3</sub> es H, halógeno, metilo o metoxi;

R<sub>4</sub> es H, alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, y opcionalmente sustituido por OH; o R<sub>4</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> o CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>;

R<sub>5</sub> se elige entre H, alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>5-7</sub> o alqueno C<sub>2-4</sub>, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>5-7</sub>, fenilo, heteroarilo o heterociclo; dichos fenilo, heteroarilo o heterociclo están opcionalmente sustituidos por uno o más alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, amidino, guanidino, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> u O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>; en los que uno o más de los nitrógenos amínicos de los grupos amidino o guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-3</sub>, fenil-alquilo C<sub>0-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>; o

R<sub>5</sub> se elige entre CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidro-ciclopenta[c]pirrolilo, benzoílo, o indolil-CO-, dichos fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, 1,2,5,6-tetrahidro-piridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidro-ciclopenta[c]pirrolilo, benzoílo o indolil-CO- están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por:

halógeno, NO<sub>2</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, (alquilo C<sub>0-3</sub>)-(SO)<sub>p</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, ureido, guanidino, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, fenilo, heteroarilo, heterociclo, (cicloalquilo C<sub>3-5</sub>)-Z-, fenil-Z-, heteroaril-Z-, heterociclo-Z-, o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por fenilo o NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, en los que Z es un grupo puente elegido entre alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, O, S(O)<sub>p</sub> y NH, y en los que cada cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclo está opcionalmente sustituido por NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> o guanidino, en los que uno o más nitrógenos amínicos del grupo guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-3</sub>, fenil-alquilo C<sub>0-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>; y en los que cada alquilo, alcoxi y fenilo de este párrafo está opcionalmente total o parcialmente halogenado; o

R<sub>5</sub> es un sistema de anillo bicíclico con puente C<sub>6-7</sub>, que tiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces en el sistema de anillo, y en el que como máximo 1 átomo de carbono del sistema de anillo puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno; y dicho sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halógeno, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, u O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

R<sub>6</sub> se elige entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> ramificado o sin ramificar y CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>;

R<sub>7</sub> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son iguales o diferentes y con independencia entre sí se eligen entre H, alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, fenilo, o benzoílo; dichos alquilo, fenilo o benzoílo están opcionalmente sustituidos por OH o alcoxi C<sub>1-3</sub>; o

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> forman, juntos, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-7</sub>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(COR<sub>10</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-7</sub>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sub>11</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-</sub> o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(C(=NR<sub>11</sub>)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-</sub>; y dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> u OR;

R<sub>10</sub> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por fenilo, OH, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alcanoiloxi C<sub>1-3</sub> o NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>;

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se eligen con independencia entre sí entre H y alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-3</sub> u OH; o

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> forman, juntos, una cadena que completa un anillo, dicha cadena es (CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; y

P y Q son en cada caso CH;

en los que el término "heteroarilo" indica un resto heteroarilo aromático estable, monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones, y cada heterociclo consta de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

en los que el término "heterociclo" indica un resto heterociclo estable, monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones, que puede estar saturado o insaturado, y es no aromático, y en los que cada heterociclo está formado por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

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

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y se eligen entre: halógeno, metilo opcionalmente total o parcialmente halogenado, NO<sub>2</sub> y NH<sub>2</sub>;

## ES 2 299 501 T3

R<sub>3</sub> es H, cloro, flúor, bromo o metoxi;

5 R<sub>5</sub> se elige entre alqueno C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o cicloalqueno C<sub>5-7</sub>, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> o fenilo; dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halógeno, amidino, guanidino, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, u O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>; en los que uno o más nitrógenos amínicos de los grupos amidino o guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-3</sub>, fenil-alquilo C<sub>0-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>; o

10 R<sub>5</sub> se elige entre fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrolilo o indolil-CO-, dichos fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidro-ciclopenta[c]pirrolilo o indolil-CO- están opcionalmente sustituidos por uno o dos:

15 halógeno, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, ureido, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, fenilo, heteroarilo, heterociclo, (cicloalquilo C<sub>3-5</sub>)-Z-, heteroaril-Z- o heterociclo-Z-, o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, en los que Z es un grupo puente elegido entre alqueno C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar o S(O)<sub>p</sub>, cada uno de los cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclo está opcionalmente sustituido por NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> o guanidino, en los que uno o más nitrógenos amínicos del grupo guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-3</sub>; y en los que cada alquilo y fenilo de este párrafo está opcionalmente total o parcialmente halogenado; o

20 R<sub>5</sub> es un sistema de anillo 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, que tiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces en el sistema de anillo, dicho sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halógeno, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, u O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

25 R<sub>6</sub> se elige entre H o alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar;

R<sub>7</sub> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

30 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son iguales o diferentes y con independencia entre sí se eligen entre H y alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar; dicho alquilo está opcionalmente sustituido por OH o alcoxi C<sub>1-3</sub>; o

35 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> forman, juntos, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(COR<sub>10</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sub>11</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(C(=NR<sub>11</sub>)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; y dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, u OH;

R<sub>10</sub> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por fenilo, OH o alcanoioloxi C<sub>1-3</sub>; y

R<sub>11</sub> se elige entre H y alquilo C<sub>1-3</sub>;

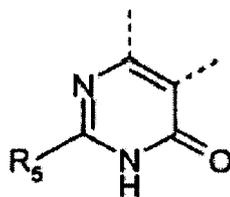
40 en los que el término "heteroarilo" indica un resto heteroarilo aromático estable, monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones, y cada heterociclo consta de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

45 en los que el término "heterociclo" indica un resto heterociclo estable, monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones, que puede estar saturado o insaturado, y es no aromático, y en los que cada heterociclo está formado por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 4, 5 ó 6, en el que Het significa un anillo fusionado de la fórmula B:

50

55



60

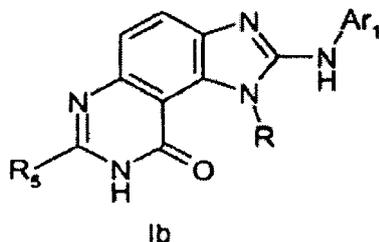
**B**

65

en la que R<sub>5</sub> tiene el significado definido en las reivindicaciones 6, 7 ó 8.

## ES 2 299 501 T3

8. Un compuesto según la reivindicación 1, representado en la siguiente fórmula (Ib):



15 en la que R es H, alquilo C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo, y Ar<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> tienen los significados definidos en la reivindicación 1; y los derivados farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. Un compuesto elegido entre el grupo formado por:

20 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-7-furan-2-il-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-fenil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

25 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(3-nitrofenil)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

7-(3-aminofenil)-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

30 1-{3-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-fenil}-3-etilurea;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-vinil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-tiofen-2-il-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

35 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-[2-(3-nitrofenil)-tiazol-4-il]-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-7-imidazol-2-il-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

40 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(2-feniloxazol-5-il)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolina-7-carboxamida;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(2-metilpropen-1-il)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

45 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-piridin-2-il-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-piridin-3-il-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

50 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1H-imidazo[4,5-f]quinazolina-7,9-6H,8H-diona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-propen-2-il-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

7-ciclopent-1-enil-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

55 7-[2-(3-aminofenil)-tiazol-4-il]-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolina-7-carboxilato de etilo;

60 7-benzofuran-2-il-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(1-metilprop-1-enil)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

65 2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(2-metiloxazol-5-il)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-7-(1H-indol-3-carbonil)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

## ES 2 299 501 T3

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(3-piperazin-1-il-ciclopent-1-enil)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

7-ciclohex-1-enil-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-[5-(2-nitrofenil)-furan-2-il]-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-7-furan-3-il-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

7-(5-bromofuran-2-il)-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(3-metilfuran-2-il)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

7-ciclopropil-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-[3-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-fenil]-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

4-{3-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-ciclopent-2-enil}-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo;

2-(2,6-diclorofenilamino)-7-(3-hidroxiciclopent-1-enil)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-[3-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

3-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-ciclopent-3-enocarbo-nitrilo;

7-amino-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

3-{2-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-propenil}-benzoni-trilo;

3-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-ciclopent-3-enocarbo-xamida;

2-[4-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-tiazol-2-il]-pirroli-dina-1-carboxilato de bencilo;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-[1-metil-2-(3-nitrofenil)-vinil]-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

3-{4-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-tiazol-2-ilmetil}-piperidina-1-carboxilato de bencilo;

7-[2-(2-aminociclohexil)-tiazol-4-il]-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(2-piperidin-3-ilmetil-tiazol-4-il)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(2-metiltiazol-4-il)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(3-oxociclopent-1-enil)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

3-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo;

7-[2-(3-aminofenil)-1-metilvinil]-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

acetato de 2-(4-{3-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-ben-cenosulfonil}-piperazin-1-il)-2-oxoetilo;

## ES 2 299 501 T3

2-(2,6-diclorofenilamino)-7-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

7-[2-(3-aminometilfenil)-1-metilvinil]-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

4-{3-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-bencenosulfonil}-piperazina-1-carboxamidina;

2-(2,6-diclorofenilamino)-7-{3-[4-(2-hidroxiacetil)-piperazina-1-sulfonil]-fenil}1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

3-{2-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-propenil}-benzamidina;

7-(7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-il)-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

5-[2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-9-oxo-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-7-il]-3,3a,4,6a-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de tert-butilo;

2-(2,6-diclorofenilamino)-7-(1,2,3,3a,4,6a-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-il)-11-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-(2-pirrolidin-2-il-tiazol-4-il)-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona;

7-[2-(3,5-diaminofenil)-1-metilvinil]-2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona; y

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-7-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-1,8-dihidro-9H-imidazo[4,5-f]quinazolin-9-ona; y

los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según las reivindicaciones 1, 4 ú 8.

11. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1, 4 ú 8 para la fabricación de un medicamento destinado a tratar enfermedades autoinmunes, el cáncer o un estado patológico derivado de la isquemia cerebral.

12. El uso según la reivindicación 11, en el que la enfermedad autoinmune se elige entre la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barre, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerante, la psoriasis, la enfermedad del hospedante contra el injerto, el lupus sistémico eritematoso, la diabetes mellitus dependiente de la insulina y el asma.

13. El uso según la reivindicación 11, en el que el cáncer se elige entre un tumor dependiente de src y un tumor dependiente de PDGF.

14. El uso según la reivindicación 13, en el que el tumor dependiente de src se elige entre el carcinoma de mama, el carcinoma de colon, el melanoma y el sarcoma.

15. El uso según la reivindicación 13, en el que el tumor dependiente de PDGF se elige entre el cáncer de ovarios, el cáncer de próstata y el glioblastoma.

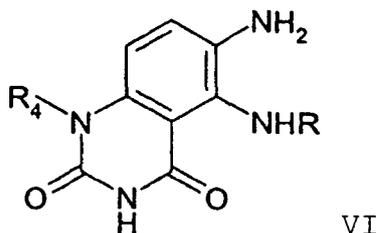
16. El uso según la reivindicación 11, en el que el estado patológico derivado de la isquemia cerebral es la apoplejía.

17. El uso de un compuesto según las reivindicaciones 1, 4 ú 8 para la fabricación de un medicamento destinado a tratar una enfermedad elegida entre la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la inflamación ósea y la inflamación articular.

18. El uso de un compuesto según las reivindicaciones 1, 4 ú 8 para la fabricación de un medicamento destinado a tratar una enfermedad elegida entre las enfermedades fibróticas, la restenosis y la aterosclerosis.

19. El uso de un compuesto según las reivindicaciones 1, 4 ú 8 para la fabricación de un medicamento destinado a fomentar o potenciar la eficacia de la terapia de radiación.

20. Un compuesto de la siguiente fórmula VI:



en la que:

15 R es H, alquilo C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo;

R<sub>4</sub> se elige entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, y opcionalmente sustituido por fenilo, OH o alcoxi C<sub>1-3</sub>; o R<sub>4</sub> se elige entre (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>8</sub>COR<sub>10</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> y (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

20 R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y m tienen los significados definidos en la reivindicación 1;

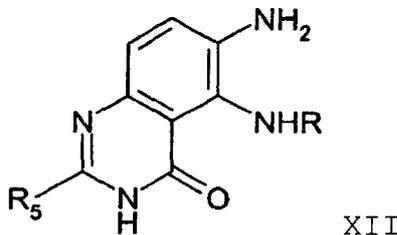
m es un número 1-4; y n es un número 1-3;

25 en la que uno o más de los átomos de nitrógeno de amina primaria o de amina secundaria del grupo sustituyente R<sub>4</sub> puede estar opcionalmente protegido por un grupo protector elegido entre benciloxicarbonilo, tert-butiloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo y trifluoracetilo.

21. Un compuesto según la reivindicación 20, en el que R es H o alquilo C<sub>1-3</sub>; R<sub>4</sub> es H, alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, y opcionalmente sustituido por OH; o R<sub>4</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>.

30

22. Un compuesto de la siguiente fórmula XII:



en la que:

45 R es H, alquilo C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo; y

R<sub>5</sub> tiene el significado definido antes en la reivindicación 1.

50 23. Un compuesto según la reivindicación 22, en el que:

R es H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sub>5</sub> tiene el significado definido en la reivindicación 1.

55 24. Un compuesto según la reivindicación 23, en el que:

60 R<sub>5</sub> se elige entre alqueno C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o cicloalqueno C<sub>5-7</sub>, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> o fenilo; dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halógeno, amidino, guanidino, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, u O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>; en los que uno o más nitrógenos amínicos de los grupos amidino o guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-3</sub>, fenil-alquilo C<sub>0-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>; o

65 R<sub>5</sub> se elige entre fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrolilo o indolil-CO-, dichos fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, pirrolinilo, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidro-ciclopenta[c]pirrolilo o indolil-CO- están opcionalmente sustituidos por uno o dos:

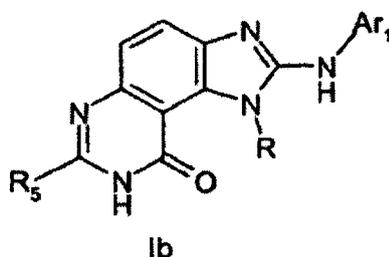
halógeno, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, ureido, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, fenilo, heteroarilo, heterociclo, (cicloalquil-o C<sub>3-5</sub>)Z-, heteroaril-Z- o heterociclo-Z-, o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, en los que Z es un grupo puente elegido entre alquileo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar o S(O)<sub>p</sub>, dichos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclo están opcionalmente sustituidos por NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, o guanidino, en los que uno o más de los nitrógenos amínicos del grupo guanidino de este párrafo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-3</sub>; y en los que cada alquilo y fenilo de este párrafo está opcionalmente total o parcialmente halogenado; o

R<sub>5</sub> es un sistema de anillo 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, que tiene opcionalmente uno o dos dobles enlaces en el sistema de anillo, dicho sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halógeno, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, u O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

en los que el término "heteroarilo" indica un resto heteroarilo aromático estable, monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones, y cada heterociclo consta de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

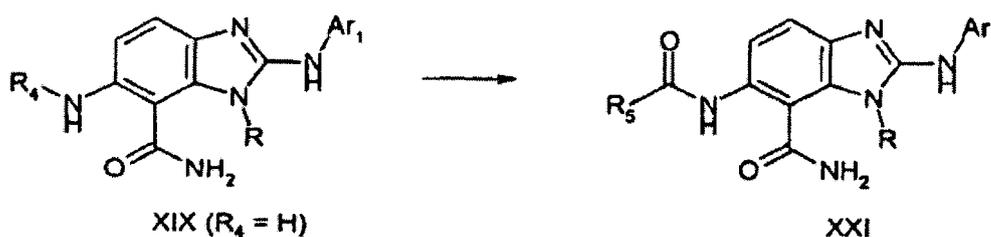
en los que el término "heterociclo" indica un resto heterociclo estable, monocíclico de 5-8 eslabones o bicíclico de 8-11 eslabones, que puede estar saturado o insaturado, y es no aromático, y en los que cada heterociclo está formado por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

25. Un método para obtener un compuesto de la siguiente fórmula Ib:

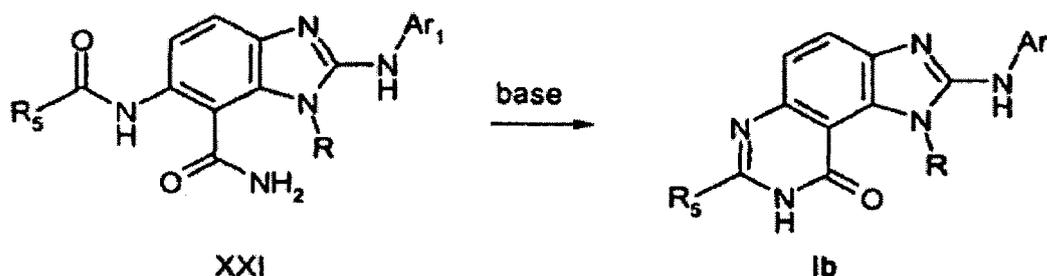


en la que R es H, alquilo C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo, y Ar<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> tienen los significados definidos en la reivindicación 1, dicho método consiste en:

(a) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula XIX (en la que R<sub>4</sub> es H) con un haluro de ácido de la fórmula R<sub>5</sub>COX, en la que X es halógeno, o con anhídrido de ácido de la fórmula (R<sub>5</sub>CO)<sub>2</sub>O, o con ácido de la fórmula R<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>H y un reactivo de condensación, en un disolvente apropiado, en presencia de una base idónea, para formar un compuesto de la fórmula XXI:



y (b) ciclar el compuesto de la fórmula XXI mediante el tratamiento con una base idónea en un disolvente apropiado a la temperatura de reflujo para formar un compuesto de la fórmula Ib:

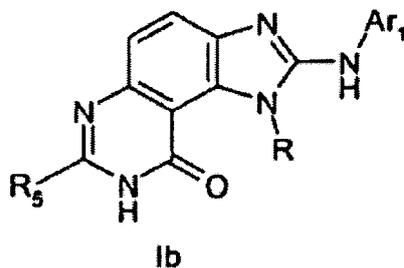


ES 2 299 501 T3

26. Un método para obtener un compuesto de la siguiente fórmula Ib:

5

10

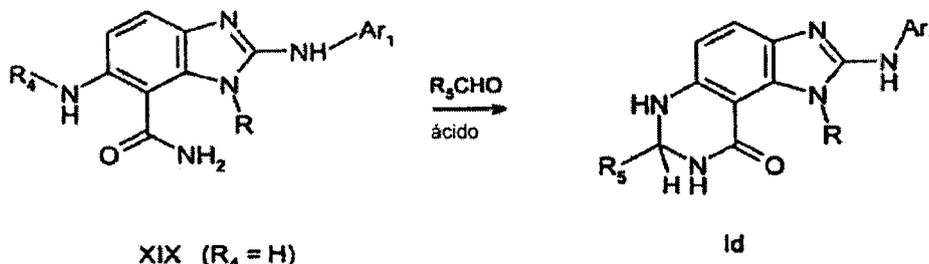


15 en la que R es H, alquilo C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo, y Ar<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> tienen los significados definidos en la reivindicación 1, dicho método consiste en:

(a) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula XIX (en la que R<sub>4</sub> es H) con un aldehído de la fórmula R<sub>5</sub>CHO en presencia de un ácido en un disolvente adecuado para formar un compuesto de la fórmula Id:

20

25



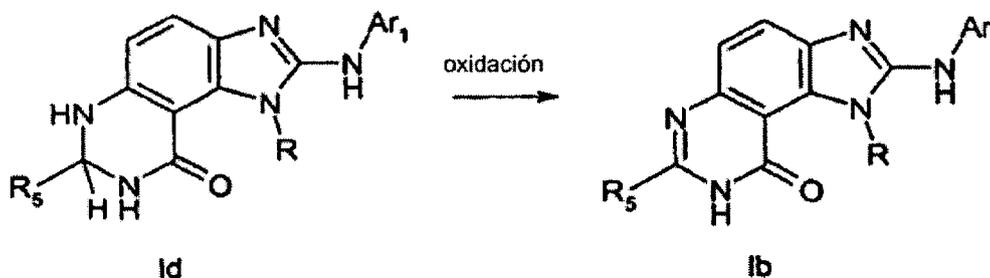
30

;

y (b) oxidar el compuesto de la fórmula Id con un agente oxidante idóneo para formar un compuesto de la fórmula Ib:

35

40



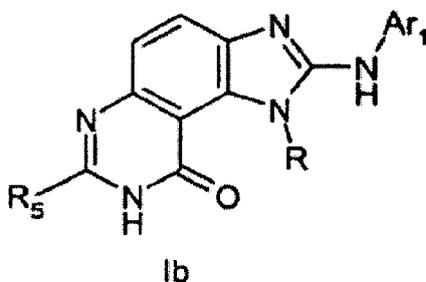
45

27. Un método para obtener un compuesto de la siguiente fórmula Ib:

50

55

60



en la que R es H, alquilo C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo, y Ar<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> tienen los significados definidos en la reivindicación 1, dicho método consiste en:

65

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XVIII (en la que R<sub>4</sub> es H) con un haluro de ácido de la fórmula R<sub>5</sub>COX, en la que X es halógeno, o con un anhídrido de ácido de la fórmula (R<sub>5</sub>CO)<sub>2</sub>O o con un ácido de la fórmula



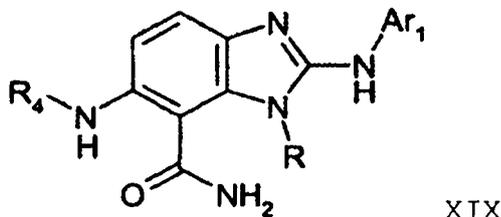
## ES 2 299 501 T3

R<sub>10</sub> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por fenilo, OH, alcoxi C<sub>1-3</sub> o NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>;

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> con independencia entre sí se eligen entre H y alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-3</sub> u OH; o

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> forman, juntos, una cadena que completa un anillo, dicha cadena es (CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.

30. Un compuesto de la siguiente fórmula XIX:



en la que:

Ar<sub>1</sub> tiene el significado definido en la reivindicación 1;

R es H, alquilo C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo; y

R<sub>4</sub> tiene el significado definido en la reivindicación 1.

31. Un compuesto según la reivindicación 30, en el que:

Ar<sub>1</sub> es fenilo o piridilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>;

R es H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y se eligen entre: halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente total o parcialmente halogenado, NO<sub>2</sub> y NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

R<sub>3</sub> es H, halógeno, metilo o metoxi;

R<sub>4</sub> es H, alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, y opcionalmente sustituido por OH; o R<sub>4</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> o CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>;

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son iguales o diferentes y se eligen con independencia entre sí entre H, alquilo C<sub>1-3</sub> ramificado o sin ramificar, CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, fenilo, o benzoílo; dichos alquilo, fenilo o benzoílo están opcionalmente sustituidos por OH o alcoxi C<sub>1-3</sub>; o

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> forman, juntos, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sub>11</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; y dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, u OH;

R<sub>10</sub> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por fenilo, OR, alcoxi C<sub>1-3</sub> o NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>;

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> con independencia entre sí se eligen entre H y alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-3</sub> u OH; o

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> forman, juntos, una cadena que completa un anillo, dicha cadena es o (CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.