

AS: 89.160

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02117241 00000001 Folios: 282
Fecha (AMD): 2003-02-24 16:11:56
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLET
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF: Expediente No. 02 117.241 - Solicitud de Patente FASE NACIONAL
a favor de ASTRAZENECA AB

Titulada: DERIVADOS DE QUINAZOLINA PARA EL
TRATAMIENTO DE TUMORES

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 1003, obrando como apoderado de la Sociedad **ASTRAZENECA AB**, según lo acredita el documento de Poder presentado en esa División, me permito anexar al presente escrito los siguientes documentos:

1. Traducción del inglés al castellano de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones).

De la señora jefe atentamente,


RAMIRO CASTRO DUQUE
C.C. No. 170.322 de Bogotá
Código 340
Cra 7a. No. 16-56 Piso 9

Bogotá, Febrero 21, 2003
CPB/hsr

Drigard & Castr
Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conn. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 3802700

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

AS: 89.160

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02117241 00000001

Folios: 232

Fecha (AMD): 2003-02-24 16:11:56

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 379 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF: Expediente No. 02 117.241 - Solicitud de Patente FASE NACIONAL
a favor de ASTRAZENECA AB

Titulada: DERIVADOS DE QUINAZOLINA PARA EL
TRATAMIENTO DE TUMORES

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 1003, obrando como apoderado de la Sociedad **ASTRAZENECA AB**, según lo acredita el documento de Poder presentado en esa División, me permito anexar al presente escrito los siguientes documentos:

1. Traducción del inglés al castellano de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones).

De la señora jefe atentamente,

RAMIRO CASTRO DUQUE
C.C. No. 170.322 de Bogotá
Código 340
Cra 7a. No. 16-56 Piso 9

Bogotá, Febrero 21, 2003
CPB/hsr

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha Internacional de Publicación
13 de diciembre de 2001 (13.12.2001)

(10) Número Internacional de Publicación

PTC

WO 01/94341 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 413/12, 403/12, 401/12, 235/08, A61K 31/505, A61P 35/00

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB01/02424

(22) Fecha de Presentación Internacional:
1 de junio de 2001 (01.06.2001)

(28) Idioma de Presentación: Inglés

(28) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
00401581.4 8 de junio de 2000 (08.06.2000) EP
01400297.6 7 de febrero de 2001 (07.02.2001) EP
01400565.6 5 de marzo de 2001 (05.03.2001) EP

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de MG, US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Sodertälje (SE)

(71) Solicitante (para MG únicamente): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London W1Y 8LN (GB)

(72) Inventores, a

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente): HENNEQUIN, Laurent, Francois, André [FR/FR]; Z.I. La Pompelle, Boite Postale 1050, F-51689 Reims Cedex 2 (FR). PLE,

Patrick [FR/FR]; Z.I. La Pompelle, Boite postale 1050 F-51689 Reims Cedex 2 (FR)

(74) Agente: TAIT, Brian, Steele; Astrazeneca, Global Intellectual Property, P.O. Box 272, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4GR (GB)

(51) Países destinatarios (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

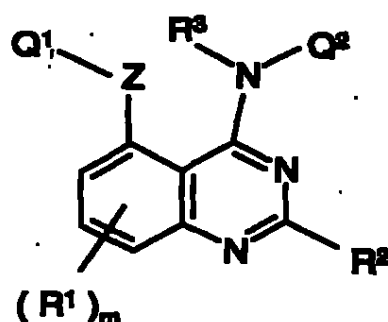
(54) Países destinatarios (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

publicada:

- con Informe Internacional de búsqueda

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a la "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE QUINAZOLINA PARA EL TRATAMIENTO DE TUMORES



(I)

(57) Extracto: La invención concierne a derivados de quinazolina de Fórmula (I) en donde cada uno de Q¹, Z, m, R¹, R², R³ y Q² tienen cualquiera de los significados definidos en la descripción; procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en la manufactura de un medicamento para empleo como un agente anti-invasivo en la contención y/o tratamiento de enfermedad de tumor sólido.

WO 01/94341 A1

144

DERIVADOS DE QUINAZOLINA PARA EL TRATAMIENTO DE TUMORES

La invención concierne a ciertos derivados novedosos de quinazolina, o sus sales de aceptación farmacéutica, que poseen actividad antitumoral y, en consecuencia, son útiles en los métodos de tratamiento del organismo humano o animal. La invención tiene que ver igualmente con procesos para la manufactura de dichos derivados de quinazolina, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su empleo en métodos terapéuticos, por ejemplo, en la manufactura de medicamentos para uso en la prevención o tratamiento de enfermedad de tumor duro en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Muchos de los regímenes de tratamiento actual para enfermedades de proliferación de células tales como psoriasis y cáncer utilizan compuestos que inhiben la síntesis del ADN. Dichos compuestos son tóxicos a células en general, pero su efecto tóxico en células que se dividen rápidamente, tales como las células tumorales puede ser benéfico. Métodos alternativos a agentes antitumorales que actúan mediante mecanismos distintos de la inhibición de síntesis de ADN tienen el potencial de desplegar selectividad mejorada de acción.

En años recientes se ha descubierto que una célula puede volverse cancerosa en virtud de la transformación de una porción de su ADN en un oncógeno es decir, un gen que, en activación, lleva a la formación de células tumorales malignas (Bradshaw, Mutagenesis, 1986, 1, 91). Varios de dichos oncógenos dan origen a la producción de péptidos que son receptores de factores de crecimiento. La activación del complejo de receptor de factor de crecimiento lleva en consecuencia a un aumento en la proliferación de células. Se sabe, por ejemplo, que varios oncógenos codifican enzimas de tirosina quinasa y que ciertos receptores de factor de crecimiento son también enzimas de tirosina quinasa (Yarden y colaboradores, Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsen y colaboradores, Ann. Reports in Med. Chem., 1989, Capt. 13). El primer

145

grupo de tirosina quinasas a identificarse surgió de dichos oncógenos virales, por ejemplo pp60^{v-Src} tirosina quinasa (conocida en otros aspectos como v-Src), y las correspondientes tirosina quinasas en células normales, por ejemplo pp60^{c-Src} tirosina quinasa (conocida en otros aspectos como c-Src).

Tirosina quinasas de receptor son importantes en la transmisión de señales bioquímicas que inician la replicación de las células. Son enzimas grandes que abarcan la membrana de la célula y poseen un dominio de unión extracelular para factores de crecimiento tales como factor de crecimiento epidérmico (EGF) y una porción intracelular que funciona como una quinasa para fosforilar aminoácidos tirosina en proteínas y, en consecuencia, ejercer influencia en la proliferación de las células. Se conocen varias clases de tirosina quinasa de receptor (Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60, 43-73) basadas en familias de factores de crecimiento que se ligan a diferentes tirosina quinasas de receptor. La clasificación incluye tirosina quinasas de receptor Clase I que comprenden la familia EGF de tirosina quinasas de receptor tales como los receptores EGF, TGFA, Neu y erbB, tirosina quinasas de receptor Clase II que comprenden la familia insulina de tirosina quinasas de receptor tales los receptores de insulina e IGF1 receptor relacionado con insulina (IRR) y tirosina quinasas de receptor Clase III que comprenden la familia de factor de crecimiento procedente de las plaquetas (PDGF) de tirosina quinasas de receptor tales como los receptores PDGF α , PDGF β y receptores (CSFI) de factor I estimulante de colonias.

Es además bien conocido que ciertas tirosina quinasas pertenecen a la clase de tirosina quinasas de no-receptor que están localizadas intracelularmente y están comprometidas en la transmisión de señales bioquímicas tales como aquellas que ejercen influencia en la motilidad de células tumorales, diseminación e invasividad y, por consiguiente, crecimiento de tumor metastático (Ullrich y colaboradores, Cell, 1990, 61, 203-212, Bolen y colaboradores, FASEB J., 1992, 6 3403-3409, Brickell y colaboradores, Critical Reviews in Oncogenesis, 1992, 3 401-406, Bohlen

146

y colaboradores, Oncogene, 1993, 8, 2025-2031, Courtneidge y colaboradores, Semin. Cancer Biol., 1994, 5, 239-246, Lauffenburger y colaboradores, Cell, 1996, 84, 359-369, Hanks y colaboradores, BioEssays, 1996, 19, 137-145, Parsons y colaboradores, Current Opinion in Cell Biology, 1997, 9, 187-192, Brown y colaboradores, Biochimica et Biophysica Acta, 1996, 1287, 121-149 y Schlaepfer y colaboradores, Progress in Biophysics and Molecular Biology, 1999, 71, 435-478). Se conocen varias clases de tirosina quinasas de no-receptor inclusive la familia Src tal como las tirosina quinasas Src, Lyn, Fyn y Yes, la familia Abl tal como Abl y Arg y la familia Jak tal como Jak 1 y Tyk 2.

Se sabe que la familia Src de tirosina quinasas de no-receptor están altamente reguladas en células normales y, en la ausencia de estímulos extracelulares, se mantienen en una conformación inactiva. No obstante, algunos miembros de la familia Src, por ejemplo, tirosina quinasa c-Src, se activa frecuentemente en forma significativa (cuando se compara con niveles normales de células) en cánceres humanos comunes tal como cáncer gastrointestinal, por ejemplo, cáncer de colon, rectal y estomacal (Cartwright y colaboradores, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990, 871 558-562 y Mao y colaboradores, Oncogene, 1997, 15, 3083-3090), y cáncer de mama (Muthuswamy y colaboradores, Oncogene, 1995, 11, 1801-1810). La familia Src de tirosina quinasas de no-receptor se ha localizado igualmente en otros cánceres humanos comunes tales como cánceres de pulmón de células no pequeñas (NSCLCs) inclusive adenocarcinomas y cáncer de células escamosas del pulmón (Mazurenko y colaboradores, European Journal of Cancer, 1992, 28, 372-7), cáncer de la vejiga (Fanning y colaboradores, Cancer Research 1992, 52, 1457-62), cáncer del esófago (Jankowski y colaboradores, Gut 1992, 33, 1033-8), cáncer de la próstata, cáncer de los ovarios (Wiener y colaboradores, Clin. Cancer Research, 1999, 5, 2164-70) y cáncer pancreático (Lutz y colaboradores, Biochem. and Biophys. Res. Comm., 1998, 243, 503-8). A medida que se prueban más tejidos de tumores humanos para detectar la familia Src de tirosina

147

quinasas de no-receptor, se espera que se establezca su difundida prevalencia.

Se sabe, por otro lado, que el papel predominante de tirosina quinasa de no-receptor c-Src es regular el ensamble de complejos de adhesión focal a través de la interacción con un número de proteínas citoplásmicas que incluyen, por ejemplo, quinasa de adhesión focal y paxilina. Además, c-Src es acoplada a rutas de señalización que regulan el citoesqueleto de la actina el cual facilita la motilidad de las células. Asimismo, Las tirosina quinasas de no-receptor c-Src, c-Yes y c-Fyn juegan papeles importantes en la señalización mediada por integrina y en desestabilizar asociaciones célula-célula dependientes de cadherina (Owens *y colaboradores*, Molecular Biology of the Cell, 2000, 11, 51-64 y Klinghoffer *y colaboradores*, EMBO Journal, 1999, 18, 2459-2471). La motilidad celular se requiere necesariamente para que un tumor localizado avance a través de las fases de diseminación en el corriente sanguíneo, invasión de otros tejidos e iniciación del crecimiento de tumor metastático. Por ejemplo, la progresión del tumor del colon de localizado a diseminado, la enfermedad metastática invasiva se ha correlacionado con actividad de tirosina quinasa de no-receptor c-Src (Brunton *y colaboradores*, Oncogene, 1997, 14, 283-293, Fincham *y colaboradores*, EMBO J, 1998, 17, 81-92 y Verbeek *y colaboradores*, Exp. Cell Research, 1999, 248, 531-537).

Correspondientemente se ha reconocido que un inhibidor de dichas tirosina quinasas de no-receptor deben ser útiles como un inhibidor selectivo de la motilidad de células tumorales y como un inhibidor selectivo de la diseminación e invasividad de células de cáncer de mamífero que llevan a la inhibición del crecimiento de tumor metastático. En particular, un inhibidor de dichas tirosina quinasas de no-receptor debe ser útil como un agente anti-invasivo para uso en la contención y/o tratamiento de enfermedad de tumor duro.

Ahora hemos encontrado que sorpresivamente ciertos derivados de quinazolina poseen potente actividad antitumoral. Sin querer implicar que los compuestos divulgados en la presente invención poseen actividad

148
farmacológica únicamente en virtud de un efecto sobre un proceso biológico único, se cree que los compuestos proporcionan un efecto antitumoral mediante la inhibición de una o más de las proteína quinasas específicas de tirosina de no-receptor que se encuentran comprometidas en los pasos de transducción de señales que llevan a la invasividad y capacidad migratoria de células tumorales que hacen metástasis. En particular, se cree que los compuestos de la presente invención proporcionan un efecto antitumoral mediante la inhibición de la familia Src de tirosina quinasas de no-receptor, por ejemplo, mediante inhibición de una o más de c-Src, c-Yes y c-Fyn.

Se sabe igualmente que la enzima tirosina quinasa de no-receptor c-Src se encuentra comprometida en el control de reabsorción impulsada por osteoclasto (Soriano y colaboradores, Cell 1991, 64, 693-702; Boyce y colaboradores, J. Clin. Invest., 1992, 90, 1622-1627; Yoneda y colaboradores, J. Clin. Invest., 1993, 91, 2791-2795 y Missbach y colaboradores, Bone, 1999, 24, 437-49). Por lo tanto, un inhibidor de tirosina quinasa de no-receptor c-Src es útil en la prevención y tratamiento de enfermedades óseas tales como osteoporosis, enfermedad de Paget, enfermedad metastática en el hueso e hipercalcemia inducida por tumores.

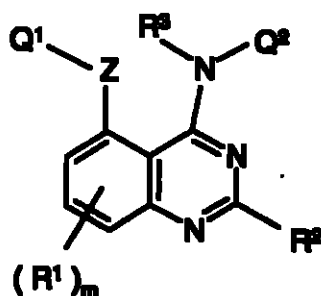
Los compuestos de la presente invención son útiles además en inhibir la proliferación celular descontrolada que se origina en varias enfermedades no-malignas tales como enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoide y enfermedad intestinal inflamatoria), enfermedades fibróticas (por ejemplo, cirrosis hepática y fibrosis pulmonar), glomerulonefritis, esclerosis múltiple, psoriasis, reacciones de hipersensibilidad de la piel, enfermedades de vasos sanguíneos (por ejemplo, aterosclerosis y restenosis), asma alérgico, diabetes dependiente de insulina, retinopatía diabética y nefropatía diabética.

Generalmente los compuestos de la presente invención poseen potente actividad inhibidora contra la familia Src de tirosina quinasas de no-receptor, por ejemplo mediante inhibición de c-Src y/o c-Yes, aunque que poseen actividad inhibidora menos potente contra otras enzimas de tirosina

149

quinasa tales como las tirosina quinasas de receptor, por ejemplo, tirosina quinasa de receptor EGF y/o tirosina quinasa de receptor VEGF. Más aún, ciertos compuestos de la presente invención, poseen sustancialmente una mejor potencia contra la familia Src de tirosina quinasas de no-receptor, por ejemplo c-Src y/o c-Yes, que contra tirosina quinasas de receptor EGF o tirosina quinasa de receptor VEGF. Tales compuestos poseen suficiente potencia contra la familia Src de tirosina quinasas de no-receptor, por ejemplo c-Src y/o c-Yes, que pueden usarse en una cantidad suficiente para inhibir, por ejemplo, c-Src y/o c-Yes aunque demuestran poca actividad contra tirosina quinasa de receptor EGF o tirosina quinasa de receptor VEGF.

De acuerdo con un aspecto de la invención se provee un derivado de quinazolina de la Fórmula I

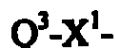


I

en donde m es 0, 1, 2 ó 3;

cada grupo R^1 , que puede ser el mismo o diferente, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, isociano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, (3-6C)alquenoilamino, N-(1-6C)alquil-(3-6C)alquenoilamino, (3-6C)alquinoilamino, N-(1-6C)alquil-(3-6C)alquinoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-

6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^1 es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R⁴), CO, CH(OR⁴), CON(R⁴), N(R⁴)CO, SO₂N(R⁴), N(R⁴)SO₂, OC(R⁴)₂, SC(R⁴)₂ y N(R⁴)C(R⁴)₂, en donde R⁴ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q³ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo, o (R¹)_m es (1-3C)alquilenodioxi,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileo en un sustituyente R¹ se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R⁵), CO, CH(OR⁵), CON(R⁵), N(R⁵)CO, SO₂N(R⁵), N(R⁵)SO₂, CH=CH y C≡C en donde R⁵ es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH₂=CH-o HC≡C- en un sustituyente R¹ lleva opcionalmente en la posición terminal CH₂= o HC≡ un sustituyente seleccionado de halógeno, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo o de un grupo de la fórmula:



en donde X^2 es un enlace directo ó se selecciona de CO y N(R⁶)CO, en donde R⁶ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q⁴ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxí, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-

di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, $\underline{\text{N}}$ -(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, $\underline{\text{N}}$ -(1-6C)alquilsulfamoilo, $\underline{\text{N,N}}$ -di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y $\underline{\text{N}}$ -(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:

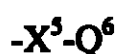


en donde X^3 es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO_2 , $\text{N}(\text{R}^7)$, CO, $\text{CH}(\text{OR}^7)$, $\text{CON}(\text{R}^7)$, $\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)$, $\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2$, $\text{C}(\text{R}^7)_2\text{O}$, $\text{C}(\text{R}^7)_2\text{S}$ y $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^7)_2$, en donde R^7 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^5 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, $\underline{\text{N}}$ -(1-6C)alquilcarbamoilo, $\underline{\text{N,N}}$ -di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, $\underline{\text{N}}$ -(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, $\underline{\text{N}}$ -(1-6C)alquilsulfamoilo, $\underline{\text{N,N}}$ -di-[(1-6C)alquilsulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y $\underline{\text{N}}$ -(1-6C)alquil(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^4 es un enlace directo o se selecciona de O y $\text{N}(\text{R}^9)$, en donde R^9 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^8 es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonilamino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula



132

en donde X^5 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y $N(R^{10})$, en donde R^{10} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^6 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicilil-(1-6C)alquilo que opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

R^2 es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

R^3 es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

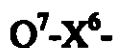
Z es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO^2 , $N(R^{11})$, CO, $CH(OR^{11})$, $CON(R^{11})$, $N(R^{11})CO$, $SO_2N(R^{11})$, $N(R^{11})SO_2$, $OC(R^{11})_2$, $SC(R^{11})_2$ y $N(R^{11})C(R^{11})_2$, en donde R^{11} es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

Q^1 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicilil-(1-6C)alquilo, o, cuando Z es un enlace directo ó O, Q^1 puede ser (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquiltio-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilsulfinil-(1-6C)alquilo o (1-6C)alquilsulfonil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en el grupo Q^1 -Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO_2 , $N(R^{12})$, CO, $CH(OR^{12})$, $CON(R^{12})$, $N(R^{12})CO$, $SO_2N(R^{12})$, $N(R^{12})SO_2$, $CH=CH$ y $C\equiv C$ en donde R^{12} es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

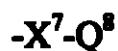
y en donde cualquier grupo $CH_2=CH-$ ó $HC\equiv C-$ en el grupo Q^1 -Z- lleva opcionalmente en la posición terminal $CH_2=$ o $HC\equiv$ un sustituyente seleccionado de halógeno, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, amino-(1-

6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo o de un grupo de la fórmula:



en donde X^6 es un enlace directo ó se selecciona de CO y $N(R^{13})CO$, en donde R^{13} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^7 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

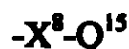
y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, $\underline{N}$ -(1-6C)alquilcarbamoilo, $\underline{N,N}$ -di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, $\underline{N}$ -(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, $\underline{N}$ -(1-6C)alquilsulfamoilo, $\underline{N,N}$ -di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y $\underline{N}$ -(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^7 es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO_2 , $N(R^{14})$, CO, $CH(OR^{14})$, $CON(R^{14})$, $N(R^{14})CO$, $SO_2N(R^{14})$, $N(R^{14})SO_2$, $C(R^{14})_2O$, $C(R^{14})_2S$ y $N(R^{14})C(R^{14})_2$, en donde R^{14} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^8 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alquenilxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-

6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



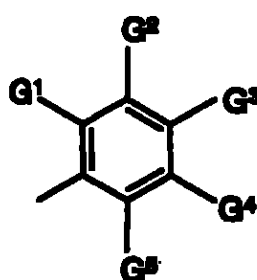
en donde X^8 es un enlace directo ó se selecciona de O y N(R^{16}), en donde R^{16} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^{15} es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^9 es un enlace directo ó se selecciona de O, CO y N(R^{17}), en donde R^{17} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^9 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1 -Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo; y

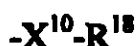
Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia



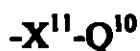
Ia

en donde G^1 se selecciona de halógeno, trifluorometil, ciano, nitro, hidroxí, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-

6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, (3-6C)alquenoilamino, N-(1-6C)alquil(3-6C)alquenoilamino, (3-6C)alquinoilamino, N-(1-6C)alquil-(3-6C)alquinoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^{10} es un enlace directo ó se selecciona de O y N(R^{19}), en donde R^{19} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^{18} es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^{11} es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R^{20}), CO, CH(OR²⁰), CON(R^{20}), N(R^{20})CO, SO₂N(R^{20}), N(R^{20})SO₂, C(R^{20})₂O, C(R^{20})₂S y N(R^{20})C(R^{20})₂, en donde R^{20} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^{10} es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi, y cualquier grupo heterociclilo en Q^{10} lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo,

y cada uno de G^2 , G^3 , G^4 y G^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxí, amino, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: --CH=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, -CH=CH-CH=N-, -N=CH-N=CH-, -CH=N-CH=N-, -N=CH-CH=N-, -N=N-CH=CH-, -CH=CH-N=N-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-S-, -S-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O-, -O-

CH₂-CH₂-O-, -S-CH₂-S-, -S-CH₂-CH₂-S-, -CH=CH-NH-, -NH-CH=CH-, -CH₂-CH₂-NH-, -NH-CH₂-CH₂-, -N=CH-NH-, -NH-CH=N-, -NH-CH₂-NH-, -O-CH=N-, -N=CH-O-, -S-CH=N-, -N=CH-S-, -O-CH₂-NH-, -NH-CH₂-O-, -S-CH₂-NH-, -NH-CH₂-S-, -O-N=CH-, -CH=N-O-, -S-N=CH-, -CH=N-S-, -O-NH-CH₂-, -CH₂-NH-O-, -S-NH-CH₂-, -CH₂-NH-S-, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -NH-NH-CH₂-, -CH₂-NH-NH-, -N=N-NH-ó -NH-N=N-,

o G¹ tiene cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto y G² y G³ juntos o G³ y G⁴ juntos forman un grupo de fórmula: --CH=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, -CH=CH-CH=N-, -N=CH-N=CH-, -CH=N-CH=N-, -N=CH-CH=N-, -N=N-CH=CH-, -CH=CH-N=N-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-S-, -S-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -S-CH₂-S-, -S-CH₂-CH₂-S-, -CH=CH-NH-, -NH-CH=CH-, -CH₂-CH₂-NH-, -NH-CH₂-CH₂-, -N=CH-NH-, -NH-CH=N-, -NH-CH₂-NH-, -O-CH=N-, -N=CH-O-, -S-CH=N-, -N=CH-S-, -O-CH₂-NH-, -NH-CH₂-O-, -S-CH₂-NH-, -NH-CH₂-S-, -O-N=CH-, -CH=N-O-, -S-N=CH-, -CH=N-S-, -O-NH-CH₂-, -CH₂-NH-O-, -S-NH-CH₂-, -CH₂-NH-S-, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -NH-NH-CH₂-, -CH₂-NH-NH-, -N=N-NH-ó -NH-N=N-,

y el anillo heterocíclico o heteroarílico bicíclico de 9-ó 10-miembros, formado cuando G¹ y G² juntos, G² y G³ juntos ó G³ y G⁴ juntos se enlazan, lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarífica del anillo bicíclico 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, y cualquier anillo heterocíclico bicíclico así formado lleva opcionalmente 1 ó 2 grupos oxo o tioxo; o su sal de aceptación farmacéutica.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se provee un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde cada uno de m, R¹, R², R³ y Q² tiene cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto y

157

Z es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹¹), CO, CH(OR¹¹), CON(R¹¹), N(R¹¹)CO, SO₂N(R¹¹), N(R¹¹)SO₂, OC(R¹¹)₂, SC(R¹¹)₂ y N(R¹¹)C(R¹¹)₂, en donde R¹¹ es hidrógeno o (1-6C)alquilo; y

Q¹ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C) cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicilil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en el grupo Q¹-Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R¹²), CO, CH(OR¹²), CON(R¹²), N(R¹²)CO, SO₂N(R¹²), N(R¹²)SO₂, CH=CH y C≡C en donde R¹² es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹-Z-grupo lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (-?-6C)alcanoilaraino, N-(1-6C)alquil(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanesulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanesulfonilamino, o de un grupo de la fórmula :



en donde X⁷ es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹⁴), CO, CH(OR¹⁴), CON(R¹⁴), N(R¹⁴)CO, SO₂N(R¹⁴), N(R¹⁴)SO₂, C(R¹⁴)₂O, C(R¹⁴)₂S y N(R¹⁴)C(R¹⁴)₂, en donde R¹⁴ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q⁸ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicilil-(1-6C)alquilo,

150

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X⁸ es un enlace directo ó se selecciona de O y N(R¹⁶), en donde R¹⁶ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R¹⁵ es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X⁹ es un enlace directo ó se selecciona de O, CO y N(R¹⁷), en donde R¹⁷ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q⁹ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquil y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se provee un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde cada uno de m, R¹, R², R³ y Q² tiene cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto y

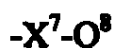
159

Z se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹¹), CO, CH(OR¹¹), CON(R¹¹), N(R¹¹)CO, SO₂N(R¹¹), N(R¹¹)SO₂, OC(R¹¹)₂, SC(R¹¹)₂ y N(R¹¹)C(R¹¹)₂, en donde R¹¹ es hidrógeno o (1-6C)alquilo; y

Q¹ es (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicilil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en el grupo Q¹-Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R¹²), CO, CH(OR¹²), CON(R¹²), N(R¹²)CO, SO₂N(R¹²), N(R¹²)SO₂, CH=CH y C≡C en donde R¹² es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X⁷ es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹⁴), CO, CH(OR¹⁴), CON(R¹⁴), N(R¹⁴)CO, SO₂N(R¹⁴), N(R¹⁴)SO₂, C(R¹⁴)₂O, C(R¹⁴)₂S y N(R¹⁴)C(R¹⁴)₂, en donde R¹⁴ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q⁸ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicilil-(1-6C)alquilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o

diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxí, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:

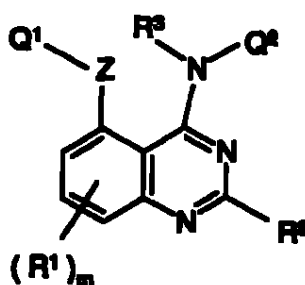


en donde X^8 es un enlace directo ó se selecciona de O y N(R^{16}), en donde R^{16} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^{15} es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^9 es un enlace directo ó se selecciona de O, CO y N(R^{17}), en donde R^{17} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^9 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi, y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo.

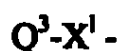
De acuerdo con otro aspecto de la invención se provee un derivado de quinazolina de la Fórmula I



I

en donde m es 0, 1, 2 ó 3;

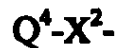
cada grupo R^1 , que puede ser el mismo o diferente, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, isociano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N -(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N -di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N -(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, (3-6C)alquenoilamino, N -(1-6C)alquil(3-6C)alquenoilamino, (3-6C)alquinoilamino, N -(1-6C)alquil-(3-6C)alquinoilamino, N -(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N -di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N -(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^1 es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R⁴), CO, CH(OR⁴), CON(R⁴), N(R⁴)CO, SO₂N(R⁴), N(R⁴)SO₂, OC(R⁴)₂, SC(R⁴)₂ y N(R⁴)C(R⁴)₂, en donde R⁴ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q³ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenal-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo, o (R¹)_m es (1-3C)alquilenodioxo,

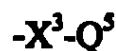
y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en un sustituyente R¹ se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R⁵), CO, CH(OR⁵), CON(R⁵), N(R⁵)CO, SO₂(R⁵), N(R⁵)SO₂, CH=CH y C≡C en donde R⁵ es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH₂=CH-o HC≡C-en un sustituyente R¹ lleva opcionalmente en la posición terminal CH₂= o HC≡-un sustituyente seleccionado de halógeno, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxycarbonilo, N -(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N -di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo o de un grupo de la fórmula:



en donde X^2 es un enlace directo ó se selecciona de CO y $N(R^6)CO$, en donde R^6 es hidrógeno o (1-6C)alquil, y Q^4 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 , o CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^3 es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO_2 , $N(R^7)$, CO, $CH(OR^7)$, $CON(R^7)$, $N(R^7)CO$, $SO_2N(R^7)$, $N(R^7)SO_2$, $C(R^7)_2O$, $C(R^7)_2S$ y $N(R^7)C(R^7)_2$, en donde R^7 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^5 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

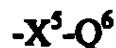
y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-

163

6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^4 es un enlace directo ó se selecciona de O y N(R^9), en donde R^9 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^8 es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonilamino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^5 es un enlace directo ó se selecciona de O y N(R^{10}), en donde R^{10} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^6 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

R^2 es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

R^3 es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

Z es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R^{11}), CO, CH(OR¹¹), CON(R^{11}), N(R^{11})CO, SO₂N(R^{11}), N(R^{11})SO₂, OC(R^{11})₂, SC(R^{11})₂ y N(R^{11})C(R^{11})₂, en donde R^{11} es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

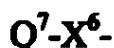
Q^1 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo, o, cuando Z es un enlace directo ó O, Q^1 puede ser (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino(1-6C)alquilo, di-[(1-

164

6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquiltio-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilsulfinil-(1-6C)alquilo o (1-6C)alquilsulfonil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en el grupo Q^1 -Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R¹²), CO, CH(OR¹²), CON(R¹²), N(R¹²)CO, SO₂N(R¹²), N(R¹²)SO₂, CH=CH y C≡C en donde R¹² es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH₂=CH-o HC≡C-en el grupo Q^1 -Z- lleva opcionalmente en la posición terminal CH₂= o HC≡ un sustituyente seleccionado de halógeno, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo o de un grupo de la fórmula:



en donde X⁶ es un enlace directo ó se selecciona de CO y N(R¹³)CO, en donde R¹³ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q⁷ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicilil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en el grupo Q^1 -Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X⁷ es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹⁴), CO, CH(OR¹⁴), CON(R¹⁴), N(R¹⁴)CO, SO₂N(R¹⁴), N(R¹⁴)SO₂, C(R¹⁴)₂O,

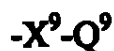
165

$C(R^{14})_2S$ y $N(R^{14})C(R^{14})_2$, en donde R^{14} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^8 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicli-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, $\underline{N}$ -(1-6C)alquilcarbamoilo, $\underline{N,N}$ -di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, $\underline{N}$ -(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, $\underline{N}$ -(1-6C)alquilsulfamoilo, $\underline{N,N}$ -di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y $\underline{N}$ -(1-6C)alquil(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^8 es un enlace directo ó se selecciona de O y N(R^{16}), en donde R^{16} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^{15} es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:

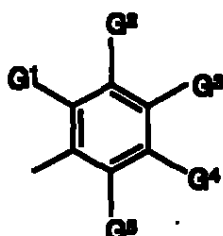


en donde X^9 es un enlace directo ó se selecciona de O y N(R^{17}) en donde R^{17} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^9 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicli-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo; y

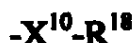
166

Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia

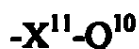


Ia

en donde G^1 se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, (3-6C)alquenoilamino, N-(1-6C)alquil-(3-6C)alquenoilamino, (3-6C)alquinoilamino, N-(1-6C)alquil-(3-6C)alquinoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^{10} es un enlace directo ó se selecciona de O y $N(R^{19})$, en donde R^{19} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^{18} es halogeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^{11} es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO₂, $N(R^{20})$, CO, CH(OR²⁰), CON(R²⁰), $N(R^{20})CO$, SO₂ $N(R^{20})$, $N(R^{20})SO_2$, $C(R^{20})_2O$, $C(R^{20})_2S$ y $N(R^{20})C(R^{20})_2$, en donde R^{20} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^{10} es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de

169

halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi, y cualquier grupo heterocíclico en Q^{10} lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo,

y cada uno de G^2 , G^3 , G^4 y G^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-6C)alquilo, (2-8C)alqueno, (2-8C)alquino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{S}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{S}-$, $-\text{O}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{S}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ o $-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$,

o G tiene cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto y G^2 y G^3 juntos o G^3 y G^4 juntos forman un grupo de fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{S}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{S}-$, $-\text{O}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{S}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ o $-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$,

y el anillo heterocíclico o heteroarílico bicíclico de 9 ó 10 miembros, formado cuando G^1 y G^2 juntos, G^2 y G^3 juntos o G^3 y G^4 juntos se enlazan,

V6B

lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarilica del anillo bicíclico 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, y cualquier anillo heterocíclico bicíclico así formado lleva opcionalmente 1 ó 2 grupos oxo o tioxo; o su sal de aceptación farmacéutica.

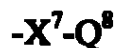
De acuerdo con un aspecto más de la invención se provee un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde cada uno de m , R^1 , R^2 , R^3 y Q^2 tiene cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto y

Z es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO^2 , $N(R^{11})$, CO, $CH(OR^{11})$, $CON(R^{11})$, $N(R^{11})CO$, $SO_2N(R^{11})$, $N(R^{11})SO_2$, $OC(R^{11})_2$, $SC(R^{11})_2$ y $N(R^{11})C(R^{11})_2$, en donde R^{11} es hidrógeno o (1-6C)alquilo; y

Q^1 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en el grupo Q^1-Z se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO_2 , $N(R^{12})$, CO, $CH(OR^{12})$, $CON(R^{12})$, $N(R^{12})CO$, $SO_2N(R^{12})$, $N(R^{12})SO_2$, $CH=CH$ y $C\equiv C$ en donde R^{12} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, $\underline{N}$ -(1-6C)alquilcarbamoilo, $\underline{N,N}$ -di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, $\underline{N}$ -(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, $\underline{N}$ -(1-6C)alquilsulfamoilo, $\underline{N,N}$ -di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-

6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:

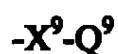


en donde X^7 es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹⁴), CO, CH(OR¹⁴), CON(R¹⁴), N(R¹⁴)CO, SO₂N(R¹⁴), N(R¹⁴)SO₂, C(R¹⁴)₂O, C(R¹⁴)₂S y N(R¹⁴)C(R¹⁴)₂, en donde R¹⁴ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q⁸ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^8 es un enlace directo ó se selecciona de O y N(R¹⁶), en donde R¹⁶ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R¹⁵ es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^9 es un enlace directo ó se selecciona de O y N(R¹⁷), en donde R¹⁷ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q⁹ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-

170

6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1 -Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo.

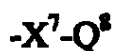
De acuerdo con un aspecto más de la invención se provee un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde cada uno de m, R^1 , R^2 , R^3 y Q^2 tiene cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto y

Z se selecciona de O, S, SO, SO_2 , $N(R^{11})$, CO, $CH(OR^{11})$, $CON(R^{11})$, $N(R^{11})CO$, $SO_2N(R^{11})$, $N(R^{11})SO_2$, $OC(R^{11})_2$, $SC(R^{11})_2$ y $N(R^{11})C(R^{11})_2$, en donde R^{11} es hidrógeno o (1-6C)alquilo; y

Q^1 es (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicilil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cadena (2-6C)alquilenos en el grupo Q^1 -Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO_2 , $N(R^{12})$, CO, $CH(OR^{12})$, $CON(R^{12})$, $N(R^{12})CO$, $SO_2N(R^{12})$, $N(R^{12})SO_2$, $CH=CH$ y $C\equiv C$ en donde R^{12} es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en el grupo Q^1 -Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:

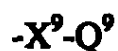


en donde X^7 es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹⁴), CO, CH(OR¹⁴), CON(R¹⁴), N(R¹⁴)CO, SO₂N(R¹⁴), N(R¹⁴)SO₂, C(R¹⁴)₂O, C(R¹⁴)₂S y N(R¹⁴)C(R¹⁴)₂, en donde R¹⁴ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q⁸ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^8 es un enlace directo ó se selecciona de O y N(R¹⁶), en donde R¹⁶ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R¹⁵ es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^9 es un enlace directo ó se selecciona de O y N(R¹⁷), en donde R¹⁷ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q⁹ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo, que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo.

En esta especificación el término genérico "alquilo" incluye grupos alquilo tanto de cadena recta como de cadena ramificada tales como grupos propilo, isopropilo y tert-butilo, y (3-7C)cicloalquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. No obstante, referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicos por la versión de cadena recta únicamente; referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tales como "isopropilo" son específicos por la versión de cadena ramificada únicamente y referencias a grupos cicloalquilo individuales tales como "ciclopentilo" son específicas para ese anillo de 5 miembros únicamente. Un convención similar se aplica a otros términos genéricos, por ejemplo (1-6C)alcoxi incluye metoxi, etoxi, ciclopropiloxi y ciclopentiloxi, (1-6C)alquilamino incluye metilamino, etilamino, ciclobutilamino y ciclohexilamino, y di-[(1-6C)alquil]amino incluye dimetilamino, dietilamino, N-ciclobutil-N-metilamino y N-ciclohexil-N-etilamino.

Hay que entender que, en la medida en que ciertos de los compuestos de Fórmula I definidos más arriba pueden existir en formas racémicas o de actividad óptica en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, La invención incluye en su definición cualquier forma racémica o de actividad óptica que posee la actividad ya mencionada. La síntesis de formas de actividad óptica puede llevarse a cabo por técnicas estándar de química orgánica bien conocidas en el arte, por ejemplo, por síntesis de materiales iniciales de actividad óptica o por resolución de una forma racémica.

Análogamente, la actividad ya mencionada puede evaluarse empleando técnicas de laboratorio estándar mencionadas a partir de ahora.

Valores apropiados para los radicales genéricos mencionados más arriba incluyen aquellos que se exponen más adelante.

Un valor adecuado para uno cualquiera de los grupos 'Q' (Q¹, Q² a Q¹⁰) cuando éste es arilo o para el grupo arilo en un grupo 'Q' es, por ejemplo, fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo.

Un valor apropiado para uno cualquiera de los grupos 'Q' (Q^1 , Q^3 a Q^8) cuando éste es (3-7C)cicloalquilo o para el grupo (3-7C)cicloalquilo en un grupo 'Q' es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o biciclo[2.2.1]heptilo y un valor apropiado para uno cualquiera de los grupos 'Q' (Q^1 , Q^3 a Q^8) cuando éste es (3-7C)cicloalquenilo o para el grupo (3-7C)cicloalquenilo en un grupo 'Q' es, por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo.

Un valor apropiado para uno cualquiera de los grupos 'Q' (Q^1 , Q^3 a Q^{10}) cuando éste es heteroarilo o para el grupo heteroarilo en un grupo 'Q' es, por ejemplo, un anillo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros o un anillo bicíclico de 9 ó 10 miembros con hasta cinco heteroátomos de anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo o naftiridinilo.

Un valor apropiado para uno cualquiera de los grupos 'Q' grupos (Q^1 , Q^3 a Q^{10}) cuando éste es heterociclilo o para el grupo heterociclilo en un grupo 'Q' es, por ejemplo, un anillo monocíclico o bicíclico no-aromático de 3 a 10 miembros, saturado o parcialmente saturado con hasta cinco heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, oxepanilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahydro-1,4-tiazinilo, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahydropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahydropirimidinilo, preferiblemente tetrahydrofaranilo, tetrahydropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazinilo, piperidinilo o piperazinilo, más preferiblemente tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydropiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolino, 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-ilo, piperidino, piperidin-4-ilo o piperazin-1-ilo. Un valor

apropiado para dicho grupo que lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo o tiox es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo.

Un valor apropiado para un grupo 'Q' cuando éste es heteroaril-(1-6C)alquilo es, por ejemplo, heteroarilmetilo, 2-heteroariletilo y 3-heteroarilpropilo. La invención comprende valores apropiados correspondientes para grupos 'Q' cuando, por ejemplo, en lugar de un grupo heteroaril-(1-6C)alquilo, se encuentra presente un grupo aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo o heterociclí-(1-6C)alquilo.

Valores apropiados para cualquiera de los grupos 'R' (R^1 a R^{20}), o para varios grupos en un sustituyente R^1 , o para G^1 o para varios grupos en G^1 , o para cualquiera de los grupos 'G' (G^2 a G^5) en Q^2 , o para varios grupos en Q^2 , o para Q^1 o para varios grupos en Q^1 , o para varios grupos en el grupo Q^1 -Z- incluyen:

para halógeno	fluoro, cloro, bromo y yodo;
para (1-6C)alquilo:	metilo, etilo, propilo, isopropilo y <u>tert</u> -butilo;
para (2-8C)alquenilo:	vinilo, isopropenilo, alilo y but-2-enilo;
para (2-8C)alquinilo:	etinilo, 2-propinilo y but-2-inilo;
para (1-6C)alcoxi:	metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi;
para (2-6C)alqueniloxi:	viniloxi y aliloxi;
para (2-6C)alquiniloxi:	etiniloxi y 2-propiniloxi;

para (1-6C)alquiltio:	metiltio, etiltio y propiltio;
para (1-6C)alquilsulfinilo:	metilsulfinilo y etilsulfinilo;
para (1-6C)alquilsulfonilo:	metilsulfonilo y etilsulfonilo;
para (1-6C)alquilamino:	metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino y butilamino;
para di-[(1-6C)alquil]amino:	dimetilamino, dietilamino, <u>N</u> -etil- <u>N</u> -metilamino y diisopropilamino;
para (1-6C)alcoxicarbonilo:	metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo y <u>tert</u> -butoxycarbonilo;
para <u>N</u> -(1-6C)alquilcarbamoilo:	<u>N</u> -metilcarbamoilo, <u>N</u> -etilcarbamoilo y <u>N</u> -propilcarbamoilo;
para <u>N,N</u> -di-[(1-6C)alquil]carbamoilo:	<u>N,N</u> -dimetilcarbamoilo, <u>N</u> -etil- <u>N</u> -metilcarbamoilo y <u>N,N</u> -dietilcarbamoilo;
para (2-6C)alcanoilo:	acetilo y propionilo;
para (2-6C)alcanoiloxi:	acetoxi y propioniloxi;
para (2-6C)alcanoilamino:	acetamido y propionamido;
para <u>N</u> -(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino:	<u>N</u> -metilacetamido y <u>N</u> -metilpropionamido;

76

para <u>N</u> -(1-6C)alquilsulfamoilo:	<u>N</u> -metilsulfamoilo y N-etilsulfamoilo;
para <u>N,N</u> -di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo:	<u>N,N</u> -dimetilsulfamoilo;
para (1-6C)alcanosulfonilamino:	metanosulfonilamino y etanosulfonilamino;
para <u>N</u> -(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino:	<u>N</u> -metilmetanosulfonilamino y <u>N</u> -metiletanosulfonilamino;
para (3-6C)alquenoilamino:	acrilamido, metacrilamido y crotonamido;
para <u>N</u> -(1-6C)alquil-(3-6C)alquenoilamino:	<u>N</u> -metilacrilamido y <u>N</u> -metilcrotonamido; propiolamido;
para (3-6C)alquinoilamino:	acrilamido, metacrilamido y crotonamido;
para <u>N</u> -(1-6C)alquil-(3-6C)alquinoilamino:	<u>N</u> -metilpropiolamido;
para amino-(1-6C)alquilo:	aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo y 3-aminopropilo;

para (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo:	metilaminometilo, etilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, 2-etilaminoetilo y 3-metilaminopropilo;
para di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo:	dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo y 3-dimetilaminopropilo;
para halógeno-(1-6C)alquilo:	clorometilo, 2-cloroetilo, 1-cloroetilo y 3-cloropropilo;
para hidroxí-(1-6C)alquilo:	hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo;
para (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo:	metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo;
para ciano-(1-6C)alquilo:	cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo y 3-cianopropilo;
para (1-6C)alquiltio-(1-6C)alquilo:	metiltiometilo, etiltiometilo, 2-metiltioetilo, 1-metiltioetilo y 3-metiltiopropilo;
para (1-6C)alquilsulfinil-(1-6C)alquilo:	metilsulfinilmetilo, etilsulfinilmetilo, 2-metilsulfiniletilo, 1-metilsulfiniletilo y metilsulfinilpropilo;

para (1-6C)alquilsulfonil- metilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo,
(1-6C)alquilo: 2-metilsulfoniletilo, 1-metilsulfoniletilo
y 3-metilsulfonilpropilo;

para (2-6C)alcanoilamino- acetamidometilo, propionamidometilo y
(1-6C)alquilo: 2-acetamidoetilo; y

para (1- metoxycarbonilaminometilo,
6C)alcoxicarbonilamino- etoxycarbonilaminometilo, tert-
(1-6C)alquilo: butoxycarbonilaminometilo y 2-
metoxycarbonilaminoetilo.

Un valor apropiado para $(R^1)_m$ cuando éste es un grupo (1-3C)alquilenodioxo es, por ejemplo, metilenodioxo o etilenodioxo y sus átomos de oxígeno ocupan posiciones de anillo adyacentes.

Cuando, como se definió más arriba en el texto, un grupo R^1 forma a grupo de la fórmula Q^3-X^1 y, por ejemplo, X^1 es un grupo enlazante $OC(R^4)_2$, es el átomo de carbono, no el átomo de oxígeno, del grupo enlazante $OC(R^4)_2$ el que se une al anillo de quinazolina y el átomo de oxígeno se une al grupo Q^3 . Análogamente, cuando, por ejemplo un grupo CH_3 en un sustituyente R^1 lleva un grupo de la fórmula $-X^3-Q^5$ y, por ejemplo, X^3 es un grupo enlazante $C(R^7)_2O$, es el átomo de carbono, no el átomo de oxígeno, del grupo enlazante $C(R^7)_2O$ el que se une al grupo CH_3 y el átomo de oxígeno se une al grupo Q^5 . Una convención similar se aplica a la unión de los grupos de las fórmulas Q^4-X^2 y $-X^7-Q^7$.

Como se definió más arriba en el texto, átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en un sustituyente R^1 puede separarse opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo tal como O, $CON(R^5)$ o $C\equiv C$. Por ejemplo, la inserción de un grupo $C\equiv C$ grupo en la cadena etileno en un grupo 2-morfolinoetoxi da origen a un grupo 4-morfolinobut-2-inilo y, por ejemplo, la inserción de un grupo

FR

CONH en la cadena etileno en un grupo 3-metoxipropoxi da origen a, por ejemplo, un grupo 2-(2-metoxiacetamido)etoxi.

Cuando, como se definió más arriba en el texto, cualquier grupo $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ó $\text{HC}\equiv\text{C}-$ en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal $\text{CH}_2=$ ó $\text{HC}\equiv$ un sustituyente tal como un grupo de la fórmula Q^4-X^2- en donde X^2 es, por ejemplo, NHCO y Q^4 es un grupo heterociclil-(1-6C)alquilo, sustituyentes R^1 apropiados así formados incluyen, por ejemplo, grupos $\text{N}-[\text{heterociclil}(1-6\text{C})\text{alquil}]\text{carbamoilvinilo}$ tales como grupos $\text{N}-(2\text{-pirrolidin-1-iletíl})\text{carbamoilvinilo}$ o grupos $\text{N}-[\text{heterociclil}(1-6\text{C})\text{alquil}]\text{carbamoiletínilo}$ tales como $\text{N}-(2\text{-pirrolidin-1-iletíl})\text{carbamoiletínilo}$.

Cuando, como se definió más arriba en el texto, cualquier grupo CH_2 o CH_3 en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 CH_3 uno o más de sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo, hay convenientemente 1 ó 2 sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo presentes en cada dicho grupo CH_2 y hay convenientemente 1, 2 ó 3 sustituyentes presentes en cada dicho grupo CH_3 .

Cuando, como se definió más arriba en el texto, cualquier grupo CH_2 o CH_3 en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente como se definió más arriba en el texto, sustituyentes R^1 apropiados así formados incluyen, por ejemplo, grupos heterociclil(1-6C)alcoxi hidroxi-sustituídos tales como 2-hidroxi-3-piperidinopropoxi y 2-hidroxi-3-morfolinopropoxi, grupos amino-(2-6C)alcoxi hidroxi-sustituídos tales como 3-amino-2-hidroxipropoxi, grupos (1-6C)alquilamino-(2-6C)alcoxi hidroxi-sustituídos tales como 2-hidroxi-3-metilaminopropoxi, grupos di-[(1-6C)alquil]amino-(2-6C)alcoxi hidroxi-sustituídos tales como 3-dimetilamino-2-hidroxipropoxi, grupos heterociclil(1-6C)alquilamino hidroxi-sustituídos tales como 2-hidroxi-3-piperidinopropilamino y 2-hidroxi-3-morfolinopropilamino, grupos amino-(2-6C)alquilamino hidroxi-sustituídos tales como 3-amino-2-hidroxipropilamino, grupos (1-6C)alquilamino-(2-6C)alquilamino hidroxi-sustituídos tales como 2-

hidroxi-3-metilaminopropilamino, grupos di-[(1-6C)alquil]amino-(2-6C)alquilamino hidroxi-sustituídos tales como 3-dimetilamino-2-hidroxiopropilamino, grupos (1-6C)alcoxi hidroxi-sustituídos tales como 2-hidroxietoxi, grupos (1-6C)alcoxi hidroxi-sustituídos tales como 2-metoxietoxi y 3-etoxipropoxi, grupos (1-6C)alcoxi (1-6C)alquilsulfonyl-sustituídos tales como 2-metilsulfonyletoxi y grupos (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo heterociclil-sustituídos tales como 2-morfolinoetilaminometilo, 2-piperazin-1-iletilaminometilo y 3-morfolinopropilaminometilo.

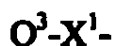
Consideraciones similares se aplican a las uniones y sustituciones en el grupo -Z-Q¹.

Cuando, como se definió más arriba en el texto, G¹ y G² juntos forman, por ejemplo, un grupo de fórmula -O-CH=CH-, es el átomo de oxígeno, no el átomo de carbono, el que se une a la posición orto- del anillo fenilo de fórmula Ia y el átomo de carbono se une a la posición meta-adyacente del anillo fenilo de fórmula Ia. Análogamente, cuando, por ejemplo, G² y G³ juntos forman, por ejemplo, un grupo de fórmula -CH=CH-CH=N-, es el átomo de carbono, no el átomo de nitrógeno, el que se une a la posición meta- G² del anillo fenilo de fórmula Ia y el átomo de nitrógeno se une a la posición para- G³ adyacente del anillo fenilo de fórmula Ia. Una convención similar se aplica a la unión de los grupos cuando, por ejemplo, G³ y G⁴ se juntan.

Una sal apropiada de aceptación farmacéutica de un compuesto de la fórmula I es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico; o, por ejemplo, una sal de un compuesto de la fórmula I que es suficiente acídica, por ejemplo una sal de metal alcalino o alcalinotérreo tal como una sal de calcio o magnesio, o una sal de amonio, o una sal con una base orgánica tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Compuestos novedosos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, derivados de quinazolina de la fórmula I, o sus sales de aceptación farmacéutica, en donde, a menos que se establezca lo contrario, cada uno de m , R^1 , R^2 , R^3 , Z , Q^1 y Q^2 tiene cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto o en los párrafos (a) a (ee) a partir de ahora:

(a) m es 1 ó 2, y cada grupo R^1 , que puede ser el mismo o diferente, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, ti-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, (3-6C)alquenoilamino, N-(1-6C)alquil-(3-6C)alquenoilamino, (3-6C)alquinoilamino y N-(1-6C)alquil-(3-6C)alquinoilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^1 es un enlace directo ó se selecciona de O, $N(R^4)$, $CON(R^4)$, $N(R^4)CO$ y $OC(R^4)_2$ en donde R^4 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^3 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, cicloalquil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, $N(R)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, $CH=CH$ y $C\equiv C$ en donde R^5 es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2-CH- ó $HC\equiv C-$ en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal $CH_2=$ ó $HC\equiv$ un sustituyente seleccionado de carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo o de un grupo de la fórmula:



en donde X^2 es un enlace directo ó es CO ó $N(R^6)CO$, en donde R^6 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^4 es heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo, y en donde cualquier grupo CH_2 o

CH₃ en un sustituyente R¹ lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X³ es un enlace directo ó se selecciona de O, N(R⁷), CON(R⁷), N(R⁷)CO y C(R⁷)₂O, en donde R⁷ es hidrógeno (1-6C)alquilo, y Q⁵ es heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo, y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente en R¹ lleva opcionalmente 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, N-(1-6C)alquilcarbamoilo y N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, o lleva opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:



en donde X⁴ es un enlace directo ó se selecciona de O y N(R⁹), en donde R⁹ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R⁸ es hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonilamino-(1-6C)alquilo, y de un grupo de la fórmula:

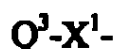


en donde X⁵ es un enlace directo ó se selecciona de O y N(R¹⁰), en donde R¹⁰ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q⁶ es heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(b) m es 1 ó 2, y cada grupo R¹, que puede ser el mismo o diferente, se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, metilo, etilo, propilo, vinilo, etinilo, metoxi, etoxi, propoxi, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, N-

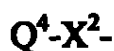
metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, acetamido, propionamido, acrilamido y propiolamido, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^1 es un enlace directo ó se selecciona de O, NH, CONH, NHCO y OCH_2 y Q^3 es fenilo, bencilo, ciclopropilmetilo, 2-tienilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-imidazol-1-iletilo, 3-imidazol-1-ilpropilo, 2-(1,2,3-triazolil)etilo, 3-(1,2,3-triazolil)propilo, 2-, 3- ó 4-piridilmetilo, 2-(2-, 3- o 4-piridil)etilo, 3-(2-, 3- ó 4-piridil)propilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, morfolino, 1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-ilo, piperidino, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-, 3- ó 4-homopiperidinilo, piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilmetilo, morfolinometilo, piperidinometilo, 3- ó 4-piperidinilmetilo, 1-, 3- ó 4-homopiperidinilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, pirrolidin-2-ilmetililo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etilo, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-piperidin-3-iletilo, 2-piperidin-4-iletilo, 2-homopiperidin-1-iletilo, 3-homopiperidin-1-ilpropilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo, 2-homopiperazin-1-iletilo o 3-homopiperazin-1-ilpropilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileo en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CONH, NHCO, $CH=CH$ y $C\equiv C$,

y en donde cualquier grupo $CH_2=CH-$ ó $HC\equiv C-$ en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal $CH_2=$ o $HC\equiv$ un sustituyente seleccionado de carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 4-metilaminobutilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo o 4-dimetilaminobutilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^2 es un enlace directo ó es CO, NHCO o N(Me)CO y Q^4 es piridilo, piridilmetilo, 2-piridiletilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 4-pirrolidin-1-ilbutilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, morfolinometilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 4-morfolinobutilo, piperidinometilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 4-piperidinobutilo, piperidin-3-ilmetilo, 2-piperidin-3-iletilo, piperidin-4-ilmetilo, 2-piperidin-4-iletilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo o 4-piperazin-1-ilbutilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino, o de un grupo de la fórmula



en donde X^3 es un enlace directo ó se selecciona de O, NH, CONH, NHCO y CH_2O y Q^5 es piridilo, piridilmetilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, piperidin-3-ilmetilo, 2-piperidin-3-iletilo, piperidin-4-ilmetilo, 2-piperidin-4-iletilo, 2-piperazin-1-iletilo o 3-piperazin-1-ilpropilo,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, metilo, etilo y metoxi, o lleva opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:



en donde X^4 es un enlace directo ó se selecciona de O y NH y R^8 es 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, aminometilo,

185

2-aminoetilo, 3-aminopropilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminopropilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, acetamidometilo, metoxycarbonilaminometilo, etoxycarbonilaminometilo o tert-butoxycarbonilaminometilo, y de un grupo de la fórmula:



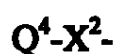
en donde X^5 es un enlace directo ó se selecciona de O y NH y Q^6 es pirrolidin-1-ilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, morfolinometilo, 2-morfohnoetilo, 3-morfolinopropilo, piperidinometilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazini-1-iletilo o 3-piperazin-1-ilpropilo, cada uno de los cuales lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, metilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(c) m es 1 ó 2 y los grupos R^1 , que pueden ser los mismos o diferentes, se encuentran localizados en las posiciones 6- y/o 7- y se seleccionan de hidroxí, amino, metilo, etilo, propilo, vinilo, etinilo, metoxi, etoxi, propoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamido, propionamido, benciloxi, ciclopropilmetoxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 3-imidazol-1-ilpropoxi, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi, 3-(1,2,3-triazol-1-il)propoxi, pirid-2-ilmetoxi, pirid-3-ilmetoxi, pirid-4-ilmetoxi, 2-pirid-2-iletoxi, 2-pyrid-3-iletoxi, 2-pirid-4-iletoxi, 3-pirid-2-ilpropoxi, 3-pirid-3-ilpropoxi, 3-pirid-4-ilpropoxi, pirrolidin-1-ilo, morfolino, piperidino, piperazin-1-ilo, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-

1-iletoxi, 3-homopiperazin-1-ilpropoxi, 2-pirrolidin-1-iletilamino, 3-pirrolidin-1-ilpropilamino, pirrolidin-3-ilamino, pirrolidin-2-ilmetilamino, 2-pirrolidin-2-iletilamino, 3-pirrolidin-2-ilpropilamino, 2-morfolinoetilamino, 3-morfolinopropilamino, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etilamino, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propilamino, 2-piperidinoetilamino, 3-piperidinopropilamino, piperidin-3-ilamino, piperidin-4-ilamino, piperidin-3-ilmetilamino, 2-piperidin-3-iletilamino, piperidin-4-ilmetilamino, 2-piperidin-4-iletilamino, 2-homopiperidin-1-iletilamino, 3-homopiperidin-1-ilpropilamino, 2-piperazin-1-iletilamino, 3-piperazin-1-ilpropilamino, 2-homopiperazin-1-iletilamino o 3-homopiperazin-1-ilpropilamino,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C) alquilen en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CH=CH y C≡C, y cuando R^1 es un grupo vinilo o etinilo, el sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal CH₂= o HC≡ un sustituyente seleccionado de N-(2-dimetilaminoetil)carbamoilo, N-(3-dimetilaminopropil)carbamoilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 4-metilaminobutilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo y 4-dimetilaminobutilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^2 es un enlace directo ó es NHCO o N(Me)CO y Q^4 es imidazolilmetilo, 2-imidazoliletilo, 3-imidazolilpropilo, piridilmetilo, 2-piridiletilo, 3-piridilpropilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 4-pirrolidin-1-ilbutilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilol, morfolinometilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 4-morfolinobutilo, piperidinometilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 4-piperidinobutilo, piperidin-3-ilmetilo, 2-piperidin-3-iletilo, piperidin-4-ilmetilo, 2-piperidin-4-iletilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo o 4-piperazin-1-ilbutilo,

137

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ lleva opcionalmente en dicho grupo CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo, piridilo o heterociclilo en un sustituyente en R¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamilo, metilo, etilo y metoxi, y un grupo piperidin-3-ilmetilo o piperidin-4-ilmetilo en un sustituyente R¹ es opcionalmente N-sustituido con 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-piperazin-1-iletilo o 3-piperazin-1-ilpropilo, cuyos últimos 8 sustituyentes llevan cada uno opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, metilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(d) m es 1 y el grupo R¹ se encuentra localizado en la posición 6- ó 7- y se selecciona de hidroxilo, amino, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamido, propionamido, benciloxi, 2-imidazol-1-iletexi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletexi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletexi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletexi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletexi, 2-homopiperidin-1-iletexi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletexi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletexi o 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileo en un sustituyente R¹ se separan opcionalmente por la

inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CH=CH y C≡C, y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en un sustituyente en R¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(e) m es 0;

(f) R² es hidrógeno;

(g) R³ es hidrógeno;

(h) Z es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹¹) y CO;

(i) Z se selecciona de CON(R¹¹), N(R¹¹)CO, SO₂N(R¹¹), N(R¹¹)SO₂, OC(R¹¹)₂, SC(R¹¹)₂ y N(R¹¹)C(R¹¹)₂, en donde R¹¹ es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

(j) el grupo Q¹-Z- se selecciona de (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-8C)alqueniloxi, (2-8C)alquiniloxi, halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, halógeno-(1-6C)alcoxi, hidroxilo-(1-6C)alcoxi, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alcoxi, ciano-(1-6C)alcoxi, amino-(1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alcoxi y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alcoxi,

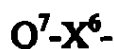
o Z es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹¹) y CO en donde R¹¹ es hidrógeno ó (1-6C)alquilo, y Q¹ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo ó heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en el grupo Q¹-Z- se separan opcionalmente por la inserción

189

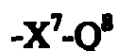
en la cadena de un grupo seleccionado de O, N(R¹²), CON(R¹²), N(R¹²)CO, CH=CH y C≡C en donde R¹² es hidrógeno ó (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH₂=CH- ó HC≡C- en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente en la posición terminal CH₂= o HC≡ un sustituyente seleccionado de carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo ó un grupo de la fórmula:



en donde X⁶ es un enlace directo ó es CO ó N(R¹³)CO, en donde R¹³ es hidrógeno ó (1-6C)alquilo, y Q⁷ es heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxí, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, o de un grupo de la fórmula



en donde X⁷ es un enlace directo ó se selecciona de O, N(R¹⁴), CON(R¹⁴), N(R¹⁴)CO y C(R¹⁴)₂O, en donde R¹⁴ es hidrógeno ó (1-6C)alquilo, y Q⁸ es heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo ó heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo ó heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxí, amino, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, N-(1-6C)alquilcarbamoilo y N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, o lleva opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula



en donde X⁸ es un enlace directo ó se selecciona de O y N(R¹⁶), en donde R¹⁶ es hidrógeno ó (1-6C)alquilo, y R¹⁵ es hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino-(1-

6C)alquilo ó (1-6C)alcoxycarbonilamino-(1-6C)alquilo, y un grupo de la fórmula:



en donde X^9 es un enlace directo ó se selecciona de O y N(R¹⁷), en donde R¹⁷ es hidrógeno ó (1-6C)alquilo, y Q^9 es heterociclilo ó heterocicli-(1-6C)alquilo el cual lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

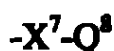
(k) el grupo Q^1-Z se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-aminoetoxi, 3-aminopropoxi, 2-metilaminoetoxi, 3-metilaminopropoxi, 2-etilaminoetoxi, 3-etilaminopropoxi, 2-dimetilaminoetoxi, 3-dimetilaminopropoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi y cicloheptilmetoxi,

o Z es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO₂ y NH y Q^1 es fenilo, bencilo, 2-tienilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-imidazol-1-iletilo, 3-imidazol-1-ilpropilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etilo, 3-(1,2,3-triazol-1-il)propilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propilo, 2-, 3- ó 4-piridilmetilo, 2-(2-, 3- ó 4-piridil)etilo, 3-(2-, 3- ó 4-piridil)propilo, oxetan-3-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, 3- ó 4-tetrahidropiranilo, 3- ó 4-oxepanilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, morfolino, 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-ilo, piperidino, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-, 3- ó 4-homopiperidinilo, piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilmetilo, morfolinometilo, piperidinometilo, 3- ó 4-piperidinilmetilo, 1-, 3- ó 4-homopiperidinilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etilo, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propilo, 2-piperidinoetil, 3-piperidinopropilo, 2-piperidin-3-

iletilo, 2-piperidin-4-iletilo, 2-homopiperidin-1-iletilo, 3-homopiperidin-1-ilpropilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo, 2-homopiperazin-1-iletilo ó 3-homopiperazin-1-ilpropilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en el grupo Q^1-Z - se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CONH, NHCO, CH=CH y C≡C,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ con el Q^1-Z - lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino, o de un grupo de la fórmula:



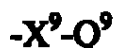
en donde X^7 es un enlace directo ó se selecciona de O, NH, CONH, NHCO y CH₂O y Q^8 es piridilo, piridilmetilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, piperidin-3-ilmetilo, 2-piperidin-3-iletilo, piperidin-4-ilmetilo, 2-piperidin-4-iletilo, 2-piperazin-1-iletilo ó 3-piperazin-1-ilpropilo,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo ó heterociclilo en el grupo Q^1-Z - lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, metilo, etil y metoxi, o lleva opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:



en donde X^8 es un enlace directo ó se selecciona de O y NH y R^{15} es 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminopropilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo,

acetamidometilo, metoxycarbonilaminometilo, etoxycarbonilaminometilo ó tert-butoxicarbonilaminometilo, y de un grupo de la fórmula:



en donde X^9 es un enlace directo ó se selecciona de O y NH y Q^9 es pirrolidin-1-ilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, morfolinometilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, piperidinometilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazin-1-iletilo ó 3-piperazin-1-ilpropilo, cada uno de los cuales lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, metilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(1) el grupo Q^1-Z se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, fenoxi, feniltio, anilino, benciloxi, ciclopropilmetoxi, tetrahydrofuran-3-iloxi, 3- ó 4-tetrahidropiraniloxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 3-imidazol-1-ilpropoxi, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 3-(1,2,3-triazol-1-il)propoxi, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxi, pirrolidin-1-ilo, morfolino, piperidino, piperazin-1-ilo, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, homopiperidin-3-iloxi, homopiperidin-4-iloxi, homopiperidin-3-ilmetoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi, 3-homopiperazin-1-ilpropoxi, 2-pirrolidin-1-iletilamino, 3-pirrolidin-1-ilpropilamino, pirrolidin-3-ilamino, pirrolidin-2-ilmetilamino, 2-pirrolidin-2-iletilamino, 3-pirrolidin-2-ilpropilamino, 2-morfolinoetilamino, 3-morfolinopropilamino, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-

1,4-tiazin-4-il)etilamino, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propilamino, 2-piperidinoetilamino, 3-piperidinopropilamino, piperidin-3-ilamino, piperidin-4-ilamino, piperidin-3-ilmetilamino, 2-piperidin-3-iletilamino, piperidin-4-ilmetilamino, 2-piperidin-4-iletilamino, homopiperidin-3-ilamino, homopiperidin-4-ilamino, homopiperidin-3-ilmetilamino, 2-homopiperidin-1-iletilamino, 3-homopiperidin-1-ilpropilamino, 2-piperazin-1-iletilamino, 3-piperazin-1-ilpropilamino, 2-homopiperazin-1-iletilamino ó 3-homopiperazin-1-ilpropilamino,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en el grupo Q¹-Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CH=CH y C≡C,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo ó heterociclilo en el grupo Q¹-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamilo, metilo, etilo y metoxi, y un grupo piperidin-3-ilmetilo ó piperidin-4-ilmetilo en el grupo Q¹-Z es opcionalmente N-sustituido con 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-piperazin-1-iletilo ó 3-piperazin-1-ilpropilo, cuyos 8 últimos sustituyentes lleva cada uno opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, metilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(m) el grupo Q¹-Z- se selecciona de propoxi, isopropoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, fenoxi, benciloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi,

tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, homopiperidin-3-iloxi, homopiperidin-4-iloxi, homopiperidin-3-ilmetoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi, ó 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en donde cualquier CH_2 o CH_3 en el $\text{Q}^1\text{-Z}$ lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino, y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z}$ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z}$ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

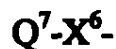
(n) Z es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO_2 , $\text{N}(\text{R}^{11})$ y CO en donde R^{11} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^1 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z}$ se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, $\text{N}(\text{R}^{12})$, $\text{CON}(\text{R}^{12})$, $\text{N}(\text{R}^{12})\text{CO}$, $\text{CH}=\text{CH}$ y $\text{C}\equiv\text{C}$ en donde R^{12} es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ó $\text{HC}\equiv\text{C}-$ en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z}$ lleva opcionalmente en la posición terminal $\text{CH}_2=$ ó $\text{HC}\equiv$ un sustituyente seleccionado de carbamoilo, $\text{N}-(1-6\text{C})\text{alquilcarbamoilo}$, $\text{N,N-di-}[(1-6\text{C})\text{alquil}] \text{carbamoilo}$, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-

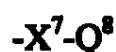
195

6C)alquilo y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo o de un grupo de la fórmula :



en donde X^6 es un enlace directo ó es CO ó $N(R^{13})CO$, en donde R^{13} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^7 es heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxí, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, o de un grupo de la fórmula:

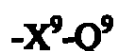


en donde X^7 es un enlace directo ó se selecciona de O, $N(R^{14})$, $CON(R^{14})$, $N(R^{14})CO$ y $C(R^{14})_2O$, en donde R^{14} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^8 es heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxí, amino, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, N-(1-6C)alquilcarbamoilo y N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, o lleva opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:



en donde X^8 es un enlace directo ó se selecciona de O y $N(R^{16})$, en donde R^{16} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^{15} es hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonilamino-(1-6C)alquilo, y a grupo de la fórmula:



en donde X^9 es un enlace directo ó se selecciona de O y $N(R^{17})$, en donde R^{17} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^9 es heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los

mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterocíclico en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(o) Z es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO₂ y NH y Q¹ es fenilo, bencilo, 2-tienilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-imidazol-1-iletilo, 3-imidazol-1-ilpropilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etilo, 3-(1,2,3-triazol-1-il)propilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propilo, 2-, 3- ó 4-piridilmetilo, 2-(2-, 3- ó 4-piridil)etilo, 3-(2-, 3- ó 4-piridil)propilo, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 3- ó 4-tetrahidropiraniilo, 3- ó 4-oxepaniilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, morfolino, 1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-ilo, piperidino, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-, 3- ó 4-homopiperidinilo, piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilmetilo, morfolinometilo, piperidinometilo, 3- ó 4-piperidinilmetilo, 1-, 3- ó 4-homopiperidinilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etilo, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-piperidin-3-iletilo, 2-piperidin-4-iletilo, 2-homopiperidin-1-iletilo, 3-homopiperidin-1-ilpropilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo, 2-homopiperazin-1-iletilo ó 3-homopiperazin-1-ilpropilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en el grupo Q¹-Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CONH, NHCO, CH=CH y C≡C,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino, o de un grupo de la fórmula:

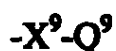


en donde X^7 es un enlace directo o se selecciona de O, NH, CONH, NHCO y CH_2O y Q^8 es piridilo, piridilmetilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, piperidin-3-ilmetilo, 2-piperidin-3-iletilo, piperidin-4-ilmetilo, 2-piperidin-4-iletilo, 2-piperazin-1-iletilo ó 3-piperazin-1-ilpropilo,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroaril o heterociclilo en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamilo, metilo, etilo y metoxi, o lleva opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:



en donde X^8 es un enlace directo ó se selecciona de O y NH y R^{15} es 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminopropilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, acetamidometilo, metoxicarbonilaminometilo, etoxicarbonilaminometilo o tert-butoxicarbonilaminometilo, y de un grupo de la fórmula:



en donde X^9 es un enlace directo ó se selecciona de O y NH y Q^9 es pirrolidin-1-ilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, morfolinometilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, piperidinometilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazin-1-iletilo ó 3-piperazin-1-ilpropilo, cada uno de los cuales lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, metil y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-Z -grupo lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(p) el grupo Q¹-Z- se selecciona de fenoxi, feniltio, anilino, benciloxi, ciclopropilmetoxi, tetrahydrofuran-3-iloxi, 3- ó 4-tetrahidropiraniloxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 3-imidazol-1-ilpropoxi, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 3-(1,2,3-triazol-1-il)propoxi, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxi, pirrolidin-1-ilo, morfolino, piperidino, piperazin-1-ilo, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, homopiperidin-3-iloxi, homopiperidin-4-iloxi, homopiperidin-3-ilmetoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi, 3-homopiperazin-1-ilpropoxi, 2-pirrolidin-1-iletilamino, 3-pirrolidin-1-ilpropilamino, pirrolidin-3-ilamino, pirrolidin-2-ilmetilamino, 2-pirrolidin-2-iletilamino, 3-pirrolidin-2-ilpropilamino, 2-morfolinoetilamino, 3-morfolinopropilamino, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etilamino, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propilamino, 2-piperidinoetilamino, 3-piperidinopropilamino, piperidin-3-ilamino, piperidin-4-ilamino, piperidin-3-ilmetilamino, 2-piperidin-3-iletilamino, piperidin-4-ilmetilamino, 2-piperidin-4-iletilamino, homopiperidin-3-ilamino, homopiperidin-4-ilamino, homopiperidin-3-ilmetilamino, 2-homopiperidin-1-iletilamino, 3-homopiperidin-1-ilpropilamino, 2-piperazin-1-iletilamino, 3-piperazin-1-ilpropilamino, 2-homopiperazin-1-iletilamino ó 3-homopiperazin-1-ilpropilamino,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileo en el grupo Q¹-Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CH=CH y C≡C,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ un sustituyente

seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo ó heterociclilo en el grupo Q¹-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamilo, metilo, etilo y metoxi, y un grupo piperidin-3-ilmetilo o piperidin-4-ilmetilo en el grupo Q¹-Z- es opcionalmente N-sustituido con 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-piperazin-1-iletilo ó 3-piperazin-1-ilpropilo, cuyos últimos 8 sustituyentes lleva cada uno opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, metilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(q) el grupo Q¹-Z- se selecciona de fenoxi, benciloxi, tetrahydrofuran-3-iloxi, tetrahydropiran-3-iloxi, tetrahydropiran-4-iloxi, 2-imidazol-1-iletexi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletexi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletexi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletexi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletexi, 2-homopiperidin-1-iletexi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, homopiperidin-3-iloxi, homopiperidin-4-iloxi, homopiperidin-3-ilmetoxi, 2-piperazin-1-iletexi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletexi o 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH² o CH³ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

200

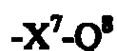
y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(r) Z se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹¹) y CO en donde R¹¹ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q¹ es (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en el grupo Q¹-Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, N(R¹²), CON(R¹²), N(R¹²)CO, CH=CH y C≡C en donde R¹² es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X⁷ es un enlace directo ó se selecciona de O, N(R¹⁴), CON(R¹⁴), N(R¹⁴)CO y C(R¹⁴)₂O, en donde R¹⁴ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q⁸ es heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo ó heterociclilo-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, N-(1-6C)alquilcarbamoilo y N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, o lleva opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:



en donde X⁸ (sic) es un enlace directo ó se selecciona de O y N(R¹⁶), en donde R¹⁶ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R¹⁵ es hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-

6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo ó (1-6C)alcoxycarbonilamino-(1-6C)alquilo, y un grupo de la fórmula:



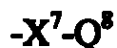
en donde X^9 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^{17})$, en donde R^{17} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^9 es heterociclilo o heterocicilil-(1-6C)alquilo el cual lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(s) Z se selecciona de O, S, SO, SO_2 y NH y Q^1 es oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 3- ó 4-tetrahidropiranilo, 3- ó 4-oxepanilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, morfolino, 1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-ilo, piperidino, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-, 3- ó 4-homopiperidinilo, piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilmetilo, morfolinometilo, piperidinometilo, 3 ó 4-piperidinilmetilo, 1-, 3- ó 4-homopiperidinilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etilo, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-piperidin-3-iletilo, 2-piperidin-4-iletilo, 2-homopiperidin-1-iletilo, 3-homopiperidin-1-ilpropilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo, 2-homopiperazin-1-iletilo ó 3-homopiperazin-1-ilpropilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en el grupo Q^1-Z se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CONH, NHCO, $CH=CH$ y $C\equiv C$,

y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^7 es un enlace directo ó se selecciona de O, NH, CONH, NHCO y CH_2O y Q^8 es piridilo, piridilmetilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, piperidin-3-ilmetilo, 2-piperidin-3-iletilo, piperidin-4-ilmetilo, 2-piperidin-4-iletilo, 2-piperazin-1-iletilo ó 3-piperazin-1-ilpropilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamilo, metilo, etil y metoxi, o lleva opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:



en donde X^8 es un enlace directo ó se selecciona de O y NH y R^{15} es 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminopropilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, acetamidometilo, metoxycarbonilaminometilo, etoxycarbonilaminometilo o tert-butoxycarbonilaminometilo, y de un grupo de la fórmula:



en donde X^9 es un enlace directo ó se selecciona de O y NH y Q^9 es pirrolidin-1-ilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, morfolinometilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, piperidinometilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazin-1-iletilo ó 3-piperazin-1-ilpropilo, cada uno de los cuales lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, metilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(t) el grupo Q¹-Z- se selecciona de ciclopropilmetoxi, tetrahydrofuran-3-iloxi, 3- ó 4-tetrahidropiraniloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, homopiperidin-3-iloxi, homopiperidin-4-iloxi, homopiperidin-3-ilmetoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi, 3-homopiperazin-1-ilpropoxi, 2-pirrolidin-1-iletilamino, 3-pirrolidin-1-ilpropilamino, pirrolidin-3-ilamino, pirrolidin-2-ilmetilamino, 2-pirrolidin-2-iletilamino, 3-pirrolidin-2-ilpropilamino, 2-morfolinoetilamino, 3-morfolinopropilamino, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etilamino, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propilamino, 2-piperidinoetilamino, 3-piperidinopropilamino, piperidin-3-ilamino, piperidin-4-ilamino, piperidin-3-ilmetilamino, 2-piperidin-3-iletilamino, piperidin-4-ilmetilamino, 2-piperidin-4-iletilamino, homopiperidin-3-ilamino, homopiperidin-4-ilamino, homopiperidin-3-ilmetilamino, 2-homopiperidin-1-iletilamino, 3-homopiperidin-1-ilpropilamino, 2-piperazin-1-iletilamino, 3-piperazin-1-ilpropilamino, 2-homopiperazin-1-iletilamino ó 3-homopiperazin-1-ilpropilamino,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileo en el grupo Q¹-Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CH=CH y C≡C,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamilo,

metilo, etilo y metoxi, y un grupo piperidin-3-ilmetilo ó piperidin-4-ilmetilo en el grupo Q¹-Z es opcionalmente N-sustituido con 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-piperazin-1-iletilo ó 3-piperazin-1-ilpropilo, cuyos últimos 8 sustituyentes lleva cada uno opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, metilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z grupo lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

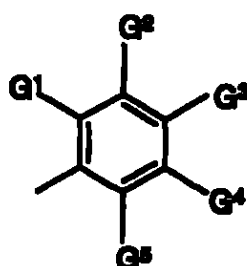
(u) el grupo Q¹-Z- se selecciona de tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, homopiperidin-3-iloxi, homopiperidin-4-iloxi, homopiperidin-3-ilmetoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi o 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(v) Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G^1 se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (1-6C)alcoxi,

y cada uno de G^2 , G^3 , G^4 y G^5 que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (1-6C)alcoxi;

(w) Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia en donde G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ó $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,

y el anillo heteroarilo ó heterocíclico formado cuando G^1 y G^2 juntos se enlazan lleva opcionalmente en la porción heteroarilo o heterocíclica del anillo bicíclico 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (1-6C)alcoxi, y cualquier anillo heterocíclico bicíclico así formado lleva opcionalmente 1 ó 2 grupos oxo ó tioxo,

y cada uno de G^3 , G^4 y G^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (1-6C)alcoxi;

(x) Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia en donde G^1 se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinil y (1-6C)alcoxi,

y G^2 y G^3 juntos o G^3 y G^4 juntos forman un grupo de fórmula:

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ó $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,

y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10-miembros formado cuando G^2 y G^3 juntos o G^3 y G^4 se enlazan lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinil y (1-6C)alcoxi, y cualquier anillo heterocíclico bicíclico así formado lleva opcionalmente 1 ó 2 grupos oxo o tioxo ,

y cada uno de G^4 y G^5 o G^2 y G^3 , según sea apropiado, que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (1-6C)alcoxi;

(y) Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia en donde G^1 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etil , vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, metoxi y etoxi,

y cada uno de G^2 , G^3 , G^4 y G^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, vinilo, arilo, isopropenilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, metoxi y etoxi;

(z) Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia en donde G^1 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi,

y cada uno de G^2 , G^3 , G^4 y G^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi;

(aa) Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia en donde G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$,

y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10-miembros así formado lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo,

metilo, etilo, metoxi y etoxi, y cualquier anillo heterocíclico bicíclico así formado lleva opcionalmente 1 ó 2 grupos oxo o tioxo,

y cada uno de G^3 , G^4 y G^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi;

(bb) Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia en donde G^1 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, metoxi y etoxi,

y G^2 y G^3 juntos o G^3 y G^4 juntos forman un grupo de fórmula: -CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- ó -O-CH₂-O-,

y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10-miembros así formado lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi,

y cualquier anillo heterocíclico bicíclico así formado lleva opcionalmente 1 ó 2 oxo o tioxo grupos,

y cada uno de G^4 y G^5 o G^2 y G^5 , según sea apropiado, que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi;

(cc) Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia en donde G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: -O-CH₂-O-,

y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- miembros así formado lleva opcionalmente en la porción heterocíclica del anillo bicíclico 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi, y el anillo heterocíclico bicíclico así formado lleva opcionalmente 1 grupo oxo o grupos tioxo,

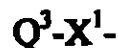
cada uno de G^3 y G^4 , que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi,

y G^5 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro o bromo;

208

(dd) m es 1 ó 2, y cada grupo R^1 , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-(C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino,

N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, (3-6C)alquenoilamino, N-(1-6C)alquil(3-6C)alquenoilamino, (3-6C)alquinoilamino y N-(1-6C)alquil-(3-6C)alquinoilamino, o de un grupo de la fórmula:

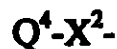


en donde X^1 es un enlace directo ó se selecciona de O, $N(R^4)$, $CON(R^4)$, $N(R^4)CO$ y $OC(R^4)_2$

en donde R^4 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^3 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, cicloalquil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, $N(R^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, $CH=CH$ y $C\equiv C$ en donde R^5 es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo $CH_2=CH-$ o $HC\equiv C-$ en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal $CH_2=$ o $HC\equiv$ un sustituyente seleccionado de carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo o de un grupo de la fórmula:

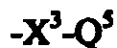


en donde X^2 es un enlace directo ó es CO o $N(R^6)CO$, en donde R^6 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^4 es heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

and en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 grupo en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente

204

seleccionado de hidroxilo, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^3 es un enlace directo ó se selecciona de O, $N(R^7)$, $CON(R^7)$, $N(R^7)CO$ y $C(R^7)_2O$, en donde R^7 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^5 es heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, N -(1-6C)alquilcarbamoilo y N,N -di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, o lleva opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:



en donde X^4 es un enlace directo ó se selecciona de O y $N(R^9)$, en donde R^9 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^8 es hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonilamino-(1-6C)alquilo, y de un grupo de la fórmula:



en donde X^5 es un enlace directo ó se selecciona de O, CO y $N(R^{10})$, en donde R^{10} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^6 es heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 oxo sustituyentes; y

(ee) el grupo Q^1-Z se selecciona de (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alkoxi, (2-8C)alqueniloxi, (2-8C)alquiniloxi, halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, halógeno-(1-6C)alcoxi, hidroxilo-(1-

6C)alcoxi, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alcoxi, ciano-(1-6C)alcoxi, amino-(1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alcoxi y di-[(1-6C)alquil]amino(1-6C)alcoxi,

o Z es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹¹) y CO en donde R¹¹ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q¹ es arilo, aril-(1-6C)alquilo (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en el grupo Q¹-Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, N(R¹²), CON(R¹²), N(R¹²)CO, CH=CH y C≡C en donde R¹² es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH₂=CH- ó HC≡C- en el grupo Q¹-Z- grupo lleva opcionalmente en la posición terminal CH₂= o HC≡ un sustituyente seleccionado de carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo o from a grupo de la fórmula:



en donde X⁶ es un enlace directo ó es CO o N(R¹³)CO, en donde R¹³ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q⁷ es heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, o de un grupo de la fórmula:



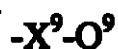
en donde X⁷ es un enlace directo ó se selecciona de O, N(R¹⁴), CON(R¹⁴), N(R¹⁴)CO y C(R¹⁴)₂O, en donde R¹⁴ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q⁸ es heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en el Q¹-Z- lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o

diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, N-(1-6C)alquilcarbamoilo y N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, o lleva opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:



en donde X^8 es un enlace directo ó se selecciona de O y N(R^{16}), en donde R^{16} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^{15} es hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonilamino-(1-6C)alquilo, y a grupo de la fórmula:



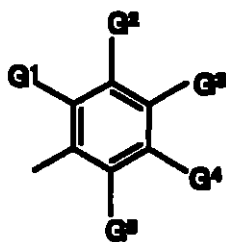
en donde X^9 es un enlace directo ó se selecciona de O, CO y N(R^{17}), en donde R^{17} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^9 es heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1 -Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo.

Tal como se afirmó más arriba en el texto, ciertos compuestos de la presente invención, poseen una potencia sustancialmente mejor contra la familia Src de tirosina quinasa de no receptor, por ejemplo, c-Src y/o c-Yes, que contra tirosina quinasa de receptor EGF o tirosina quinasa de receptor VEGF. Grupos particulares de compuestos novedosos de la invención que poseen dicha selectividad incluyen, por ejemplo, derivados de quinazolina derivatives de la fórmula I, o sus sales de aceptación farmacéutica, en donde cada uno de m, R^1 , R^2 , R^3 , Z y Q^1 tiene cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto y:

(a) Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia

22



Ia

en donde G^1 es halógeno o trifluorometilo, cada uno de G^2 y G^5 es hidrógeno,

G^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (1-6C)alcoxi, y G^4 es halógeno o (1-6C)alcoxi;

(b) Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia en donde G^1 es fluoro, cloro, bromo, yodo o trifluorometilo,

cada uno de G^2 y G^5 es hidrógeno,

G^3 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi,

y G^4 es fluoro, cloro, bromo, metoxi o etoxi;

(c) Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia en donde G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: $-O-CH_2-O-$,

cada uno de G^3 y G^4 , que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y G^5 es halogeno; o

(d) Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia en donde G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: $--O-CH_2-O-$,

cada uno de G^3 y G^4 , que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi,

y G^5 se selecciona de fluoro, cloro o bromo.

Un compuesto preferido de la invención es un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde:

m es 0 ó m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 6- ó 7- y se selecciona de hidroxilo, amino, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamido, propionamido, benciloxi, 2-imidazol-1-iletóxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etóxi, 2-pirrolidin-1-iletóxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetóxi, 2-pirrolidin-2-iletóxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetóxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etóxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetóxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetóxi, 2-piperidin-3-iletóxi, piperidin-4-ilmetóxi, 2-piperidin-4-iletóxi, 2-homopiperidin-1-iletóxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletóxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletóxi y 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileo en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CH=CH y C≡C,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en un sustituyente R^1 sustituyente lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etil y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

el grupo Q'-Z- se selecciona de propoxi, isopropoxi, 2-hidroxietóxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietóxi, 3-metoxipropoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, fenoxi, benciloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 2-imidazol-1-iletóxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etóxi, 2-pirrolidin-1-iletóxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi,

214

pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, homopiperidin-3-iloxi, homopiperidin-4-iloxi, homopiperidin-3-ilmetoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi ó 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

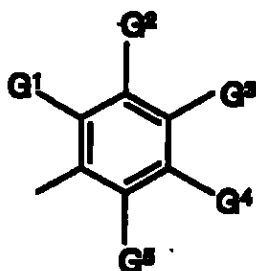
y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

cada uno de R^2 y R^3 es hidrógeno;

y Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G^1 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, y cada uno de G^2 , G^3 , G^4 y G^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi,

o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10- miembros así formado lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi, y cualquier anillo heterocíclico bicíclico así formado lleva opcionalmente 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, y cada uno de G^3 , G^4 y G^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi;

o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

Un compuesto adicional preferido de la invención es un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde:

m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, benciloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metilsulfoniletoxi, 3-metilsulfonilpropoxi y 2-(2-metoxietoxi)etoxi;

y en donde cualquier grupo CH_2 en un sustituyente R^1 que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxilo en dicho grupo CH_2 ;

el grupo Q^1-Z- se selecciona de propoxi, isopropoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-

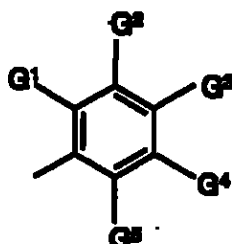
piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, N-metilpiperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, N-metilpiperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi,

y en donde cualquier grupo CH₂ en el grupo Q¹-Z- que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxilo en dicho grupo CH₂;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

cada uno de R² y R³ es hidrógeno; y

Q² es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G¹ se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, vinilo, isopropenilo y etinilo, cada uno de G³ y G⁴, que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, vinilo, arilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, y cada uno de G² y G⁵ es hidrógeno, o G¹ y G² juntos forma un grupo de fórmula: -CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- ó -O-CH₂-O-, y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10- miembros así formado lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo y metoxi, y cada uno de G³, G⁴ y G⁵, que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo y metoxi;

o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

Un compuesto adicional preferido de la invención es un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde

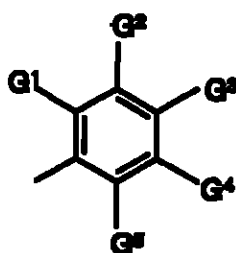
217

m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de hidroxilo, metoxi, benciloxi, 3-morfolinopropoxi, 2-hidroxio-3-morfolinopropoxi, 3-(4-metilpiperazino-1-il)propoxi, 2-hidroxio-3-(4-metilpiperazino-1-il)propoxi, 2-metoxietoxi y 2-(2-metoxietoxi)etoxi;

el grupo Q^1 -Z- se selecciona de isopropoxi, 2-metoxietoxi, ciclohexiloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 3-pirrolidino-1-ilpropoxi, N-metilpirrolidino-3-iloxi, 3-morfolinopropoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazino-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, N-metilpiperidino-4-iloxi, piperidino-4-ilmetoxi, N-metilpiperidino-4-ilmetoxi y 3-(4-metilpiperazino-1-il)propoxi,

cada uno de R^2 y R^3 es hidrógeno; y

Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G^1 se selecciona de fluoro, cloro, bromo y yodo, cada uno de G^3 y G^4 , que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, cloro y metoxi, y cada uno de G^2 y G^5 es hidrógeno,

o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$ ó $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, y cada uno de G^3 , G^4 y G^5 es hidrógeno;

o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

Un compuesto adicional preferido de la invención es un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde :

m es 0 ó m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición de 6- ó 7- y se selecciona de hidroxilo, amino, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamido, propionamido, benciloxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 2-pirrolidino-1-iletoxi, 3-pirrolidino-1-ilpropoxi, pirrolidino-3-iloxi, pirrolidino-2-ilmetoxi, 2-pirrolidino-2-iletoxi, 3-pirrolidino-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazino-4-il)etoxi, 3-(1,1-

dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi y 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en un sustituyente R¹ se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CH=CH y C≡C,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en un sustituyente en R¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, amino, metilo, etilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

el grupo Q¹-Z- se selecciona de fenoxi, benciloxi, tetrahydrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, homopiperidin-3-iloxi, homopiperidin-4-iloxi, homopiperidin-3-ilmetoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi ó 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

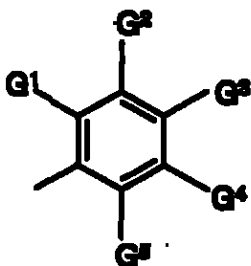
y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ grupo lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

cada uno de R^2 y R^3 es hidrógeno; y

Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G^1 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, y cada uno de G^2 , G^3 , G^4 y G^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10- miembros así formado lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi, y cualquier anillo heterocíclico bicíclico así formado lleva opcionalmente 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, y cada uno de G^3 , G^4 y G^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona

20

de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi;

o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

Un compuesto adicional preferido de la invención es un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde:

m es 1 y el grupo R¹ se localiza en la posición 7- y se selecciona de hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, benziloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metilsulfoniletoxi, 3-metilsulfonilpropoxi y 2-(2-metoxietoxi)etoxi;

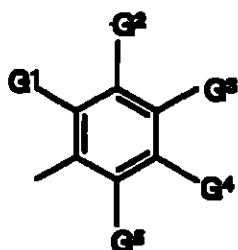
y en donde cualquier grupo CH² en un sustituyente R¹ que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxilo en dicho grupo CH₂;

el grupo Q¹-Z- se selecciona de tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydropyran-4-ilo, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-ilo, N-metilpirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-ilo, N-metilpiperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, N-metilpiperidin-4-ilo, piperidin-3-ilmetoxi, N-metilpiperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi,

y en donde cualquier grupo CH₂ en el grupo Q¹-Z- que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxilo en dicho grupo CH₂;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes xo;

cada uno de R^2 y R^3 es hidrógeno; y
 Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G^1 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, vinilo, isopropenilo y etinilo, cada uno de G^3 y G^4 , que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, y cada uno de G^2 y G^5 es hidrógeno, o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10- miembros así formado lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo y metoxi, y cada uno de G^3 , G^4 y G^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo y metoxi;
o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

Un compuesto adicional preferido de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

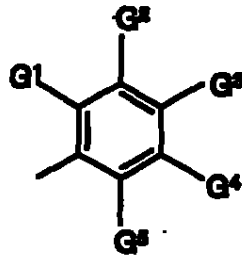
m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de hidroxilo, metoxi, benciloxi, 3-morfolinopropoxi, 2-hidroxio-3-morfolinopropoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 2-hidroxio-3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 2-metoxietoxi y 2-(2-metoxietoxi)etoxi;

el grupo Q^1-Z- se selecciona de tetrahydrofuran-3-iloxi, tetrahydropyran-4-iloxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 3-pyrrolidin-1-ilpropoxi, N-metilpyrrolidin-3-iloxi, 3-morfolinopropoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, N-

metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi,

cada uno de R^2 y R^3 es hidrógeno; and

Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G^1 se selecciona de fluoro, cloro, bromo y yodo, y cada uno de G^3 y G^4 , que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, cloro y metoxi, y cada uno de G^2 y G^5 es hidrógeno,

o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$ ó $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, y cada uno de G^3 , G^4 y G^5 es hidrógeno;

o su sal de ácido de aceptación farmacéutica.

Un compuesto adicional preferido de la invención es un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde:

m es 0 ó m es 1 y el grupo R^1 grupo se localiza en la posición 6- ó 7- y se selecciona de hidroxilo, amino, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamido, propionamido, benciloxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi y 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileo en un sustituyente R¹ se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CH=CH y C≡C,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en un sustituyente en R¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

el grupo Q¹-Z- se selecciona de tetrahydrofuran-3-iloxi, tetrahydropyran-3-iloxi, tetrahydropyran-4-iloxi, 2-pyrrolidin-1-yl-oxi, 3-pyrrolidin-1-yl-propoxy, pyrrolidin-3-iloxi, pyrrolidin-2-yl-methoxy, 2-pyrrolidin-2-yl-oxi, 3-pyrrolidin-2-yl-propoxy, 2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-piperidinoethoxy, 3-piperidinopropoxy, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-yl-oxi, 2-piperidin-3-yl-oxi, piperidin-4-yl-methoxy, 2-piperidin-4-yl-oxi, 2-homopiperidin-1-yl-oxi, 3-homopiperidin-1-yl-propoxy, homopiperidin-3-iloxi, homopiperidin-4-iloxi, homopiperidin-3-yl-methoxy, 2-piperazin-1-yl-oxi, 3-piperazin-1-yl-propoxy, 2-homopiperazin-1-yl-oxi o 3-homopiperazin-1-yl-propoxy,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

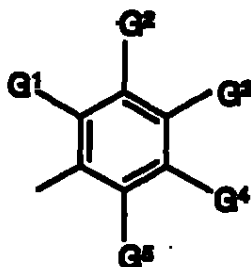
y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo y metoxi,

224

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

cada uno de R² y R³ es hidrógeno; y

Q² es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G¹ se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, y cada uno de G², G³, G⁴ y G⁵, que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, o G¹ y G² juntos forman un grupo de fórmula: --CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- ó -O-CH₂-O-, y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico así formado lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi, y cualquier anillo heterocíclico bicíclico así formado lleva opcionalmente 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, y cada uno de G³, G⁴ y G⁵, que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi; o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

Un compuesto adicional preferido de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

m es 1 y el grupo R¹ se localiza en la posición 7- y se selecciona de hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, benciloxi, 2-pirrolidin-1-iletexi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-(4-

metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metilsulfonietoxi, 3-metilsulfonilpropoxi y 2-(2-metoxietoxi)etoxi;

y en donde cualquier grupo CH^2 en un sustituyente R^1 que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxilo en dicho grupo CH_2 ;

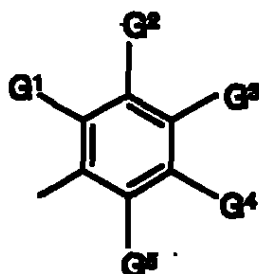
el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ se selecciona de tetrahydrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, N-metilpiperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, N-metilpiperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi,

y en donde cualquier grupo CH_2 en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxilo en dicho grupo CH_2 ;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

cada uno de R^2 y R^3 es hidrógeno; y

Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G^1 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, vinilo, isopropenilo y etinilo, cada uno de G^3 y G^4 , que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro,

226

cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, y cada uno de G^2 y G^3 es hidrógeno, o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10- miembros así formado lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo y metoxi, y cada uno de G^3 , G^4 y G^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo y metoxi; o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

Un compuesto adicional preferido de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, benciloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[(2S)-2-(N-metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-iletoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metilsulfoniletoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, 2-(2-metoxietoxi)etoxi, 2-(4-piridiloxi)etoxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi y 4-piridilmetoxi;

y en donde cualquier grupo CH_2 en un sustituyente R^1 que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxilo en dicho grupo CH_2 ;

el grupo Q^1-Z- se selecciona de tetrahydrofuran-3-iloxi, tetrahydropiran-4-iloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-

227

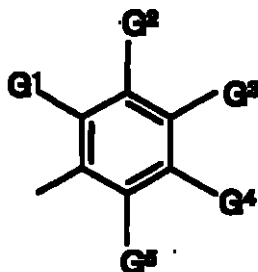
dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 3-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-3-iloxi, 4-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, N-metilpiperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi,

y en donde cualquier grupo CH₂ en el grupo Q¹-Z- que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxilo en dicho grupo CH₂;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

cada uno de R² y R³ es hidrógeno; y

Q² es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G¹ se selecciona de fluoro, cloro bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, vinilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y pirrolidin-1-ilo, G² es hidrógeno, cada uno de G³ y G⁴, que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, y G⁵ es hidrógeno o metoxi,

o G¹ y G² juntos forman un grupo de fórmula: -CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- ó -O-CH₂-O-, y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10- miembros así formado lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo y metoxi, y cada uno de G³, G⁴ y G⁵, que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo y metoxi;

o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

Un compuesto adicional preferido de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de hidroxi, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, benciloxi, 2-pirrolidin-1-iletóxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-piperidin-4-iletóxi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 2-homopiperidin-1-iletóxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletóxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[(2S)-2-carbamoilpirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-N-metilcarbamoil]pirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-N,N-dimetilcarbamoil]pirrolidin-1-il]etoxi, 2-tetrahidropiran-4-iletóxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metilsulfoniletóxi, 3-metilsulfonilpropoxi, 2-(2-metoxietoxi)etoxi, piperidin-4-ilmetilóxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-(4-piridilóxi)etoxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi, 4-piridilmetoxi y 3-cianopirid-4-ilmetoxi;

y en donde cualquier CH_2 en un sustituyente R^1 que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxi en dicho grupo CH_2 ;

el grupo Q^1-Z se selecciona de tetrahydrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 2-pirrolidin-1-iletlioxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletóxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 3-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-3-iloxi, 4-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, N-metilpiperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-

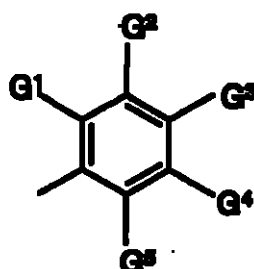
ilmetoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi,

y en donde cualquier CH_2 en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxilo en dicho grupo CH_2 ;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

cada uno de R^2 y R^3 es hidrógeno; y

Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia



en donde G^1 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, vinilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y pirrolidin-1-ilo, G^2 es hidrógeno, cada uno de G^3 y G^4 , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, y G^5 es hidrógeno o metoxi,

o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, y anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10- miembros así formados lleva opcionalmente en la porción heteroacíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo y metoxi, y cada uno de G^3 , G^4 y G^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo y metoxi;

o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

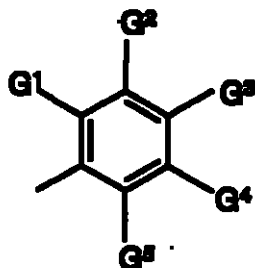
Un compuesto adicional preferido de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de hidroxí, metoxí, benciloxí, 3-morfolinopropoxí, 2-hidroxí-3-morfolinopropoxí, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxí, 2-hidroxí-3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxí, 2-metoxietoxí y 2-(2-metoxietoxí)etoxí;

el grupo $Q'-Z$ se selecciona de tetrahidrofuran-3-iloxí, tetrahidropiran-4-iloxí, 3-pirrolidin-1-ilpropoxí, N-metilpirrolidin-3-iloxí, 3-morfolinopropoxí, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxí, 2-piperidinoetoxí, N-metilpiperidin-4-iloxí, piperidin-4-ilmetoxí, N-metilpiperidin-4-ilmetoxí y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxí,

cada uno de R^2 y R^3 es hidrógeno;

y Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G^1 se selecciona de fluoro, cloro, bromo y yodo, cada uno de G^3 y G^4 , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, cloro y metoxí, y cada uno de G^2 y G^5 es hidrógeno,

o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$ ó $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, y cada uno de G^3 , G^4 y G^5 es hidrógeno;

o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

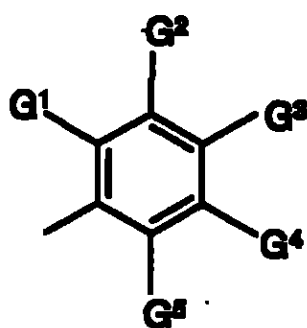
Un compuesto adicional preferido de la invención es un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde:

m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de metoxí, benciloxí, 2-pirrolidin-1-iletóxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxí, 2-piperidinoetoxí, 3-piperidinopropoxí, 2-morfolinoetoxí, 3-morfolinopropoxí, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxí, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxí, 2-[(2S)-2-(N-metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxí, 2-[(2S)-2-N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxí, 3-metilsulfonilpropoxí, 2-(4-piridiloxí)etoxí, 2-piridilmetoxí, 3-piridilmetoxí y 4-piridilmetoxí;

el grupo Q^1-Z se selecciona de tetrahidropiran-4-iloxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, 3-morfolinopropoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 4-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi;

cada uno de R^2 y R^3 es hidrógeno; y

Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G^1 se selecciona de cloro, bromo, trifluorometilo, metilo, metoxi y pirrolidin-1-ilo, G^2 es hidrógeno, G^3 se selecciona de hidrógeno y cloro, G^4 es metoxi, y G^5 es hidrógeno,

o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: $-CH=CH-CH=C(Cl)-$, $-O-CH=C(Cl)-$ ó $-O-CH_2-O-$, cada uno de G^3 y G^4 es hidrógeno, y G^5 es hidrógeno o cloro;

o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

Un compuesto adicional preferido de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde :

m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, benciloxi, 2-pirrolidin-1-iletexi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-piperidin-4-iletexi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-homopiperidin-1-iletexi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletexi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(4-

232

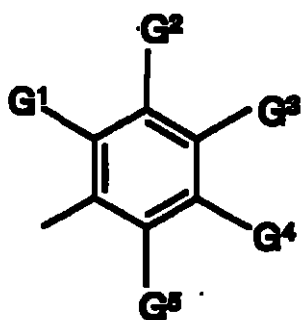
cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[(2S)-2-carbamoilpirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-(N-metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-(4-piridiloxi)etoxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi, 4-piridilmetoxi y 2-cianopirid-4-ilmetoxi,

y en donde cualquier grupo CH₂ en un sustituyente R¹ que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxilo en dicho grupo CH₂;

el grupo Q¹-Z- se selecciona de tetrahidropiran-4-iloxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, 3-morfolinopropoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 4-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi;

cada uno de R² y R³ es hidrógeno; y

Q² es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G¹ se selecciona de cloro, bromo, trifluorometilo, metilo, metoxi y pirrolidin-1-ilo, G² es hidrógeno, G³ se selecciona de hidrógeno y cloro, G⁴ es metoxi, y G⁵ es hidrógeno,

o G¹ y G² juntos forman un grupo de fórmula: -OCH=CH-, -O-CH=C(Cl)- ó -O-CH₂-O-, cada uno de G³ y G⁴ es hidrógeno, y G⁵ es hidrógeno o cloro; o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

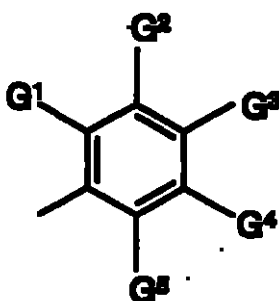
Un compuesto adicional preferido de la invención es un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde

m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de metoxi, benciloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[(2S)-2-(N-metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, 2-(4-piridiloxi)etoxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi y 4-piridilmetoxi;

el grupo Q^1-Z se selecciona de tetrahidropiran-4-iloxi, 4-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi;

cada uno de R^2 y R^3 es hidrógeno; y

Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: $-O-CH_2-O-$, cada uno de G^3 y G^4 es hidrógeno, y G^5 es cloro;

o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

Un compuesto adicional preferido de la invención es un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde :

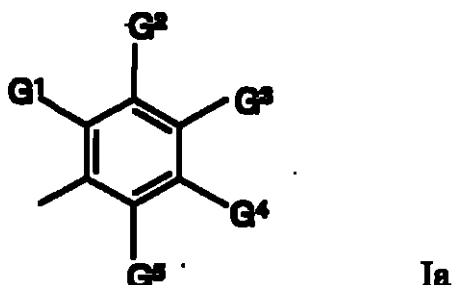
m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, benciloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[(2S)-2-carbamoilpirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-(N-metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi,

3-metilsulfonilpropoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-(4-piridiloxi)etoxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridylhnetoxi y 4-piridilmetoxi;

el grupo Q^1-Z se selecciona de tetrahidropiran-4-iloxi, 4-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi;

cada uno de R^2 y R^3 es hidrógeno; y

Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia



en donde G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: $-O-CH_2-O-$, cada uno de G^3 y G^4 es hidrógeno, y G^5 es cloro;

o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

Un compuesto preferido particular de la invención es, por ejemplo, un derivado de quinazolina de la fórmula I seleccionado:

4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5,7-di-(3-morfolinopropoxi)quinazolina,

4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina,

4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina,

4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,

4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-(3-morfolinopropoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,

4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-[2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,

4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-(2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,

4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahydrofuran-3-iloxiquinazolina,

4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-(3-morfolinopropoxi)-5-tetrahidrofuran-3-iloxiquinazolina,

4-(5-cloronaft-1-ilamino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina y 4-(3-clorobenzofuran-7-ilamino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina, o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

Un compuesto preferido particular adicional de la invención es, por ejemplo, un derivado de quinazolina de la fórmula I seleccionado de:

4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-isopropoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina y 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-isopropoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-il)propoxi]quinazolina, o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

Un compuesto preferido particular de la invención es, por ejemplo, un derivado de quinazolinade la fórmula I seleccionado de:

7-benciloxi-4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5-piperidin-4-iloxiquinazolina,
4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-(3-metilsulfonilpropoxi)-5-piperidin-4-iloxiquinazolina,
4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-metoxi-5-piperidin-4-ilmetoxiquinazolina,
4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina,
4-(2,5-dimetoxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina,
4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,
4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-(2-piperidinoetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,
4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-(2-morfolinoetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,
4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,
4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,
4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-(2-piperidinoetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,

4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,
4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-(4-piridiloxietoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,
4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-{2-[(2S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxil-5-tetroydropiran-4-iloxiquinazolina,
4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-{2-[(2S)-2-(N-metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxil}-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,
4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-(4-piridilmetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,
4-(5-metlioxi-2-pirrolidin-1-ilanilino)-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, y
4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5-ciclopentiloxi-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina;
o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

Un compuesto particular adicional preferido de la invención es, por ejemplo, un derivado de quinazolina de la fórmula I seleccionado de:

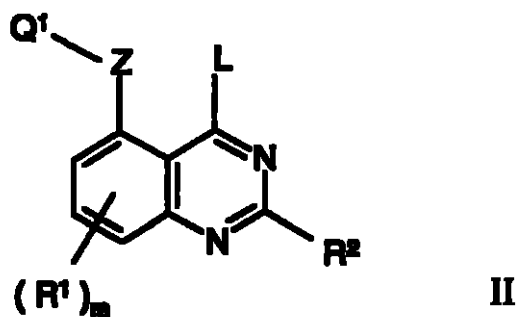
4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-ciclopentiloxi-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina,
4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-piperidin-4-iloxiquinazolina,
4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-metoxi-5-piperidin-4-iloxiquinazolina,
4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina,
4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-metoxi-5-piperidin-4-ilmetoxiquinazolina,
4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,
4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,
4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,

237

4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,
 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-(2-piperidinoetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,
 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-piridiloxi)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,
 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-piperidin-4-ilmetoxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina y
 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-(N-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina;
 o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

Un derivado de quinazolina de la fórmula I, o su sal de aceptación farmacéutica, puede prepararse por cualquier proceso conocido por ser aplicable a la preparación de compuestos relacionados químicamente. Tales procesos, cuando se usan para preparar un derivado de quinazolina de la fórmula I se prevén como una característica adicional de la invención y se ilustran por las siguientes variables representativas del proceso en las cuales, a menos que se afirme lo contrario, Q^1 , Z, m, R^1 , R^2 , R^3 y Q^2 tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto. Materiales iniciales necesarios pueden obtenerse por procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de dichos materiales iniciales se describe en conjunción con las siguientes variantes representativas del proceso y en los Ejemplos adjuntos. Alternativamente materiales iniciales necesarios se obtienen por procedimientos análogos a los ilustrados que se hallan en las habilidades ordinarias de un químico orgánico.

(a) La reacción, convenientemente en presencia de una base apropiada, de una quinazolina de la fórmula II



en donde L es un grupo desplazable y Q^1 , Z, m, R^1 y R^2 tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con una anilina de la fórmula



en donde Q^2 y R^3 tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, luego de lo cual cualquier grupo protector que está presente se retira por medios convencionales.

Una base apropiada es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, N-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo o hidróxido, por ejemplo, carbonato sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio.

Un grupo desplazable apropiado L es, por ejemplo, un grupo halógeno, alcoxi, ariloxi o sulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metoxi, fenoxi, pentafluorofenoxi, metanosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un solvente inerte adecuado o diluyente, por ejemplo, un alcohol o éster tal como metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un solvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano ó 1,4-dioxano, un solvente aromático tal como tolueno, o un solvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se lleva convenientemente a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 10 a 250°C, preferiblemente en el rango de 40 a 80°C.

Típicamente, la quinazolina de la fórmula II puede hacerse reaccionar con una anilina de la fórmula Q^2NHR^3 en presencia de un solvente prótico tal como isopropanol, convenientemente en presencia de un ácido, por

ejemplo, gas de cloruro de hidrógeno en éter dietílico, o ácido clorhídrico, y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 0 a 150°C, preferiblemente a o cerca de la temperatura de reflujo del solvente de reacción.

El derivado de quinazolina de la fórmula I puede obtenerse de este proceso en la forma de la base libre o, alternativamente, puede obtenerse en la forma de una sal con el ácido de la fórmula H-L en donde L tiene el significado definido más arriba en el texto. Cuando se desea obtener la base libre de la sal, la sal puede tratarse con una base apropiada, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, N-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo o hidróxido, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

Grupos protectores pueden elegirse en general de cualquiera de los grupos descritos en la literatura o conocidos por el químico con habilidades, apropiados para la protección del grupo en cuestión y pueden introducirse por métodos convencionales. Grupos protectores pueden retirarse por cualquier método conveniente como se describe en la literatura o conocido por el químico con habilidades como apropiados para el retiro del grupo protector en cuestión, eligiéndose dichos métodos en tal modo que realicen el retiro del grupo protector con perturbación mínima de grupos en otra parte de la molécula.

Ejemplos específicos de grupo protectores se dan más adelante en aras de la conveniencia, en los cuales "inferior", como en, por ejemplo, alquilo inferior, significa que el grupo al cual se aplica tiene preferiblemente 1-4 átomos de carbono. Se entenderá que estos ejemplos no son exhaustivos. Allí donde más adelante se incluyen ejemplos específicos de métodos para el retiro de grupos protectores, éstos son similarmente no exhaustivos. El uso de grupos protectores y métodos de desprotección no específicamente mencionados están, naturalmente, dentro del ámbito de la invención.

Un grupo protector carboxi puede ser el residuo de un alcohol alifático o arilalifático formador de éster o de un silanol formador de éster (conteniendo preferiblemente dicho alcohol o silanol 1-20 átomos de carbono). Ejemplos de grupos protectores carboxi incluyen grupos (1-12C)alquilo de cadena recta o ramificada (por ejemplo isopropil, y tert-butilo); grupos alcoxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo metoximetilo, etoximetilo e isobutoximetilo); grupos aciloxi inferior-alquilo inferior, (por ejemplo acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo y pivaloiloximetilo); grupos alcoxicarboniloxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo y 1-etoxicarboniloxietilo); grupos arilo inferior-alquilo inferior (por ejemplo bencilo, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, benzhidrido y ftalidilo); grupos tri(alquilo inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililo y tert-butildimetilsililo); grupos tri(alquilo inferior)sililo-alquilo inferior (por ejemplo trimetilsililetilo); y grupos (2-6C)alquenilo (por ejemplo alilo). Métodos particularmente apropiados para el retiro de grupos protectores carboxi incluyen por ejemplo escisión catalizada por ácido, base, metal o enzimáticamente.

Ejemplos de grupos protectores hidroxil incluyen grupos alquilo inferior (por ejemplo tert-butilo), grupos alquenilo inferior (por ejemplo alilo); grupos alcanilo inferior (por ejemplo acetilo); grupos alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo tert-butoxicarbonilo); grupos alqueniloxicarbonilo inferior (por ejemplo aliloxicarbonilo); grupos arilo-alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo); grupos tri(alquilo inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililo y tert-butildimetilsililo) y arilo-alquilo inferior (por ejemplo bencilo).

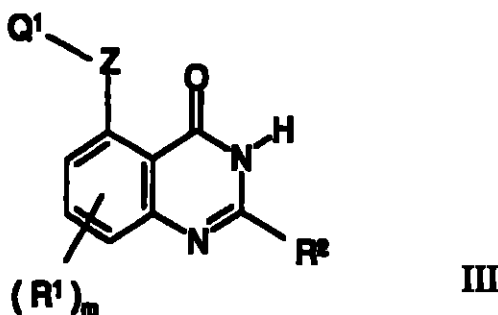
Ejemplos de grupos protectores amino incluyen grupos formilo, arilo-alquilo inferior (por ejemplo bencilo y bencilo sustituido, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo, y trifenilmetilo); grupos di-4-anisilmetilo y furilmetilo; grupos alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo tert-butoxicarbonilo); grupos alqueniloxicarbonilo inferior (por ejemplo

aliloxicarbonilo); grupos arilo-alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo); grupos trialquilsililo (por ejemplo trimetilsililo y *tert*-butildimetilsililo); grupos alquilideno (por ejemplo metilideno) y bencilideno sustituidos.

Métodos apropiados para retiro de grupos protectores hidroxí y amino incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácido, base, metal o enzimáticamente para grupos tales como 2-nitrobenciloxicarbonilo, hidrógenación para grupos tales como bencilo y fotolíticamente para grupos tales como 2-nitrobenciloxicarbonilo.

Se remite al lector a *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, por J. March, publicada por John Wiley & Sons 1992, para una guía general sobre las condiciones de reacción y reactivos y a *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edición, por T. Green y colaboradores, también publicado por John Wiley & Sons, para una guía general sobre grupos protectores.

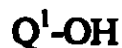
Materiales iniciales de quinazolina de la fórmula III pueden obtenerse por procedimientos convencionales. Por ejemplo, una 3,4-dihidroquinazolin-4-ona de fórmula III



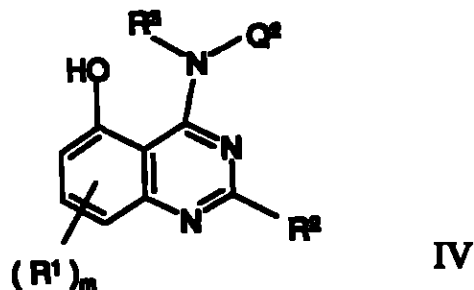
en donde m, R¹, Q¹, Z y R² tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en el texto excepto que cualquier grupo funcional protegido, si es necesario, puede hacerse reaccionar con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo, cloruro de fosfonilo o una mezcla de tetracloruro de carbono y trifenilfosfina tras lo cual cualquier grupo protector que esté presente se retira por medios convencionales.

La 4-cloroquinazolina así obtenida puede convertirse, si se requiere, en una 4-pentafluorofenoxiquinazolina por reacción con pentafluorofenol en presencia de una base apropiada tal como carbonato de potasio y en presencia de un solvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida.

(b) Para la producción de aquellos compuestos de la fórmula I en donde Z es un átomo de oxígeno, el acoplamiento, convenientemente en presencia de un agente deshidratante apropiado, de un alcohol de la Fórmula



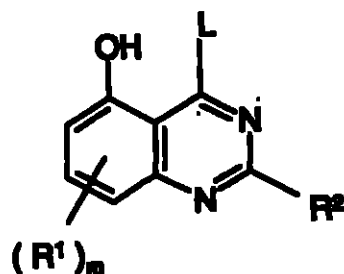
en donde Q^1 tiene cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con una quinazolina de la fórmula IV



en donde, m, R^1 , R^2 , R^3 y Q^2 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en el texto excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual cualquier grupo protector que esté presente se retira por medios convencionales.

Un agente deshidratante adecuado es, por ejemplo, un reactivo de carbodiimida tal como dicitohexilcarbodiimida ó 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o una mezcla de un compuesto azo tal como dietil o di-tert-butil azodicarboxilato y una fosfina tal como trifenilfosfina. La reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de un solvente inerte apropiado o diluyente, por ejemplo, un solvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 10 a 150°C, preferiblemente a temperatura ambiente, o cercana a ella.

La quinazolina de la Fórmula IV pueden obtenerse por procedimientos convencionales. Por ejemplo, una quinazolina de la Fórmula V



V

en donde L es un grupo desplazable como se definió más arriba en el texto y m, R¹ y R² tienen cualquiera de los significados como se definió más arriba en el texto excepto que cualquier grupo funcional protegido, si es necesario, puede hacerse reaccionar con una anilina de la Fórmula

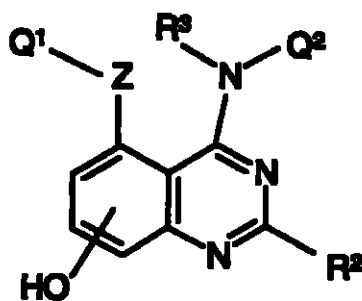


en donde Q² y Q³ tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en el texto excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual cualquier grupo protector que esté presente se retira por medios convencionales.

(c) Para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde m es 1 y R¹ es a grupo de la fórmula



en donde Q³ es un grupo aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo-(1-6C)alquilo o heterocicilil-(1-6C)alquilo y X¹ es un átomo de oxígeno, el acoplamiento, convenientemente en presencia de un agente deshidratante apropiado como se definió más arriba en el texto, de una quinazolina de la Fórmula VI



VI

en donde Q^1 , Z, R^2 , R^3 y Q^2 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en el texto excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un alcohol apropiado en donde cualquier grupo funcional se protege si es necesario, tras lo cual cualquier grupo protector que esté presente se retira por medios convencionales.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un solvente inerte apropiado o diluyente, por ejemplo, un solvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 10 to 150°C, preferiblemente a temperatura ambiente, o cercana a ella.

(d) Para la producción de taquiellos compuestos de la fórmula I en donde R^1 es un grupo hidroxilo, la escisión de un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde R^1 es un grupo (1-6C)alcoxi o arilmetoxi.

La reacción de escisión puede llevarse a cabo convenientemente por cualquiera de los muchos procedimientos conocidos para dicha transformación. La reacción de escisión de un compuesto de la fórmula I en donde R^1 es un grupo (1-6C)alcoxi puede llevarse a cabo, por ejemplo, por tratamiento del derivado de quinazolina con un (1-6C)alquilsulfido de metal alcalino tal como etanotiolato de sodio o, por ejemplo, por tratamiento con un diarilfosfuro de un metal alcalino tal como difenilfosfuro. Alternativamente la reacción de escisión puede llevarse a cabo convenientemente, por ejemplo, por tratamiento del derivado de quinazolina con un trihaluro de aluminio o boro tal como tribromuro de boro. La reacción de escisión de un compuesto de la fórmula I en donde R^1 es un grupo arilmetoxi puede llevarse a cabo, por ejemplo, por hidrógenación del derivado de quinazolina en presencia de un catalizador metálico adecuado tal como paladio o por reacción con un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo, ácido trifluoroacético. Tales reacciones se llevan a cabo preferiblemente en presencia de un solvente inerte apropiado o diluyente como se definió más arriba en el texto y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 10 a 150°C, preferiblemente a temperatura ambiente o cercana a ella.

(e) Para la producción de aquellos compuestos de la fórmula I en donde Q^1 , R^1 o Q^2 contiene un grupo amino primario o secundario, la escisión del correspondiente compuesto de Fórmula I en donde Q^1 , R^1 o Q^2 contiene un grupo amino primario o secundario protegido.

Grupos protectores adecuados para un grupo amino son, por ejemplo, cualquiera de los grupos protectores divulgados más arriba en el texto para un grupo amino. Métodos apropiados para la escisión de dichos grupos protectores amino se divulgan también más arriba en el texto. En particular, un grupo protector adecuado es un grupo alcóxicarbonilo inferior tal como un grupo tert-butoxicarbonilo que puede escindirse bajo condiciones de reacción convencionales tales como bajo hidrólisis catalizada por ácido, por ejemplo en presencia de ácido trifluoroacético.

(f) Para la producción de aquellos compuestos de la fórmula I en donde Q^1 , R^1 o Q^2 contiene un grupo (1-6C)alcoxi o (1-6C)alcoxi sustituido o un grupo (1-6C)alquilamino o (1-6C)alquilantino sustituido, la alquilación, convenientemente en presencia de una base adecuada base como se definió más arriba en el texto, de un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde Q^1 , R^1 o Q^2 contiene un grupo hidroxilo o un grupo amino primario o secundario según sea apropiado.

Un agente alquilante adecuado es, por ejemplo, cualquier agente conocido en el arte para la alquilación de hidroxilo a alcoxi o alcoxi sustituido, o para la alquilación de amino a alquilamino o alquilamino sustituido, por ejemplo un haluro alquilo o alquilo sustituido, por ejemplo, un cloruro (1-6C)alquilo, bromuro o yoduro o un cloruro (1-6C)alquilo sustituido, bromuro o yoduro, convenientemente en presencia de una base adecuada como se definió más arriba en el texto, en un solvente inerte apropiado o diluyente como se definió más arriba en el texto y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 10 a 140°C, convenientemente a temperatura ambiente o cercana a ella.

Convenientemente para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde Q^1 , R^1 o Q^2 contiene un grupo (1-6C)alquilamino o (1-6C)alquilamino sustituido, puede emplearse una reacción de aminación

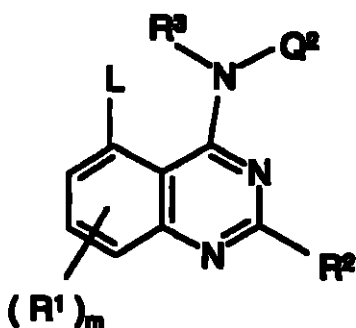
246

reductora. Por ejemplo, para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde Q^1 , R^1 o Q^2 contiene un grupo N-metilo, el compuesto correspondiente que contiene un grupo N-H puede hacerse reaccionar con formaldehído en presencia de un agente reductor adecuado. Un agente reductor adecuado es, por ejemplo, un agente reductor hidruro, por ejemplo, un hidruro de aluminio de metal alcalino tal como hidruro de aluminio de litio o, preferiblemente, un borohidruro de metal alcalino tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, trietilborohidruro de sodio, trimetoxiborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se efectúa convenientemente en un solvente inerte apropiado o diluyente, por ejemplo, tetrahidrofurano y éster dietílico para los agentes reductores más eficaces tales como hidruro de aluminio de litio, y, por ejemplo, cloruro de metileno o un solvente prótico tal como metanol y etanol para los agentes reductores menos eficaces tales como triacetoxiborohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio. La reacción se efectúa a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 10 a 80°C, convenientemente a temperatura ambiente o cercana a ella.

(g) Para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde Q^1 , R^1 o Q^2 contiene un grupo (1-6C)alcoxi amino-hidroxi-disustituido (tal como 2-hidroxi-3-piperidinopropoxi, 2-hidroxi-3-metilaminopropoxi, 3-dimetilamino-2-hidroxipropoxi o 3-[N-(3-dimetil-aminopropil)-N-metilamino]-2-hidroxipropoxi), la reacción de un compuesto de la fórmula I en donde Q^1 , R^1 o Q^2 contiene un grupo (1-6C)alcoxi amino-hidroxi-disustituido con un compuesto heterociclilo o una amina apropiada.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un diluyente inerte apropiado o portador como se definió más arriba en el texto y a una temperatura en el rango de 10 a 150°C, preferiblemente a una temperatura ambiente o cercana a ella.

(h) La reacción, convenientemente en presencia de una base adecuada como se definió más arriba en el texto, de una quinazolina de la Fórmula VII



VII

en donde L es un grupo desplazable como se definió más arriba en el texto y m, R¹, R², R³ y Q² tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un compuesto de la Fórmula



en donde Q¹ y Z tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual cualquier grupo protector que esté presente se retira por medios convencionales.

La reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de un diluyente inerte adecuado o portador como se definió más arriba en el texto y a una temperatura en el rango de 10 a 150°C, preferiblemente a 50°C o cercana a ella.

(i) Para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde Q¹, R¹ o Q² contiene un grupo (1-6C)alcoxi amino-sustituido (tal como 3-piperidinopropoxi, 3-metilaminopropoxi o 3-dimetilaminopropoxi), la reacción de un compuesto de la Fórmula I en donde Q¹, R¹ o Q² contiene un grupo (1-6C)alcoxi halógeno-sustituido con un compuesto heterociclilo o una amina apropiada.

La reacción se lleva convenientemente a cabo en presencia de un diluyente inerte adecuado o portador como se definió más arriba en el texto y a una temperatura en el rango de 10 a 150°C, preferiblemente a temperatura ambiente o cercana a ella.

Cuando se requiere una sal de aceptación farmacéutica de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, por ejemplo, una sal de adición de ácido, ésta puede obtenerse, por ejemplo, mediante reacción de dicho

derivado de quinazolina con un ácido apropiado usando un procedimiento convencional.

Ensayos Biológicos

Los siguientes ensayos pueden usarse para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de tirosina quinasa c-Src, como inhibidores in vitro de la proliferación de células de fibroblasto transfectadas con c-Src, como inhibidores in vitro de la migración de células tumorales del pulmón humano A549 y como inhibidores in vivo del crecimiento en ratones desnudos de heteroinjertos de tejido A549.

(a) Ensayo Enzimático In Vitro

La capacidad de los compuestos de prueba de inhibir la fosforilación de un sustrato polipeptídico que contiene tirosina mediante la quinasa c-Src enzimática se evaluó usando un ensayo Elisa convencional.

Una solución de sustrato [100 µl de una solución de 20 µg/ml del ácido poliamino Poly(Glu, Tyr) 4:1 (Catálogo Sigma No. P0275) en salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía 0.2 mg/ml de azida de sodio] se agregó a cada pozo de un número de inmunoplaquetas Nunc 96-well (Catálogo No. 439454) y las placas se sellaron y almacenaron a 4°C durante 16 horas. Se eliminó el exceso de solución sustrato, y se transfirieron alícuotas de Albúmina de Suero Bovino (BSA; 150 µl de una solución al 5% en PBS) a cada pozo de ensayo recubierto con sustrato y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente para bloquear enlazamiento no específico. Los pozos de las placas de ensayo se lavaron a su vez en con PBS que contenía 0.05% v/v Tween 20 (PBST) y con tampón Hepes pH 7.4 (50mM, 300 µl/pozo) antes de transferirse en seco.

Cada compuesto de prueba se disolvió en sulfóxido de dimetilo y se diluyó con agua destilada para producir una serie de diluciones (desde 100µM a 0.001µM). Porciones (25µl) de cada dilución de compuesto de prueba se transfirieron a pozos en las placas de ensayo lavadas. Pozos de control "total" contenían DMSO diluido en vez del compuesto. Se agregaron alícuotas (25µl) de una solución acuosa de cloruro de magnesio (80mM) que contenía adenosina-5-trifosfato (ATP; 40µM) a todos los

pozos de prueba excepto los pozos de control "blanco" que contenían cloruro de magnesio sin ATP.

Quinasa c-Src humana activa (enzima recombinante expresada en células de insecto Sf9; obtenida de Upstate Biotechnology Inc. producto 14-117) se diluyó inmediatamente antes de uso por un factor de 1: 10.000 con un diluyente enzimático que comprendía 100mM tampón Hepes pH 7.4, 0.2mM de ortovanadato de sodio, 2mM ditioneol y 0.02% BSA. Para iniciar las reacciones se agregaron alícuotas (50µl) de enzima recién diluída a cada pozo y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. El líquido sobrenadante en cada pozo se desechó y las placas se lavaron dos veces con PBST. Anticuerpo anti-fosfotirosina IgG de ratón (Upstate Biotechnology Inc. producto 05-321; 100µl) se diluyó por un factor de 1:6000 con PBST que contenía 0.5% p/v BSA y se añadió a cada pozo. Las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. El líquido sobrenadante se desechó y cada pozo se lavó con PBST (x4). Anticuerpo Ig anti-ratón de oveja enlazado a peroxidasa de rábano (Amersham Catálogo No. NXA 931; 100µl) se diluyó por un factor de 1:500 con PBST que contenía 0.5% p/v BSA y se agregó cada pozo. Las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. El líquido sobrenadante se desechó y los pozos se lavaron con con PBST (x4).

Se disolvió una cápsula de PCSB (Sigma Catálogo No. P4922) en agua destilada (100ml) para proporcionar tampón pH 5 fosfato-citrato (50mM) que contenía 0.03% de perborato de sodio. Una alícuota (50ml) de este tampón se mezcló con una tableta de 50 mg de 2,2'-azinobis(ácido 3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico) (ABTS; Boehringer Catálogo No. 1204 521). Alícuotas (100µl) de la solución resultante se agregaron a cada pozo. Las placas se incubaron durante 20 a 60 minutos a temperatura ambiente hasta que el valor de densidad óptica de los pozos de control "total", medido a 405nm usando un espectrofotómetro de lectura de placa, fue de aproximadamente 1.0. Se emplearon valores de control "blanco" (sin ATP) y "total" (sin compuesto) para determinar el rango de dilución de un

compuesto de prueba que produjo 50% de inhibición de actividad enzimática.

(b) Ensayo de Proliferación de Fibroblasto (c-src-3T3) de NIH 3T3 transfectadas con c-Src In Vitro T

Este ensayo determinó la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir la proliferación de células fibroblasto 3T3 de ratón del Instituto Nacional de Salud (NIH) que habían sido transfectadas en forma estable con un mutante activante (Y530F) de c-Src humana.

Utilizando un procedimiento similar al descrito por Shalloway y colaboradores, Cell, 1987, 49, 65-73, células NIH 3T3 se transfectaron con un mutante activante (Y530F) de c-Src humana. Las células c-Src 3T3 resultantes se sembraron típicamente a 1.5×10^4 células por pozo en placas de ensayo transparentes con cultivo-tejido de 96 pozos (Costar) que contenía cada una un medio de ensayo que comprendía Dulbecco's modified Eagle's medium (DNMM; Sigma) más 0.5% de suero de feto bovino (FCS), 2mM glutamina, 100 unidades/ml penicilina y 0.1 mg/ml estreptomycin en 0.9% de solución acuosa de cloruro de sodio. Las placas se incubaron durante la noche a 37°C en un incubador humidificado (7.5% CO₂: 95% aire).

Compuestos de prueba se solubilizaron en DMSO para formar una solución madre 10mM. Alícuotas de la solución madre se diluyeron con el medio DMEM descrito más arriba y se agregaron a los pozos apropiados. Se hicieron diluciones en serie para producir un rango de concentraciones de prueba. En cada placa se incubaron pozos de control a los cuales no se agregó compuesto de prueba. Las placas se incubaron durante la noche a 37°C en un incubador humidificado (7.5% CO₂: 95% aire).

Reactivo marcador BrdU (Boehringer Mannheim Catálogo No. 647 229) se diluyó por un factor de 1:100 en medio DMEM que contenía 0.5% FCS y se añadieron alícuotas (20µl) a cada pozo para producir una concentración final de 10µM. Las placas se incubaron a 37°C durante 2 horas. El medio se decantó. Se agregó una solución desnaturalizante (solución FixDenat, Boehringer Mannheim Catálogo No. 647 229; 50µl) a

cada pozo y las placas se pusieron en un agitador de placas a temperatura ambiente durante 45 minutos. El sobrenadante se decantó y los pozos se lavaron PBS (200µl por pozo). Se diluyó solución anti-BrdU-peroxidasa (Boehringer Mannheim Catálogo No. 647 229) por un factor de 1:100 en PBS que contenía 1% BSA y 0.025% de leche el polvo descremada (Marvel (marca registrada), Premier Beverages, Stafford, GB) y se agregó a cada pozo una alícuota (100µl) de solución resultante. Las placas se pusieron en un agitador de placas a temperatura ambiente durante 90 minutos. Los pozos se lavaron con PBS (x5) para garantizar el retiro de conjugado de anticuerpo no ligado. Las placas se transfirieron en seco y a cada pozo se agregó solución de sustrato de tetrametilbencidina (Boehringer Mannheim Catálogo No. 647 229; 100µl). Las placas se agitaron suavemente en un agitador de placas mientras se desarrollaba el color durante un período de 10 a 20 minutos. La absorción de los pozos se midió a 690nm. Se determinó la extensión de la inhibición de proliferación celular a un rango de concentraciones de cada compuesto de prueba y se derivó un valor IC₅₀ anti-proliferativo.

(c) Ensayo de Migración Microdroplet In Vitro

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la migración de líneas celulares mamíferas adherentes, por ejemplo, la línea celular de tumor humano A549.

Medio RPMI (Sigma) que contenía 10% FCS, 1% L-glutamina y 0.3% agarosa (Difco Catálogo No. 0142-01) se calentó a 37°C en un baño de agua. Una solución madre de agar acuoso al 2% se esterilizó en autoclave y se almacenó a 42°C. Una alícuota (1.5 ml) de la solución de agar solución se agregó al medio RPMI (10 ml) inmediatamente antes de su uso. Células A549 (No. de Acceso 107 ATCC CCL185) se suspendieron en una concentración de 2×10^7 células/ml en el medio y se mantuvieron a una temperatura de 37°C.

Una gotita (2µl) de la mezcla célula/agarosa se transfirió mediante un pipeta en el centro de cada pozo de una placa microtitre de fondo plano, de 96 pozos tratada con cultivo-no-tejido (Bibby Sterilin Catálogo No.

642000). Las palcas se pusieron brevemente en hielo para acelerar la gelatinización de las gotitas que contenían la agarosa. Se transfirieron en cada pozo alícuotas (90µl) de medio que había sido enfriado a 4°C, teniendo cuidado de no desestabilizar las microdroplets. Compuestos de prueba se diluyeron de una solución madre 10mM en DMSO usando medio RPMI como se describe más arriba en el texto. Alícuotas (10µl) de los compuestos diluidos se transfirieron a los pozos, teniendo nuevamente cuidado de no desestabilizar las microdroplets. Las placas se incubaron a 37°C en un incubador humidificado (7.5% CO₂: 95% aire) durante cerca de 48 horas.

Se evaluó la migración visualmente y se midió otra vez la distancia de migración al borde de la gotita de agar. Se derivó una IC₅₀ inhibidora migratoria trazando la medida de migración media contra la concentración del compuesto de prueba.

(d) Ensayo de Crecimiento de Heteroinjerto A549 In Vivo

Esta prueba mide la capacidad de compuestos para inhibir el crecimiento del carcinoma humano A549 desarrollado como un tumor en tarones desnudos sin timo (cepa un/un Alderley Park). Un total de alrededor de 5×10^6 células A549 en matrigel (Beckton Dickinson Catálogo No. 40234) se inyectaron subcutáneamente en el costado izquierdo de cada ratón y los tumores resultantes se dejaron crecer durante 14 días. Se midió el tamaño de los tumores dos veces a la semana usando calibres y se calculó un volumen teórico. Se seleccionaron animales para obtener grupos de tratamiento y control de aproximadamente igual volumen de tumor medio. Se prepararon compuestos de prueba como una suspensión producida en molino de bolas en vehículo polisorbato al 1% y se dosificó oralmente una vez al día durante un período de aproximadamente 28 días. Se evaluó el efecto sobre el crecimiento del tumor.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la Fórmula I varían con el cambio estructural como era de esperarse, en general la actividad poseída por los compuestos de la Fórmula I pueden

demostrarse en las siguientes concentraciones o dosis en una o más de las pruebas de arriba (a), (b), (c) y (d):

Prueba (a):- IC_{50} en el rango, por ejemplo, 0.001-10 μM ;

Prueba (b):- IC_{50} en el rango, por ejemplo, 0.01-20 μM ;

Prueba (c):- actividad en el rango, por ejemplo, 0.01-25 μM ;

Prueba (d):- actividad en el rango, por ejemplo, 1-200 mg/kg/día.

No se observó toxicidad fisiológicamente inaceptable en la Prueba (d) en la dosis efectiva para compuestos probados de la presente invención. Por consiguiente, no se esperan efectos toxicológicos adversos cuando un compuesto de Fórmula I, o su sal de aceptación farmacéutica, como se definió más arriba en el texto, se administra en los rangos de dosificación definidos más adelante.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su [sal] de aceptación farmacéutica, como se definió más arriba en el texto, en asociación con un diluyente o transportador de aceptación farmacéutica.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma apropiada para uso oral (por ejemplo como tabletas, grageas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables gránulos, jarabes o elíxires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones acuosas u oleosas o suspensiones), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o o como un supositorio par dosificación rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales empleando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en el arte. Así, las composiciones previstas

para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, endulzantes, saborizantes y/o preservantes.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado y la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación prevista para administración oral a humanos contendrá generalmente, por ejemplo, desde 0.5 mg hasta 0.5 g de agente activo (más convenientemente desde 0.5 hasta 100 mg, por ejemplo desde 1 hasta 30 mg) compuesta con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que pueden variar desde alrededor de 5 hasta alrededor de 98 por ciento en peso de la composición total.

El tamaño de la dosis para propósitos terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la Fórmula I variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y severidad de las condiciones, la edad y sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de medicina.

Al usar un compuesto de la Fórmula I para propósitos terapéuticos o profilácticos, éste se administrará de tal modo que se reciba una dosis diaria en el rango, por ejemplo, de 0.1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, dada si se requiere en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas si se emplea una vía parenteral. Así, por ejemplo, para administración intravenosa, se usará generalmente una dosis en el rango, por ejemplo, de 0.1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. Análogamente, para administración por inhalación, se empleará una dosis en el rango, por ejemplo, de 0.05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. No obstante, se prefiere la administración oral, particularmente en forma de tableta. Típicamente, formas de dosis unitarias contendrán alrededor de 0.5 mg a 0.5 g de un compuesto de esta invención.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal de aceptación farmacéutica, como se definió más arriba en el texto, para uso en un método de tratamiento del organismo animal o humano por terapia.

Como se afirmó más arriba, se sabe que el papel predominante de la tirosina quinasa de no-receptor c-Src es regular la motilidad de la célula que se requiere necesariamente para que un tumor localizado progrese a través de fases de diseminación en el torrente sanguíneo, invasión de otros tejidos e iniciación de crecimiento tumoral metastático. Hemos encontrado que los derivados de quinazolina de la presente invención poseen potente actividad anti-tumoral que se cree se obtiene mediante la inhibición de una o más de las proteína quinasas específicas de tirosina de no-receptor tales como quinasa c-Src que están involucrados en los pasos de transducción de señales que llevan a la invasividad y capacidad migratoria de células tumorales metastásicas.

Por consiguiente, los derivados de quinazolina de la presente invención son útiles como agentes antitumorales, en particular como inhibidores selectivos de la motilidad, diseminación e invasividad de células cancerosas de mamífero que llevan a la inhibición de crecimiento de tumor metastático. Particularmente, los derivados de quinazolina de la presente invención son útiles como agentes anti-invasivos en la contención y/o tratamiento de enfermedad de tumor duro. Particularmente, se espera que los compuestos de la presente invención sean de utilidad en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a inhibición de uno o más de las múltiples tirosina quinasas de no-receptor tales como quinasa c-Src que están implicadas en los pasos de transducción de señales que llevan a la invasividad y capacidad migratoria de células tumorales metastásicas. Además, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que están mediados sólo o en parte por inhibición de la enzima c-Src, *es decir*, los compuestos pueden emplearse para producir un efecto inhibitorio de la enzima c-Src en un animal de sangre caliente necesitado de dicho tratamiento. Específicamente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de la enfermedad de tumor duro.

Así pues, de acuerdo con este aspecto de la invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal de aceptación

256

farmacéutica, como se define más arriba en el texto en la manufactura de un medicamento para uso como agente anti-invasivo en la contención y/o tratamiento de enfermedad de tumor duro.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para producir un efecto anti-invasivo mediante la contención y/o tratamiento de enfermedad de tumor duro en un animal de sangre caliente, como el hombre, necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal de aceptación farmacéutica, como se definió más arriba en el texto.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal de aceptación farmacéutica, como se definió más arriba en el texto en la manufactura de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de enfermedad de tumor duro en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para la prevención o tratamiento de enfermedad de tumor duro en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal de aceptación farmacéutica, como se definió más arriba en el texto.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal de aceptación farmacéutica, como se definió más arriba en el texto en la manufactura de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina quinasas de no-receptor tales com quinasa c-Src que están involucradas en pasos de transducción de señales que llevan a la invasividad y capacidad migratoria de células tumorales metastásicas.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención se provee un método para la prevención o tratamiento de aquellos tumores que

son sensibles a la inhibición de tirosina quinasas de no-receptor tales como quinasa c-Src que están involucradas en los pasos de transducción de señales que llevan a la invasividad y capacidad migratoria de células tumorales metastásicas, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal de aceptación farmacéutica, como se definió más arriba en el texto.

De acuerdo con un aspecto más de la invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal de aceptación farmacéutica, como se definió más arriba en el texto, en la manufactura de un medicamento para uso en proporcionar un efecto inhibidor de quinasa c-Src.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención se provee un método para proveer un efecto inhibidor de la quinasa c-Src que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal de aceptación farmacéutica, como se definió más arriba en el texto.

El tratamiento anti-invasivo definido más arriba en el texto puede aplicarse como terapia única o puede formar parte, en adición al derivado de quinazolina de la invención, de cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes anti-tumorales:-

- (i) otros agentes anti-invasión (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasa como Marimastat e inhibidores de función de receptor de activador de plaminógeno de uroquinasa);
- (ii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, tal como se emplean en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalan, chlorambucil, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como las fluoropyrimidines como 5-fluorouracil y tegafur, raltrexed, metotrexato, citosina arabinósida e hidroxiaurea, o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos divulgados en la Solicitud de Patente Europea No. 562734 tal como ácido

25B

(2S)-2-{o-fluoro-p-[N-{2,7-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilmetil)]N-(prop-2-inil)amino]benzamido}-4-(tetrazol-5-il)butírico);

antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimicóticos (por ejemplo vinca alcaloides como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan y camptotecina);

(iii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutumida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas LHRH o agonistas LHRH (por ejemplo goserelin, leuprorelin y buserelin), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como as anastrozole, letrozole, vorazole y exemestane) e inhibidores de 5 α -reductasa tal como finasteride;

(iv) inhibidores de la función de factor de crecimiento, por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de factor de crecimiento, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo, inhibidores de familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo los inhibidores de tirosina quinasa de EGFR N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (CP 358774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos; y

(v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben el factor de crecimiento endotelial vascular tales como los compuestos divulgados en las Solicitudes de Patente Internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO

254

97/32856 y WO 98/13354 y aquellos que operan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función $\alpha\beta 3$ integrina y angiostatina).

Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención en el rango de dosificación descrito más arriba en el texto y el otro agente de acción farmacéutica en su rango de dosificación aprobada.

De acuerdo con este aspecto de la invención se provee un producto farmacéutico que comprende un derivado de quinazolina de la Fórmula I como se definió más arriba en el texto y un agente anti-tumoral adicional como se definió más arriba en el texto para el tratamiento conjunto de cáncer.

Aunque los compuestos de la Fórmula I son primordialmente útiles como agentes terapéuticos para uso en animales de sangre caliente (incluyendo el hombre), también pueden ser útiles siempre que se requiera inhibir los efectos de c-Src. Por consiguiente, son útiles como estándares farmacológicos para uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

La invención se ilustrará ahora en los siguientes Ejemplos en los que, generalmente:

(i) se llevaron a cabo operaciones a temperatura ambiente, es decir, en el rango de 17 a 25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como argón a menos que se establezca lo contrario;

(ii) se realizaron evaporaciones mediante evaporación rotatoria in vacuo y procedimientos de desarrollo luego del retiro de sólidos residuales mediante filtración; (iii) cromatografía en columna (mediante el procedimiento de destello) y cromatografía de líquido con presión media (MPLC) en sílice Merck Kieselgel (Art. 9385) o en sílice de fase reversa Merck Lichroprep RP-1 8 (Art. 9303) obtenido de E. Merck, Darmstadt, Alemania o cromatografía de líquido con alta presión (HPLC) se efectuaron

en sílice de fase reversa C18, por ejemplo, en una columna preparatoria de fase reversa Dynamax C-18 60 Å;

(iv) los rendimientos, allí donde están presentes, no son necesariamente el máximo alcanzable;

(v) en general, los productos finales de la Fórmula I tienen microanálisis satisfactorios y sus estructuras se confirmaron mediante resonancia magnética nuclear (NMR) y/o técnicas de espectro de masa; datos de espectro de masas con bombardeo de átomos rápidos (FAB) fueron obtenidos usando un espectrómetro de plataforma y, donde se consideró apropiado, se recolectaron datos de iones positivos o datos de iones negativos; valores de cambio químico NMR se midieron en la escala delta [se determinaron espectros de resonancia magnética de protones usando un espectrómetro Jeol JNM EX 400 que opera a una fuerza de campo de 400MHz, un espectrómetro Varian Gemini 2000 que opera a una fuerza de campo de 300MHz o un espectrómetro AM300 Bruker que opera a una fuerza de campo de 300MHz]; se han utilizado las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br, amplio;

(vi) intermedios no fueron completamente caracterizados y la pureza se evaluó análisis cromatográfico en líquido a alta presión, HPLC, infra-rojo (IR) y/o NMR;

(vii) puntos de fusión no se corrigieron y se determinaron usando un aparato de punto de fusión automático Mettler SP62 o un aparato de baño de aceite; los puntos de fusión para los productos finales de la Fórmula I se determinaron luego de la cristalización de un solvente orgánico convencional tal como etanol, metanol, acetona, éter o hexano, solos o en mezcla;

(viii) se usaron las siguientes abreviaturas:-

DMF	<u>N,N</u> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
TBF	tetrahidrofurano
DMA	<u>N,N</u> -dimetilacetamida

261

Ejemplo 1 **4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-(3-morfolinopropoxi)quinazolina**

Di-tert-butil azodicarboxilato (0.208 g) se agregó gota a gota a una mezcla agitada de 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-hidroxi-7-metoxiquinazolina (0.2 g), 4-(3-hidroxipropil)morfolina (Bull. Soc. Chim. Fr., 1962, 1117; 0.131 g), trifenilfosfina (0.237 g) y cloruro de metileno (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla de cloruro de metileno 99:1 y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. El material así obtenido se trituró bajo éter dietílico. El sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título (0.12 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃COOD) 2.35 (m, 2H), 3.1 (t, 2H), 3.3 (t, 2H), 3.5 (d, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (d, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.6 (t, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 8.87 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 459 y 461; Análisis Elemental: Hallado C, 60.0; H, 6.0; N, 12.1; C₂₃H₂₇ClN₄O₄ requiere C, 60.19; H, 5.93; N, 12.2%.

La 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-hidroxi-7-metoxiquinazolina usada como material inicial se prepare en la siguiente forma:-

Una mezcla de clorhidrato de 3,5-dimetoxianilina (54.7 g), cloruro de oxalilo (54 ml) y metanol (500 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se aisló, se lavó a su vez con metanol y éter dietílico y se secó bajo vacío para producir 4,6-dimetoxi-2,3-dioxoindolina (55 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.85 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.0 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 10.9 (s, 1H); Espectro de Masas: M+Ne⁺230.

Peróxido de hidrógeno (solución al 30% en agua, 30 ml) se agregó gota a gota a una solución agitada de 4,6-dimetoxi-2,3-dioxoindolina (27 g) en una solución de hidróxido de sodio acuoso concentrado (33 %, 220 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó hielo y la basicidad de la mezcla se redujo a pH 9 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso concentrado y seguidamente la mezcla

262

se acidificó a pH 3.5 mediante la adición de ácido acético glacial. El precipitado resultante se aisló, se lavó con agua y se secó durante la noche bajo vacío para producir ácido 2-amino-4,6-dimetoxibenzoico (15.9 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.7 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.79 (s, 1H), 5.92 (s, 1H).

Usando un procedimiento análogo al descrito por Lombardi y colaboradores, Chemistry & Industry, 1990, 708, se generó diazometano a partir de una mezcla de N-metil-N-nitroso-4-toluenosulfonamida (31 g), etanol (200 ml) y una solución de hidróxido de sodio acuoso saturado (35 ml) y se hizo burbujear a través de una solución de ácido 2-amino-4,6-dimetoxibenzoico (15.9 g) en cloruro de metileno (280 ml) que se había enfriado a 0°C. La mezcla de reacción resultante se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando cloruro de metileno como eluyente. Se obtuvo así 2-amino-4,6-dimetoxibenzoato de metilo (16.2 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.65 (s, 3H), 3.7 (s, 6H), 5.75 (s, H), 5.9 (s, 1H), 6.2 (br s, 2H).

Una mezcla 2-amino-4,6-dimetoxibenzoato de metilo (16 g), acetato de formamidina (24 g) y 2-metoxietanol (330 ml) se agitó y calentó a reflujo hasta que todo el material inicial hubo reaccionado. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo agua (100 ml). El sólido resultante se aisló, se lavó con agua y se secó bajo vacío para producir 5,7-dimetoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (14.5); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.82 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.5 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 11.7 (br s, 1H).

Una mezcla de una porción (0.35 g) del material así obtenido, cloruro de fosforilo (0.95 ml) y acetonitrilo (8 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó uno tras otro isopropanol (8 ml) y 2-cloro-5-metoxianilina (0.321 g). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se filtró, se lavó con isopropanol y con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así clorhidrato de 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5,7-dimetoxi quinazolina (0.365 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.8 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.2 (s, 3H), 7.0 (m,

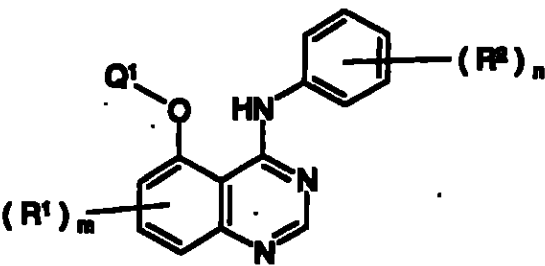
3H), 7.6 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 10.9 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 346 y 348.

Una mezcla de clorhidrato de 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5,7-dimetoxiquinazolina (2.5 g), clorhidrato de piridina (0.76 g) y piridina (50 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 9 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se suspendió en agua y la mezcla se basificó a pH 10 mediante la adición de solución de bicarbonato de sodio acuoso. El precipitado sólido resultante se aisló, se lavó uno tras otro con agua, con cloruro de metileno y con éter dietílico y se secó durante la noche bajo vacío a 50°C. Se obtuvo así 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-hidroxi-7-metoxiquinazolina (2.1 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.8 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.3-6.5 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 8.1 (br s, 1H), 8.42 (br s, 1H).

Ejemplo 2

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 1, la 5-hidroxiquinazolina apropiada se hizo reaccionar con el alcohol apropiado para producir los compuestos descritos en Tabla I.

Tabla I



No. & Nota	$(R^1)_m$	Q^1	$(R^2)_n$
[1]	7-metoxi	3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo	2-cloro-5-metoxi
[2]	7-metoxi	2-piperidinoetilo	2-cloro-5-metoxi
[3]	7-metoxi	3-pirrolidin-1-ilpropilo	2-cloro-5-metoxi
[4]	7-metoxi	2-(1,2,4-tiazol-1-il)etilo	2-cloro-5-metoxi
[5]	7-benciloxi	3-morfolinopropilo	2-cloro-5-metoxi

[6]	7-benciloxi	3-pirrolidin-1-ilpropilo	2-cloro-5-metoxi
[7]	hidrógeno	3-morfolinopropilo	2-bromo-5-metoxi
[9]	hidrógeno	2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo	2-bromo-5-metoxi
[10]	hidrógeno	3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo	2-cloro-5-metoxi
[11]	hidrógeno	2-imidazol-1-iletilo	2-cloro-5-metoxi
[12]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-cloro-5-metoxi
[13]	hidrógeno	N-metilpiperidin-4-ilo	2-cloro-5-metoxi
[14]	hidrógeno	N-metilpiperidin-4-ilo	2-bromo-5-metoxi
[15]	hidrógeno	N-metilpiperidin-4-ilo	2,5-dicloro
[16]	hidrógeno	N-(~~tert~~ -butoxicarbonil)-piperidin-4-ilmetilo	2-cloro-5-metoxi
[17]	hidrógeno	N-(~~tert~~ -butoxicarbonil)-piperidin-4-ilmetilo	2-bromo-5-metoxi
[18]	7-metoxi	2-metoxietilo	2-cloro-5-metoxi
[19]	7-metoxi	N-metilpirrolidin-3-ilo	2-bromo-5-metoxi
[20]	7-benciloxi	4-tetrahidropiraniilo	2-cloro-5-metoxi
[21]	hidrógeno	4-tetrahidropiraniilo	2-cloro-5-metoxi
[22]	7-benciloxi	3-tetrahidrofuranilo	2-cloro-5-metoxi
[23]	(3-morfolinopropoxi)	3-tetrahidrofuranilo	2-cloro-5-metoxi
[24]	7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]	3-tetrahidrofuranilo	2-cloro-5-metoxi
[25]	7-benciloxi	isopropilo	2-cloro-5-metoxi
[26]	7-metoxi	4-tetrahidropiraniilo	2-bromo-5-metoxi
[27]	7-metoxi	3-pirrolidin-1-ilpropilo	6-cloro-2,3-metilenodioxi
[28]	7-metoxi	3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo	6-cloro-2,3-metilenodioxi

Notas

[1] El producto de reacción se trituró bajo una mezcla de isopropanol y éter dietílico y se agregó una solución 6M de cloruro de hidrógeno en isopropanol. El precipitado resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para generar el producto como la sal diclorhidrato;

Espectro NMR: (DMSO_d₆) 2.2-2.4 (m, 2H), 2.8 (br s, 3H), 3.2-3.7 (m, 10H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.6 (m, 2H), 6.95-7.0 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 10.6 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 472 y 474.

La 1-(3-hidroxipropil)-4-metilpiperazina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una mezcla de 3-bromopropanol (20 ml), N-metilpiperazina (29 ml), carbonato de potasio (83 g) y etanol (200 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se trituró bajo éter dietílico. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante destilación para generar el material inicial requerido como un aceite; Espectro NMR: (CDCl₃) 1.72 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.2-2.8 (m, 8H), 2.6 (t, 2H), 3.8 (t, 2H), 5.3 (br s, 1H).

[2] El producto de reacción se disolvió en una mezcla de isopropanol y éter dietílico y se agregó una solución 6M de cloruro de hidrógeno en isopropanol. El precipitado resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para generar el producto como una sal diclorhidrato; Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃COOD) 1.3-1.5 (m, 2H), 1.65-1.9 (m, 4H), 3.02 (t, 2H), 3.6 (d, 2H), 3.7 (br s, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.9 (br s, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.8 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 443 y 445.

[3] El producto de reacción se disolvió en una mezcla de isopropanol y éter dietílico y se agregó una solución 6M de cloruro de hidrógeno en isopropanol. El precipitado resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para generar el producto como la sal diclorhidrato; Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃COOD) 1.9 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.6 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 8.9 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 443 y 445.

La N-(3-hidroxipropil)pirrolidina usada como material inicial se preparó como sigue:-

266

Una mezcla de 3-cloropropanol (66 g), pirrolidina (50 g), carbonato de potasio (145 g) y acetonitrilo (1 L) se agitó y calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante destilación para producir el material inicial requerido como un aceite (62 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 1.6-1.8 (m, 6H), 2.55 (br s, 4H), 2.75 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 5.5 (br s, 1H).

[4] El producto se precipitó de la mezcla de reacción mediante la adición de más cloruro de metileno. El producto se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. El producto así obtenido arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (DMSO-d_6 y CF_3COOD) 3.82(s,3H), 4.0(s,3H), 4.8(na,2H), 4.85(m,2H), 6.9(s,1H), 7.05(s,1H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.79 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 427 y 429.

The N^1 -(2-hidroxietil)-1,2,4-triazol usado como material inicial se prepare de acuerdo con el procedimiento divulgado en Ann. Pharm. Fr., 1977, 35, 503.

[5] El producto arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (DMSO-d_6) 2.1 (m, 2H), 2.32 (br s, 4H), 2.45 (t, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 4.5 (t, 2H), 5.3 (s, 2H), 6.8 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.3-7.6 (m, 6H), 8.35 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.12 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 535 y 537.

La 7-benciloxi-4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-hidroxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una mezcla de clorhidrato de 3,5-dibenciloxianilina (J. Org. Chem., 1975, 40, 1556; 10 g) y cloruro de oxalilo (15 ml) se calentó a 170°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó metanol (45 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se aisló, se lavó con metanol y se secó bajo vacío para producir 4,6-dibenciloxi-2,3-dioxoindolina (8.8 g); Espectro NMR: (DMSO-d_6) 5.22 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.3- 7.55(m, 10H), 10.97 (s, 1H).

267

Peróxido de hidrógeno (solución al 30% en agua, 13 ml) se agregó gota a gota a una solución agitada de 4,6-dibenciloxi-2,3-dioxoindolina (14.3 g) en una solución de hidróxido de sodio acuoso concentrado (22.3 g en 90 ml de agua) que se había calentado a 70°C. La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 30 minutos y seguidamente se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó hielo y la basicidad de la mezcla se redujo a pH 9 mediante la adición de ácido clorhídrico 2N acuoso y, a continuación, la mezcla se acidificó a pH 3.7 mediante la adición de ácido acético glacial. El precipitado resultante se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 99:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Así se obtuvo ácido 2-amino-4,6-dibenciloxibenzoico (8 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 5.05 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.3-7.6 (m, 10H).

Usando un procedimiento análogo al descrito por Lombardi y colaboradores, Chemistry & Industry, 1990, 708, se generó diazometano a partir de una mezcla de N-metil-N-nitroso-4-toluenosulfonamida (11.5 g), etanol (60 ml) y una solución de hidróxido de sodio acuoso saturado (30 ml) y se hizo burbujear a través de una solución de ácido 2-amino-4,6-dibenciloxibenzoico (8 g) en cloruro de metileno (170 ml) que se había enfriado a 0°C. La mezcla de reacción resultante se evaporó y el residuo se trituró bajo éter dietílico. Se obtuvo así 2-amino-4,6-dibenciloxibenzoato de metilo (7.7 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.74 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.0 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.25 (br s, 2H), 7.28-7.5 (m, 10H).

Una mezcla de 2-amino-4,6-dibenciloxibenzoato (7.7 g) de metilo, acetato de formamida (7.2 g) y 2-metoxietanol (100 ml) se agitó y calentó a reflujo hasta que la totalidad del material inicial hubo reaccionado. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo agua (60 ml). El sólido resultante se aisló, se lavó con agua y se secó bajo vacío para producir 5,7-dibenciloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (6.8 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 5.24 (s, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.3-7.7 (m, 10H), 7.95 (s, 1H), 11.75 (br s, 1H).

26B

Una mezcla de una porción (6 g) del material así obtenido, cloruro de fosforilo (1.72 ml), diisopropiletilamina (7.3 ml) y 1,2-dicloroetano (60 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se evaporó y una mezcla del residuo e isopropanol (80 ml) se enfrió a 10°C y se agregaron 2-cloro-5-metoxianilina (3.4 g) y diisopropiletilamina (1.45 ml) uno tras otro. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se aisló, se lavó con isopropanol y con éter dietílico y se secó bajo vacío. Así se obtuvo clorhidrato de 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5,7-dibenciloxiquinazolina (6.35). Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.8 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.15 lo, (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 9H), 7.6 (d, 2H), 7.7 (s, 1H), 8.8 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 498 y 500.

Una mezcla de clorhidrato de 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5,7-dibenciloxiquinazolina (4.3 g), clorhidrato de piridina (0.94 g) y piridina (90 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 9 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó.

El residuo se trituró bajo agua. El precipitado sólido resultante se aisló, se lavó con agua y se secó durante la noche bajo vacío. Seguidamente el material se trituró bajo metanol. El sólido resultante se aisló y se secó bajo vacío. Se obtuvo así 7-benciloxi-4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-hidroxiquinazolina (3.1 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃COOD) 3.85 (s, 3H), 5.3 (s, 2H), 6.85 (s, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 6H), 7.8 (d, 1H), 8.85 (s, 1H).

[6] El producto arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 1.75 (br s, 4H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (br s, 4H), 2.65 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.4 (t, 2H), 5.2 (s, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 6H), 8.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.1 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 519.

[7] El producto de reacción se trituró bajo éter dietílico, se agregó una solución 6.3M de cloruro de hidrógeno en isopropanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para generar el producto como una sal diclorhidrato que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR:

(DMSO_d₆ y CF₃COOD) 2.3-2.45 (m, 2H), 3.1 (t, 2H), 3.3 (t, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.0 (d, 2H), 4.68 (t, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.5-7.7 (m, 4H), 8.1 (m, 1H), 8.95 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 473 y 475. 269

La 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5-hidroxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una mezcla de 5-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (Solicitud de Patente Internacional WO 96/09294, páginas 28 y 29; 2.1 g), cloruro de fosforilo (1.23 ml), diisopropiletilamina (5.2 ml) y 1,2-dicloroetano (20 ml) se agitó y calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en isopropanol (20 ml) y 2-bromo-5-metoxianilina (J. Amer. Chem. Soc., 1994, 116, 11797; 2.45g) y se agregó a su vez una solución 6M de cloruro de hidrógeno en isopropanol (0.33 ml). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se aisló, se lavó con isopropanol y con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así clorhidrato de 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5-metoxiquinazolina (3.8 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃COOD) 3.82 (s, 3H), 4.2 (s, 3H), 7.0 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.92 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 360 y 362.

Una mezcla de clorhidrato de 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5-metoxiquinazolina (3.5 g), clorhidrato de piridina (2 g) y piridina (30 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se suspendió en agua. La mezcla se basificó a pH 11 mediante la adición de una solución de hidróxido de amonio concentrado y se agitó durante 1 hora. El precipitado resultante se aisló, se lavó con agua y con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5-hidroxiquinazolina (2.15 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃COOD) 3.8 (s, 3H), 6.95 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.9 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 346 y 348.

[8] Usando un desarrollo similar al descrito en Nota [7] de arriba, se obtuvo el producto como una sal diclorhidrato que arrojó los siguientes

datos: Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃COOD) 2.4-2.5 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.7 (br s, 4H), 3.72-3.9 (br s, 4H), 3.8 (s, 3H), 4.7 (t, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 8.1 (m, 1H), 9.02 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 521 y 523. 2X0

El 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propan-1-ol usado como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una mezcla de 3-aminopropan-1-ol (0.650 ml) y sulfona de divinilo (1 g) se calentó a 110°C durante 45 minutos. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 19:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propan-1-ol (0.8 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.7-1.8 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.06 (br s, 8H), 3.25 (s, 1H), 3.78 (t, 2H); Espectro de Masas: M+H⁺ 194.

[9] Usando un desarrollo similar al descrito en Nota [7] más arriba, el producto se obtuvo como una sal diclorhidrato que arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: M+H⁺ 472 y 474.

La 1-(2-hidroxietil)-4-metilpiperazina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una mezcla de 2-bromoetanol (2.36 g), N-metilpiperazina (1.26 g), carbonato de potasio (5.0 g) y etanol (150 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se trituró bajo una mezcla de cloruro de metileno y acetona. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó para producir el material inicial requerido como un aceite (0.87 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 2.18 (s, 3H), 2.3-2.7 (br m, 8H), 2.56 (t, 2H), 3.61 (t, 2H).

[10] Usando un desarrollo similar al descrito en Note [7] más arriba, el producto se obtuvo como una sal diclorhidrato que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃COOD) 2.35-2.45 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 3.2-3.9 (m, 10H), 3.85 (s, 3H), 4.7 (t, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.45-7.6 (m, 4H), 8.1 (m, 1H), 8.95 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 442 y 444.

[11] Usando un desarrollo similar al descrito en Note [7] más arriba, el producto se obtuvo como una sal diclorhidrato que arrojó los siguientes

271

datos: Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃COOD) 3.82 (s, 3H), 4.85 (t, 2H), 5.05 (t, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.5-7.65 (m, 3H), 7.7 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.15 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 396 y 398.

El N-(2-hidroxietil)imidazol usado como material inicial se prepare de acuerdo con el procedimiento divulgado en J. Med. Chem., 1993, 25, 4052.

[12] La 4-hidroxi-1-metilpiperidina se agregó después que los demás componentes de la reacción se habían agitado juntos a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con solución 1N de hidróxido de sodio acuoso. La solución orgánica se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 98:2 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. El material así obtenido se trituró bajo una solución 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para generar el producto como un sal diclorhidrato que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃COOD) 2.0-2.15 (m, 2H), 2.15-2.3 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.8-2.9 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.85 (br s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 429 y 431.

[13] Usando un desarrollo similar al descrito en Note [7] más arriba, el producto se obtuvo como una sal diclorhidrato que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃COOD) (se observaron dos isómeros conformacionales en una proporción de alrededor de 3:2) 2.2-2.4 (m, 2H), 2.5 (d, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 0.5H conformador menor), 3.55-3.7 (d, 1H conformador mayor y 0.5H conformador menor), 2.8 (s, 3H), 5.1-5.2 (m, 1H conformador mayor), 5.2-5.3 (m, 1H conformador menor), 7.05 (m, 1H conformador mayor), 7.1 (m, 1H conformador menor), 7.4-7.8 (m, 4H), 8.05-8.15 (m, 1H), 8.95 (s, 1H conformador menor), 9.0 (s, 1H conformador mayor); Espectro de Masas: M+H⁺ 399 y 401.

292

[14] Usando un desarrollo similar al descrito en Nota [7] más arriba, el producto se obtuvo como una sal diclorhidrato que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (DMSO_6 y CF_3COOD) (se observaron dos isómeros conformacionales en una proporción de alrededor de 3:2) 2.2-2.4 (m, 2H), 2.4-2.65 (m, 2H), 2.8 (s, 3H conformador mayor), 2.82 (s, 3H conformador menor), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.45 (m, 0.5H conformador menor), 3.5-3.7 (m, 0.5H conformador menor), 3.8 (s, 3H), 5.1-5.2 (m, 1H conformador mayor), 5.25 (br s, 1H conformador menor), 7.0 (m, 1H conformador mayor), 7.05 (m, 1H conformador menor), 7.4-7.8 (m, 4H), 8.12 (m, 1H), 8.9 (s, 1H conformador menor), 9.0 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 443 y 445.

[15] Usando un desarrollo similar al descrito en Nota [7] más arriba, el producto se obtuvo como una sal diclorhidrato que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (DMSO_d_6 y CF_3COOD) (se observaron dos isómeros conformacionales en una proporción de alrededor de 3:2) 2.15-2.3 (m, 2H), 2.4-2.52 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 0.5H conformador menor), 3.6-3.7 (m, 1H conformador menor, 0.5H conformador menor), 5.1-5.2 (m, 1H), 5.2-5.3 (m, 1H conformador menor), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.0-8.25 (m, 2H), 9.0 (s, 1H conformador menor), 9.1 (s, 1H conformador mayor); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 402 y 404.

La 4-(2,5-dicloroanilino)-5-hidroxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una mezcla de 5-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1.8 g), cloruro de fosforilo (1.03 ml), diisopropiletilamina (4.4 ml) y 1,2-dicloroetano (20 ml) se agitó y se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en isopropanol (20 ml) y se agregaron una tras otra 2,5-dicloroanilina (1.95 g) y una solución 6M de cloruro de hidrógeno en isopropanol (0.33 ml). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se aisló, se lavó con isopropanol y con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así clorhidrato de 4-(2,5-dicloroanilino)-5-

273

metoxiquinazolina (3.2 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 4.19 (s, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.95 (s, 1H).

Una mezcla de clorhidrato de 4-(2,5-dicloroanilino)-5-metoxiquinazolina (3.2 g), clorhidrato de piridina (2.1 g) y piridina (30 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se suspendió en agua. La mezcla se basificó a pH 11 mediante la adición de una solución de hidróxido de amonio concentrado y se agitó durante 1 hora. El precipitado resultante se aisló, se lavó con agua y con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así 4-(2,5-dicloroanilino)-5-hidroxiquinazolina (1.3 g) Espectro NMR (DMSO_d₆ y CF₃COOD) 7.25 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.0 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 306 y 308.

[16] El producto arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 1.2-1.4 (m, 2H), 1.5 (s, 9H), 1.9 (d, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.8 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.1-4.2 (m, 2H), 4.2 (d, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.7 (m, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.7 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 499 y 501.

La 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-hidroxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una mezcla de 5-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (2.1 g), cloruro de fosforilo (1.23 ml), diisopropiletilamina (5.2 ml) y 1,2-dicloroetano (20 ml) se agitó y calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en isopropanol (20 ml) y se agregaron una tras otra 2-cloro-5-metoxianilina (1.9 g) y una solución 6M de cloruro de hidrógeno en isopropanol (0.33 ml). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se aisló, se lavó con isopropanol y con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así clorhidrato de 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-metoxiquinazolina (3.4 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.8 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 7.02 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.6 (m, 3H), 8.07 (m, 1H), 8.9 (s, 1H).

Una mezcla del material así obtenido, clorhidrato de piridina (1.1 g) y piridina (30 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se

274

enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se suspendió en agua. La mezcla se basificó a pH 11 mediante la adición de una solución de hidróxido de amonio concentrado y se agitó durante 1 hora.

El precipitado resultante se aisló, se lavó con agua y con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-hidroxiquinazolina (1.4 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃COOD) 3.83 (s, 3H), 7.01 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.95 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 302 y 304.

El N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetanol usado como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una solución de di-tert-butil dicarbonato (41.7 g) en acetate de etilo (75 ml) se agregó gota a gota a una solución agitada de piperidina-4-carboxilato de etilo (30 g) en acetato de etilo (150 ml) que se había enfriado entre 0 a 5°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se vertió en agua (300 ml). La capa orgánica se separó, se lavó a su vez con agua (200 ml), solución 0.1N de ácido clorhídrico acuoso (200 ml), una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se obtuvo así N-(tert-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxilato de etilo (48 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.25 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.55-1.7 (m, 2H), 1.8-2.0 (d, 2H), 2.35-2.5 (m, 1H), 2.7-2.95 (t, 2H), 3.9- 4.1 (br s, 2H), 4.15 (q, 2H).

Una solución del material así obtenido en THF (180 ml) se enfrió a 0°C y se agregó gota a gota hidruro de aluminio litio (1M de solución en THF; 133 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Se agregaron una después de otra agua (30 ml) y solución 2N de hidróxido de sodio acuoso (10 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla resultante se filtró a través de tierra de diatomeas y los sólidos se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se lavó a su vez con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se obtuvo así N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetanol (36.3 g); Espectro NMR: (CDCl₃)

275

1.05-1.2 (m, 2H), 1.35-1.55 (m, 10H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.6-2.8 (t, 2H), 3.4-3.6 (t, 2H), 4.0-4.2 (br s, 2H).

[17] El producto arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 1.2-1.35 (m, 2H), 1.5 (s, 9H), 1.9 (d, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.05-4.2 (m, 2H), 4.2 (d, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.7 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.7 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 543 y 545.

La 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5-hidroxiquinazolina usada como material inicial se prepare a partir de 5-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona utilizando procedimientos análogos a los descritos en la porción de Nota [16] inmediatamente más arriba excepto que se empleó 2-bromo-5-metoxianilina en lugar de 2-cloro-5-metoxianilina.

[18] El producto arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (DMSOd₆) 3.25 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.58 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 8.8 (s, 1H), 10.64 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 390 y 392.

[19] El producto de reacción se trituró bajo una mezcla de isopropanol y éter dietílico y se agregó una solución 6M de cloruro de hidrógeno en isopropanol. El precipitado resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para generar el producto como la sal diclorhidrato; Espectro NMR: (CDCl₃) 2.2-2.3 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.95-3.1 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.05 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.7 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 459 y 461.

La 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5-hidroxi-7-metoxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Usando procedimientos análogos a los descritos en el segundo ultimo párrafo de la porción de Ejemplo 1 que se ocupa de la preparación de materiales iniciales, se hizo reaccionar 5,7-dimetoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (3 g) con cloruro de fosforilo (1.5 ml) y el producto resultante se hizo reaccionar con 2-bromo-5-metoxianilina (3.53 g). Se obtuvo así clorhidrato de 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5,7-dimetoxiquinazolina (5 g); Espectro NMR: (DMSOd₆) 3.8 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 6.95 (m, 3H), 7.6

(br s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 10.85 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 391 y 393.

Una mezcla del material así obtenido, clorhidrato de piridina (1.4 g) y piridina (100 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 6 horas. Se agregó en porciones una segunda porción (2.8 g) de clorhidrato de piridina y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El material así obtenido se trituró bajo agua. El precipitado se aisló y se lavó con cloruro de metileno (100 ml) durante 1 hora. El sólido se aisló y se secó bajo vacío. Se obtuvo así 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5-hidroxi-7-metoxiquinazolina (39 g); Espectro NMR: ($DMSO-d_6$ y CF_3COOD) 3.75 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.75 (s, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.58-7.7 (m, 2H), 8.8 (s, 1H).

[20] 4-Hidroxitetrahidropirano se usó como el alcohol apropiado. El producto arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 1.75-1.9 (m, 2H), 2.15 (d, 2H), 3.5 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 5.3 (s, 2H), 5.8 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.3-7.6 (m, 6H), 8.1 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.85 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 492 y 494.

[21] El producto de reacción se disolvió en éter dietílico y se agregó una solución 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (0.1 ml). El precipitado resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para generar el producto como una sal de clorhidrato que tiene los siguientes datos: Espectro NMR: ($DMSO-d_6$ y CF_3CO_2D) 1.9-2.05 (m, 2H), 2.18 (d, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.95 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 386 y 388.

[22] El producto arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($DMSO-d_6$ y CF_3CO_2D) 2-2.3 (m, 1H), 2.35-2.5 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.2 (d, 1H), 5.4 (s, 2H), 5.6 (br s, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 8.9 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 477 y 479.

[23] El producto arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 1.9-2.0 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 5H), 2.5 (t, 2H), 3.6 (t, 4H),

277

3.8 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 3H), 4.1 (d, 1H), 4.2 (t, 2H), 5.45 (t, 1H), 6.75-6.8 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.72 (s, 1H);

Espectro de Masas: $M+H^+$ 515 y 517.

[24] El producto arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 1.9-2.0 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.15-2.35 (m, 2H), 2.2-2.6 (m, 10H), 3.8 (s, 3H), 3.85-4.0 (m, 3H), 4.12 (d, 1H), 4.2 (t, 2H), 5.45 (t, 1H), 7.75-7.8 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.72 (s, 1H);

Espectro de Masas: $M+H^+$ 528 y 530.

[25] El producto arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($DMSO-d_6$ y CF_3CO_2D) 1.5 (d, 6H), 3.82 (s, 3H), 5.2 (m, 1H), 5.4 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.9 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 449 y 451.

[26] El producto de reacción se disolvió en cloruro de metileno (2 ml) que contenía metanol (unas cuantas gotas) y se agregó una solución 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 equivalentes). Se agregó éter dietílico (50 ml) y el precipitado resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para generar el producto como un sal diclorhidrato (0.135 g); Espectro NMR: ($DMSO-d_6$ y CF_3CO_2D) 1.9-2.1 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.92 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 5.15 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.85 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 460 y 462.

[27] El producto de reacción se trituro bajo [...] se agregó una mezcla de una solución 5M de cloruro de hidrógeno en isopropanol. El precipitado resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para generar el producto como la sal diclorhidrato; Espectro NMR: ($DMSO-d_6$ y CF_3CO_2D) 1.9 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.65 (t, 2H), 6.15 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.85 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 457 y 459.

La 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-hidroxi-7-metoxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

278

Cloruro de fosforilo (2.7 ml) se agregó gota a gota a una mezcla de 5,7-dimetoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1 g), diisopropiletilamina (2.27 ml) y 1,2-dicloroetano (20 ml) y la mezcla resultante se agitó y calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se evaporó. Se obtuvo así 4-cloro-5,7-dimetoxiquinazolina que se usó sin purificación adicional. El material así obtenido se suspendió en isopropanol (14 ml) y se agregaron una después de otra 6-cloro-2,3-metilenodioxianilina (Ejemplo 17, Nota [30]; 0.915 g) y una solución 5N de cloruro de hidrógeno en isopropanol (0.97 ml). La mezcla de reacción se agitó y calentó a 90°C durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se aisló, se lavó con isopropanol y con éter dietílico y se secó bajo vacío. El material así obtenido se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno y metanol y se agregó una solución de amoníaco metanólico saturado. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó. Se obtuvo así 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5,7-dimetoxiquinazolina (1.36 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.95 (s, 3H), 4.1 (s, 3H), 6.1 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 8.65 (s, 1 H).

Piridina (0.54 ml) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se agregó una solución 5N de cloruro de hidrógeno en isopropanol (1.34 ml). Luego de unos pocos minutos la mezcla se evaporó. Se agregó piridina (24 ml) seguida por 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5,7-dimetoxiquinazolina (1.2 g) y la mezcla de reacción se calentó a 125°C durante 6 horas. La mezcla resultante se evaporó y el residuo se trituró bajo agua. El sólido resultante se aisló, se lavó con agua y se secó bajo vacío. El material así obtenido se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 7:3 de cloruro de metileno y acetonitrilo como eluyente. Se obtuvo así 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-hidroxi-7-metoxiquinazolina (0.72 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃CO₂D) 3.9 (s, 3H), 6.15 (s, 2H), 6.75 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 8.75 (s, 1H).

[28] El producto de reacción se trituró bajo una mezcla de [...] y se agregó una solución 5M de cloruro de hidrógeno en isopropanol. El precipitado

279

resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para generar el producto como la sal diclorhidrato; Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃CO₂D) 2.35 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 3.2-4.0 (m, 10H), 4.05 (s, 3H), 4.65 (t, 2H), 6.15 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (m, 3H), 8.85 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 486 y 488.

Ejemplo 3 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Una mezcla de 4-cloro-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (0.11 g), clorhidrato de 2-bromo-5-metoxianilina (0.099 g) e isopropanol (8 ml) se agitó y calentó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo el volumen mínimo de isopropanol. El sólido resultante se aisló, se lavó con isopropanol y con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así el compuesto del título como una sal diclorhidrato (0.06 g). Una muestra del material se trató con una solución de amoníaco metabólico saturado. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para producir el compuesto del título en forma de base libre; Espectro NMR (CDCl₃): 2.15-2.25 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.6 (br s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.6 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.64 (br s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 473 y 475.

La 4-cloro-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Piridina (40 ml) se agregó gota a gota a bromuro de magnesio (3.6 g) que se había enfriado a 0°C. Se agregó 5,7-dimetoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (4 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 minutos. La mezcla se evaporó y el residuo se agitó bajo una mezcla de ácido acético glacial (12 ml) y agua (80 ml) durante 10 minutos. El sólido resultante se aisló, se lavó con agua y se secó bajo vacío a 50°C. Se obtuvo así 5-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (3.75 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.95 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 8.1 (s, 1H).

280

Una porción (1.8 g) del material así obtenido se agregó a una suspensión agitada de hidruro de sodio (0.79 g de una dispersión del 60% en aceite mineral que se lavó con THF) en DMF (18 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó gota a gota pivalato de clorometilo (1.62 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en una mezcla de ácido acético glacial (50 ml) y agua (200 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. El precipitado resultante se aisló, se lavó con agua y se secó durante la noche bajo vacío. El sólido se trituro bajo pentano, se aisló y se secó bajo vacío. Se obtuvo así 5-hidroxi-7-metoxi-3-pivaloiloximetil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (2.5 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.2 (s, 9H), 3.9 (s, 3H), 5.88 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 11.36 (s, 1H).

Una solución de di-tert-butil azodicarboxilato (1.7 g) en cloruro de metileno (5 ml) se agregó a una mezcla agitada de 5-hidroxi-7-metoxi-3-pivaloiloximetil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1.5 g), trifenilfosfina (1.9 g), 4-hidroxi-1-metilpiperidina (0.675 g) y cloruro de metileno (20 ml) que se había enfriado a 5°C.

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 9:10:1 de cloruro de metileno, acetato de etilo y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. El material así obtenido se trituro bajo éter dietílico. El sólido resultante se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para producir 7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)-3-pivaloiloximetil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1.75 g); Espectro NMR: (CDCl₃): 1.2 (s, 9H), 2.05 (br s, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.3-2.42 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.48 (m, 1H), 5.9 (s, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 8.18 (s, 1H).

Una mezcla del material así obtenido y una solución de amoníaco metanólico saturado (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituro bajo éter dietílico. El precipitado resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo

281

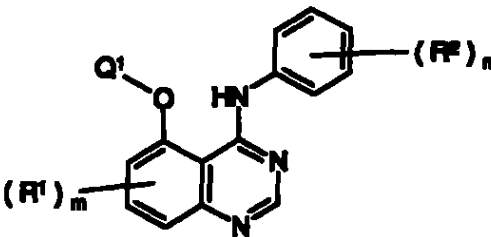
vacío. Se obtuvo así 7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.855 g); Espectro NMR: (DMSO₆) 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.15-1.25 (m, 2H), 2.55-2.7 (m, 2H), 3.85 (s,3H), 4.5(m,1H), 6.55(d,1H), 6.65(d,1H), 7.89 (s,1H), 11.62(br s,1H).

Una mezcla de 7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.65 g), trifenilfosfina (1.18 g), tetracloruro de carbono (0.45 ml) y cloruro de metileno (25 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 10:9:1 de acetato de etilo, cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. El material así obtenido se trituró bajo pentano y el sólido resultante se aisló y se secó bajo vacío. Se obtuvo así 4-cloro-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (0.5 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.95-2.15 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.3-2.45 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.55 (br s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 8.77 (s, 1H).

Ejemplo 4

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3, la 4-cloroquinazolina apropiada se hizo reaccionar con la anilina apropiada para producir el compuesto descrito en Tabla II.

Tabla II



No. y Nota	(R ¹) _m	Q1	(R ²) _n
[1]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2,4-dicloro-5-metoxi
[2]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-fluoro-4-cloro-5-

282

			metoxi
[3]	7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)	4-tetrahidropiranyl	2,5-dimetoxi
[4]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	6-cloro-2,3-metilenodioxo
[5]	7-fluoro	4-tetrahidropiranyl	6-cloro-2,3-metilenodioxo
[6]	7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)	4-tetrahidropiranyl	2,3-etilenedioxo
[7]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2,3-etilenedioxo
[8]	7-metoxi	piperidin-4-ilo	2,3-etilenedioxo

Notas

[1] El producto de reacción se obtuvo como la sal diclorhidrato a partir del cual se aisló la base libre usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3. La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 2.0-2.15 (m, 2H), 2.15-2.3 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.87 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 463 y 465.

[2] El producto de reacción se obtuvo como la sal diclorhidrato; Espectro NMR: (DMSO-d₆ y NaOD) 1.9-2.1 (m, 2H), 2.2-2.35 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.95 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.7 (br s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 447 y 449.

La 4-cloro-2-flúoro-5-metoxianilina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma: -

De una solución 6N de hidróxido de sodio acuoso (17 ml) se agregó gota a gota a una solución agitada de 4-cloro-2-fluoro-5-metoxycarboniloxi-1-nitrobenzeno (J. Med. Chem., 1999, 42, 5369; 25 g) en metanol (200 ml) que se enfrió a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó una solución 12N de ácido clorhídrico acuoso (8.5 ml) se agregó y la mezcla se evaporó. El residuo se porcionó entre cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir 4-cloro-2-fluoro-

283

5-hidroxi-1-nitrobenzeno (18.5 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 5.8 (br s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.75 (d, 1H).

Sulfato de dimetilo (10.5 ml) se agregó a una mezcla agitada de 4-cloro-2-fluoro-5-hidroxi-1-nitrobenzeno (14 g), carbonato de potasio (13 g) y DMF (70 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (500 ml) y el precipitado resultante se aisló y se secó bajo vacío. El sólido así obtenido se porcionó entre cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir 4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-1-nitrobenzeno (14.1 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 3.94 (s, 3H), 7.4 (d, 1H), 7.6 (d, 1H).

Una mezcla del material así obtenido, óxido de platino (0.5 g) y etanol (250 ml) se agitó bajo una presión de 1.2 atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando cloruro de metileno como eluyente. Se obtuvo así 4-cloro-2-fluoro-5-metoxianilina (8.5 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 3.7 (br s, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.38 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.28 (s, 1H).

[3] El producto de reacción se obtuvo como la sal diclorhidrato; Espectro NMR: (DMSO-d_6 y $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) 1.85-2.0 (m, 4H), 2.0-2.15 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.65-3.75 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.6 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.98 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 495.

La 4-cloro-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina usada como material inicial se describe en Ejemplo 19, Nota [6].

[4] El producto de reacción se obtuvo como la sal diclorhidrato a partir de la cual la base libre se aisló usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3. La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 2.0-2.15 (m, 2H), 2.15-2.3 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.3-2.5 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.72 (d,

284

1H), 6.84 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 443 y 445.

[5] El producto de reacción se obtuvo como la sal diclorhidrato a partir del cual se aisló la base libre usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3. La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.92-2.1 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.1 (s, 2H), 6.7 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.32 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 418 y 420.

La 4-cloro-7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:—

Una solución de 3,5-difluoroanilina (10.8 g) en una mezcla de una solución 12N de ácido clorhídrico acuoso (7.5 ml) y agua (90 ml) se agregó a una mezcla agitada de hidrato cloral (9.2 ml), decahidrato de sulfato de sodio (240 g) y agua (210 ml). Una solución de clorhidrato de hidroxilamina (18.6 g) en agua (90 ml) se agregó entonces y la mezcla se calentó a 120°C durante 45 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se aisló y se secó bajo vacío. El material así obtenido se agregó a ácido sulfúrico concentrado (60 ml) y la mezcla se agitó y calentó a 80-90°C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla 1:1 de hielo y agua (600 ml). El precipitado se aisló, se lavó con agua y se secó bajo vacío a 50°C para producir 4,6-difluoro-2,3-dioxoindolina (14 g); Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 6.61(m, 1H), 6.9 (m, 1H).

Peróxido de hidrógeno (solución al 35% en agua, 23 ml) se agregó gota a gota a una solución agitada de 4,6-difluoro-2,3-dioxoindolina (14 g) en una solución concentrada de hidróxido de sodio acuoso (33%, 115 ml) que se calentó a 70°C. La mezcla se calentó a 70°C durante 15 minutos. La mezcla resultante se enfrió a 0°C y la mezcla se acidificó a pH 4 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso concentrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir ácido 2-amino-

285

4,6-difluorobenzoico (12 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 6.25 (m, 1H), 6.38 (m, 1H).

Dietil azodicarboxilato (26.7ml) se agregó gota a gota a una mezcla agitada de ácido 2-amino-4,6-difluorobenzoico (26.6 g), trifenilfosfina (45 g), metanol (9 ml) y cloruro de metileno (350 ml) que se había enfriado a 5°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una columna de cromatografía cargada con sílice y se eluyó con cloruro de metileno. Se obtuvo así 2-amino-4,6-difluorobenzoato de metilo (25.2 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.8 (s, 3H), 6.3 (m, 1H), 6.4 (m, 1H), 7.0 (br s, 2H); Espectro de Masas: M+H⁺ 188.

Una mezcla de 2-amino-4,6-difluorobenzoato de metilo (47 g), acetato de formamidina (79 g) y 2-metoxietanol (750 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 10 horas. Una segunda porción (26 g) de acetato de formamidina se agregó y la mezcla se calentó a reflujo durante otras 2.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se lavó con éter dietílico y con agua y se secó bajo vacío sobre pentóxido de fósforo. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se trituró bajo éter dietílico. El sólido resultante se aisló y se secó bajo vacío. Los dos lotes de sólido se combinaron y purificaron por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 19:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así 5,7-difluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (33.7 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 7.3-7.4 (m, 2H), 8.12 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 183.

Hidruro de sodio (dispersión del 60% en aceite mineral; 0.6 g) se agregó en porciones a una solución de 4-hidroxitetrahidropirano (0.78 g) en DMF (10 ml) que se había enfriado a 5°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Se agregó 5,7-difluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.9 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y, con agitación vigorosa, se agregó ácido acético glacial para acidificar la mezcla a pH 5. El sólido resultante se aisló, se lavó con agua y

286

con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así 7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1.1 g); Espectro NMR: (DMSO_{d6}) 1.6-1.75 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 8.0 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 265.

Una mezcla de 7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1 g), cloruro de fosforilo (4 ml), diisopropiletilamina (1.5 ml) y 1,2-dicloroetano (15 ml) se agitó y calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se evaporó para producir 4-cloro-7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina la cual se utilizó sin purificación adicional.

[6] 2,3-Etilenodioxianilina (*J. Med. Chem.*, 1995, **38**, 4044) se usó como material inicial. El producto de reacción se obtuvo como la sal diclorhidrato; Espectro NMR: (DMSO_{d6} y CF₃CO₂D) 1.8-2.0 (M, 4H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 3.1-3.25 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.6-3.75 (m, 4H), 4.0 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.58 (t, 2H), 5.2 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.94 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 493.

[7] El producto de reacción se obtuvo como la sal diclorhidrato a partir de la cual se aisló la base libre usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3. La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 1.95-2.1 (m, 2H), 2.15-2.3 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.4 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 423.

[8] Los reactivos fueron 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-4-cloro-7-metoxiquinazolina y 2,3-etilenodioxianilina. Se aisló el precipitado a partir de la mezcla de reacción, se lavó a su vez con isopropanol, acetato de etilo y éter dietílico y se secó bajo vacío. El material así obtenido se disolvió de una solución 2M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. El

28A

producto de reacción así obtenido se obtuvo como sal diclorhidrato; Espectro NMR: (DMSO_{d6} y CF₃CO₂D) 2.0-2.15 (m, 2H), 2.35-2.55 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.4 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.98 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 409.

La 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-4-cloro-7-metoxiquinazolina usada como material inicial se describe en Ejemplo 33.

Ejemplo 5 Diclorhidrato de 4-(5-cloronaft-1-ilamino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Una mezcla de 4-cloro-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (0.08 g), 5-cloro-1-naftilamina (0.055 g), 6.2M cloruro de hidrógeno en isopropanol (0.044 ml) e isopropanol (3 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así el compuesto del título (0.129 g), una porción del cual se trató con una solución de amoníaco metanólico saturado. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para producir la base libre; Espectro NMR: (CDCl₃) 1.9-2.1 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.25-2.4 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.7 (br s, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.7 (m, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.9 (br s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 449 y 451.

Ejemplo 6 Diclorhidrato de 4-(3-clorobenzofuran-7-ilamino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 5, se hizo reaccionar 4-cloro-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina con 7-amino-3-clorobenzofurano para producir el compuesto del título, una porción del cual se trató con una solución de amoníaco metanólico saturado. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para producir la base libre; Espectro NMR: (CDCl₃) 2.0-2.4 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.7 (br s, 1H),

288

8.64 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 10.3 (br s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 439 y 441.

El 7-amino-3-clorobenzofurano usado como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Durante un período de 30 minutos, gas de cloro se hizo burbujear a través de una solución de 7-nitrobenzofurano (1.2 g) en ácido acético glacial (12 ml) que se había enfriado a 18°C. La mezcla resultante se evaporó y el residuo se porcionó entre éter dietílico y agua. La capa orgánica se lavó a su turno con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice para producir una mezcla de cis y trans 2,3-dicloro-7-nitro-2,3-dihidrobenzofurano. El material así obtenido se disolvió en etanol (2 ml) y se agregó una solución de 0.8M de hidróxido de potasio en etanol (2.7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. La mezcla se evaporó para retirar el etanol. El residuo se diluyó con agua y la mezcla se acidificó a pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto orgánico se lavó con agua y con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. Se obtuvo así 3-cloro-7-nitrobenzofurano (0.7 g); Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 7.63 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.65 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 197 y 199.

Una suspensión de hidrato de hidrazina (0.049 ml) y níquel de Raney (0.01 g) en metanol (2 ml) se calentó a 60°C y se agregó gota a gota a una mezcla de 3-cloro-7-nitrobenzofurano (0.04 g) y metanol (4 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 10 minutos, se filtró y se evaporó. El residuo se porcionó entre cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y éter de petróleo como eluyente. Se obtuvo así 3-cloro-7-aminobenzofurano (0.021 g); Espectro NMR: ($DMSO-d_6$ y CF_3COOD) 6.65

289

(d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 8.2 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 167.

Ejemplo 7 Diclorhidrato de 4-(2,3-metilenodioxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo se hizo reaccionar 5, 4-cloro-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina con 2,3-metilenodioxianilina (*J. Med. Chem.*, 1979, 22, 1354) para producir el compuesto del título, una porción del cual se trató con una solución de amoníaco metanólico saturado. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para producir la base libre; Espectro NMR: ($CDCl_3$) 2.0-2.1 (m, 2H), 2.15-2.3 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.01 (s, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.72 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 409.

Ejemplo 8 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-(N-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina

Una mezcla de 5-[N-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi]-4-(2-cloro-5-metoxianilino)quinazolina (0.2 g), una solución de formaldehído acuoso concentrado (37%, 0.4 ml) y ácido fórmico (4 ml) se agitó y calentó a 100°C durante 2.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se trituró bajo éter dietílico y el sólido resultante se aisló y se secó bajo vacío. Se obtuvo así 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-(N-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina, como una sal de ácido fórmico (0.09 g); Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.8-2.0 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), (t, 2H, 3.55 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.21 (d, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.7 (m, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.7 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 413.

Ejemplo 9 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5-(N-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina

220

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejempl 8, se hizo reaccionar 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5-[N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina (0.22 g) con solución de formaldehído acuoso concentrado (0.4 ml) para producir el compuesto del título, como una sal de ácido fórmico (0.183 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 1.7-1.9 (m, 2H), 2.06 (d, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.58 (t, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.51 (d, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.24 (d, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.3 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.94 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 457 y 459.

Ejemplo 10 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5-piperidin-4-ilmetoxiquinazolina

Una mezcla de 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5-[N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina (0.108 g), ácido trifluoroacético (1 ml) y cloruro de metileno (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo éter dietílico. El sólido resultante se aisló y se secó bajo vacío. El sólido se disolvió en cloruro de metileno y se agregaron unas cuantas gotas de una solución de amoníaco metanólico saturado. La solución se vertió en una columna de cromatografía llena con sílice y se eluyó con una mezcla 97:3 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado. Se obtuvo así el compuesto del título (0.082 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 1.2-1.4 (m, 2H), 1.9 (d, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.65 (t, 2H), 3.12 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 6.61 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.68 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.68 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 443 y 445.

Ejemplo 11 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-hidroxi-5-(3-morfolinopropoxi)quinazolina

Una mezcla de 7-benciloxi-4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (0.185 g), 10% de paladio en catalizador de carbón vegetal (0.018 g), etanol (2.5 ml), THF (2.5 ml) y DMF (1 ml) se agitó bajo una presión de atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La

291

mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 9:1 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título (0.045 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 2.05 (m, 2H), 2.35 (br s, 4H), 2.45 (t, 2H), 3.55 (t, 4H), 3.8 (s, 3H), 4.42 (t, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 445.

Ejemplo 12 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5,7-di-(3-morfolinopropoxi)quinazolina

Di-tert-butil azodicarboxilato (0.035 g) se agregó gota a gota a una mezcla agitada de 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-hidroxi-5-(3-morfolinopropoxi)quinazolina (0.045 g), 4-(3-hidroxipropil)morfolina (0.016 g), trifenilfosfina (0.04g) y cloruro de metileno (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 9:10:1 de cloruro de metileno, acetato de etilo y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. El material así obtenido se trituró bajo éter dietílico. El sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título (0.018 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃COOD) 2.2-2.4 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 3.5 (m, 4H), 3.7 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 4.02 (t, 4H), 4.35 (t, 2H), 4.6 (t, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 8.88 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 572 y 574.

Ejemplo 13 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-hidroxi-5-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina

Una mezcla de 7-benciloxi-4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (0.68 g), 10% de paladio sobre catalizador de carbón vegetal (0.16 g), etanol (13 ml) y THF (13 ml) se agitó bajo presión de hidrógeno de 5 atmósferas durante 16 horas. La

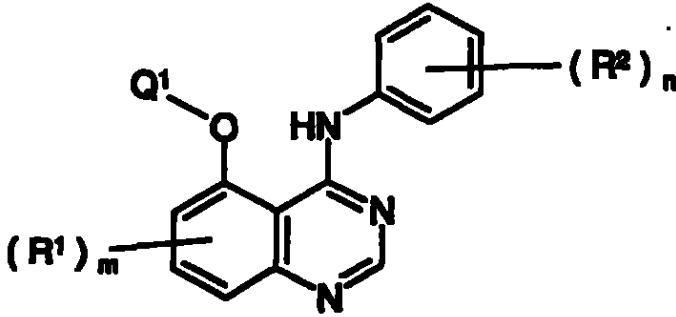
292

mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se trituró bajo metanol. El sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así el compuesto del título (0.405 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.65 (br s, 4H), 2.1 (m, 2H), 2.4 (br s, 4H), 2.55 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.4 (t, 2H), 6.7 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 10.05 (s, 1H).

Ejemplo 14

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 12, la quinazolina 7-hidroxi-substituida apropiada se hizo reaccionar con el alcohol apropiado para producir los compuestos descritos en Tabla III.

Tabla III



No. & Nota	(R¹) _m	Q¹	(R²) _n
[1]	7-(3-morfolinopropoxi)	3-pirrolidin-1-ilpropilo	2-cloro-5-metoxi
[2]	7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]	3-pirrolidin-1-ilpropilo	2-cloro-5-metoxi
[3]	7-(2-metoxietoxi)	3-pirrolidin-1-ilpropilo	2-cloro-5-metoxi
[4]	7-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]	3-pirrolidin-1-ilpropilo	2-cloro-5-metoxi
[5]	7-isopropoxi	4-piperidinilo	2-bromo-5-metoxi

263

[6]	7-(3-metilsulfonyl)propoxy	4-piperidinilo	2-bromo-5-metoxi
[7]	7-(2-piridilmetoxi)	N-(2-piridilmetil) piperidin-4-ilo	2-bromo-5-metoxi
[8]	7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]	4-tetrahidropiranilo	2-cloro-5-metoxi
[9]	7-(3-morfolinopropoxi)	4-tetrahidropiranilo	2-cloro-5-metoxi
[10]	7-(N-metilpiperidin-4-ilo)	4-tetrahidropiranilo	2-bromo-5-metoxi
[11]	7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)	4-tetrahidropiranilo	2-bromo-5-metoxi
[12]	7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)	4-tetrahidropiranilo	2-bromo-5-metoxi
[13]	7-(2-piperidinoetoxi)	4-tetrahidropiranilo	2-bromo-5-metoxi
[14]		4-tetrahidropiranilo	2-bromo-5-metoxi
[15]	7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]	4-tetrahidropiranilo	2-bromo-5-metoxi
[16]	7-[2-(2-morfolinometil-5-metilimidazol-1-il)etoxi]	4-tetrahidropiranilo	2-bromo-5-metoxi
[17]	7-{2-[2-(N,N-dimetilcarbamoil)-pirrolidin-1-ilo]etoxi}	4-tetrahidropiranilo	2-bromo-5-metoxi
[18]	7-{3-[2-(N,N-dimetilcarbamoil)-pirrolidin-1-ilo]propoxi}	4-tetrahidropiranilo	2-bromo-5-metoxi
[19]	7-[2-(2,5-dimetoximetil-pirrolidin-1-il)etoxi]	4-tetrahidropiranilo	2-bromo-5-metoxi
[20]	7-[2-(4-pyridiloxi)etoxi]	4-tetrahidropiranilo	2-bromo-5-metoxi
[21]	7-(3-morfolinopropoxi)	Ciclohexilo	2-cloro-5-metoxi
[22]	7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)	Ciclopentilo	2,4-dicloro-5-metoxi

294

[23]	7-(3-morfolinopropoxi)	Isopropilo	2-cloro-5-metoxi
[24]	7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]	Isopropilo	2-cloro-5-metoxi
[25]	7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)	4-tetrahidropiraniolo	2,3-metilenodioxo
[26]	7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)	4-tetrahidropiraniolo	2,3-metilenodioxo
[27]	7-(3-piridilmetoxi)	4-piperidinilo	2-bromo-5-metoxi
[28]	7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)	4-tetrahidropiraniolo	2,4-dicloro-5-metoxi
[29]	7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)	4-tetrahidropiraniolo	2,4-dicloro-5-metoxi
[30]	7-(2-piperidinoetoxi)	4-tetrahidropiraniolo	2,4-dicloro-5-metoxi
[31]	7-[2-(4-metilpiperazin-1-iletoxi)]	4-tetrahidropiraniolo	2,4-dicloro-5-metoxi
[32]	7-(2-morfolinoetoxi)	4-tetrahidropiraniolo	2,4-dicloro-5-metoxi
[33]	7-{2-[2-(<u>N</u> , <u>N</u> -dimetilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]etoxi}	4-tetrahidropiraniolo	2,4-dicloro-5-metoxi
[34]	7-[2-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)etoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2,4-dicloro-5-metoxi
[35]	7-[2-(2-morfolinocarbonil-pirrolidin-1-il)etoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2,4-dicloro-5-metoxi
[36]	7-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)pirrolidin-1-il]etoxi}	4-tetrahidropiraniolo	2,4-dicloro-5-metoxi
[37]	7-{2-[2-(pirrolidin-1-	4-tetrahidropiraniolo	2,4-dicloro-5-

295

	ilcarbonil)- pirrolidin-1-il]etoxi}		metoxi
[38]	7-[2-(2-piperidinocarbonil-pirrolidin-1-il)etoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2,4-dicloro-5-metoxi
[39]	7-[2-(2-metilpirrolidin-1-il)etoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2,4-dicloro-5-metoxi
[40]	7-[2-(2-metoximetilpirrolidin-1-il)etoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2,4-dicloro-5-metoxi
[41]	7-[2-(4-piridiloxi)etoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2,4-dicloro-5-metoxi
[42]	7-(3-piridilmetoxi)	4-tetrahidropiraniolo	2,4-dicloro-5-metoxi
[43]	7-(4-piridilmetoxi)	4-tetrahidropiraniolo	2,4-dicloro-5-metoxi
[44]	7-(N-metilpiperidin-4-iloxi)	4-tetrahidropiraniolo	2,4-dicloro-5-metoxi
[45]	7-{2-[2-(N-metilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]etoxi}	4-tetrahidropiraniolo	2-bromo-5-metoxi
[46]	7-[2-(2-morfolinocarbonil-pirrolidin-1-il)etoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2-bromo-5-metoxi
[47]	7-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)pirrolidin-1-il]etoxi}	4-tetrahidropiraniolo	2-bromo-5-metoxi
[48]	7-{2-[2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-pirrolidin-1-il]etoxi}	4-tetrahidropiraniolo	2-bromo-5-metoxi

296

[49]	7-[2-(2-piperidinocarbonil-pirrolidin-1-il)etoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2-bromo-5-metoxi
[50]	7-[2-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)etoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2-bromo-5-metoxi
[51]	7-[2-(2-metilpirrolidin-1-il)etoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2-bromo-5-metoxi
[52]	7-[2-(2-metoximetilpirrolidin-1-il)etoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2-bromo-5-metoxi
[53]	7-(3-piridilmetoxi)	4-tetrahidropiraniolo	2-bromo-5-metoxi
[54]	7-(4-piridilmetoxi)	4-tetrahidropiraniolo	2-bromo-5-metoxi
[55]	7-isopropoxi	4-piperidinilo	6-cloro-2,3-metilenodioxo
[56]	7-etoxi	4-piperidinilo	6-cloro-2,3-metilenodioxo
[57]	7-isobutoxi	4-piperidinilo	6-cloro-2,3-metilenodioxo
[58]	7-(2-fluoroetoxi)	4-piperidinilo	6-cloro-2,3-metilenodioxo
[59]	7-[2-(2,5-dimetoximetil-pirrolidin-1-il)etoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2,3-metilenodioxo
[60]	7-[2-(4-piridiloxi)etoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2,3-metilenodioxo
[61]	7-(3-piridilmetoxi)	4-tetrahidropiraniolo	2,3-metilenodioxo
[62]	7-(4-piridilmetoxi)	4-tetrahidropiraniolo	2,3-metilenodioxo
[63]	7-{2-[2-(N-metilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]etoxi}	4-tetrahidropiraniolo	2,3-metilenodioxo
[64]	7-[2-(2-morfolinocarbonil-	4-tetrahidropiraniolo	2,3-metilenodioxo

297

	pirrolidin-1-il)etoxi]		
[65]	7-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)pirrolidin-1-il]etoxi}	4-tetrahidropiraniolo	2,3-metilenodioxio
[66]	7-{2-[2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-pirrolidin-1-il]etoxi}	4-tetrahidropiraniolo	2,3-metilenodioxio
[67]	7-[2-(2-piperidinocarbonil-pirrolidin-1-il)etoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2,3-metilenodioxio
[68]	7-[2-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)etoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2,3-metilenodioxio
[69]	7-[2-(2-metilpirrolidin-1-il)etoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2,3-metilenodioxio
[70]	7-[2-(2-metoximetilpirrolidin-1-il)etoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2,3-metilenodioxio
[71]	7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)	4-tetrahidropiraniolo	6-cloro-2,3-metilenodioxio
[72]	7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]	4-tetrahidropiraniolo	6-cloro-2,3-metilenodioxio
[73]	7-[2-(4-metilpiperazin-il)etoxi]	4-tetrahidropiraniolo	6-cloro-2,3-metilenodioxio
[74]	7-(2-piperidinoetoxi)	4-tetrahidropiraniolo	6-cloro-2,3-metilenodioxio
[75]	7-(2-piperidin-4-iletoxi)	4-tetrahidropiraniolo	6-cloro-2,3-metilenodioxio
[76]	7-[2-(4-piridiloxi)etoxi]	4-tetrahidropiraniolo	6-cloro-2,3-metilenodioxio

[77]	7-[N-(<u>tert</u> -butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi]	4-tetrahidropiranilo	6-cloro-2,3-metilenodioxi
[78]	7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)	Ciclopentilo	2,3-metilenodioxi
[79]	7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]	Ciclopentilo	2,3-metilenodioxi
[80]	7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]	Ciclopentilo	2,3-metilenodioxi
[81]	7-(2-piperidinoetoxi)	Ciclopentilo	2,3-metilenodioxi
[82]	7-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)pirrolidin-1-il]etoxi}	Ciclopentilo	2,3-metilenodioxi
[83]	7-piperidin-4-ilmetoxi)	Ciclopentilo	2,3-metilenodioxi
[84]	7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)	Ciclopentilo	2,3-metilenodioxi

Notas

[1] El producto de reacción se trató de una solución 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (5 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante se aisló, se lavó con isopropanol y con éter dietílico y se secó bajo vacío para generar el producto como la sal diclorhidrato; Espectro NMR: (DMSO_{d6} y CF₃COOD) 1.8-2.1 (m, 4H), 2.35 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.05 (d, 2H), 4.4 (t, 2H), 4.7 (t, 2H), 7.0-7.15 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.86 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 556 y 558.

[2] El producto de reacción se trató de una solución 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (5 ml) a temperatura ambiente durante 30

minutos. El sólido resultante se aisló, se lavó con isopropanol y con éter dietílico y se secó bajo vacío para generar el producto como la sal diclorhidrato; Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃COOD) 1.8-2.05 (m, 4H), 2.4 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.2-3.65 (m, 12H), 3.8 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.4 (t, 2H), 4.7 (t, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.95 (s, 1H).

[3] El producto de reacción se trató con una solución 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (5 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante se aisló, se lavó con isopropanol y con éter dietílico y se secó bajo vacío para generar el producto como la sal diclorhidrato; Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃COOD) 1.85-2.1 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 4.4 (t, 2H), 4.65 (t, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 8.87 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 487 y 489.

[4] El producto de reacción se trató con una solución 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (5 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante se aisló, se lavó con isopropanol y con éter dietílico y se secó bajo vacío para generar el producto como la sal diclorhidrato; Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃COOD) 1.8-2.05 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 3.5 (t, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.65 (t, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 8.85 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 531 y 533.

[5] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se trató con 6M de cloruro de hidrógeno en isopropanol para producir diclorhidrato de 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-isopropoxi-5-piperidin-4-iloxiquinazolina, una porción de la cual se convirtió en la base libre usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3. La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 1.45 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.25 (d, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.65 (m, 1H),

6.85 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.72 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 487 y 489.

La 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-hidroxi-5-piperidin-4-ilxiquinazolina usada como material inicial se describe en Ejemplo 20 más adelante en el texto.

[6] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora tras lo cual se agregó una segunda porción de cada di-tert-butil azodicarboxilato y trifenilfosfina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto de reacción se disolvió en metanol que contenía carbonato de potasio y se calentó a reflujo durante 15 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para generar el producto requerido; Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.85-2.0 (m, 2H), 2.25 (d, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.75 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 565 y 567.

[7] Los reactivos fueron 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-hidroxi-5-piperidin-4-iloxiquinazolina y 2-piridilmetanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora tras lo cual se agregó una segunda porción de cada uno de di-tert-butil azodicarboxilato y trifenilfosfina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto de reacción se disolvió en metanol que contenía carbonato de potasio y se calentó a reflujo durante 15 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para generar el producto requerido; Espectro NMR: ($CDCl_3$) 2.05-2.2 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.92 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.65 (M, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.65 (d, 1H), 9.72 (s, 1H); Espectro de Masas $M+H^+$ 627 y 629.

[8] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El

producto de reacción, obtenido como la base libre, arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 2.0-2.15 (m, 6H), 2.3 (s, 3H), 2.35-2.7 (m, 10H-1), 3.6 (t, 2H), 3.8 5 (s, 3H), 4.0-4.2 (m, 4H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.7 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.85 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 542 y 544.

La 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, usada como material inicial, se describe en Ejemplo 21.

[9] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción, obtenida como la base libre, arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (DMSO-d_6 y $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) 1.85-2.0 (s, 2H), 2.18 (d, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.5 (d, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.95 (M, 2H), 4.05 (d, 2H), 4.3 (t, 2H), 5.15 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.6 (m, 2H), 8.9 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 529 y 531.

[10] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se trató con 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico para producir la sal diclorhidrato. Una porción de la misma se trató con una solución de amoníaco metanólico saturado, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para producir la base libre que arrojó los siguientes datos:

Espectro NMR: (CDCl_3) 1.8-2.0 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 4H), 2.2-2.3 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.7 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 543 y 545.

La 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, usada como material inicial, se describe en Ejemplo 24.

[11] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se trató con 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico para producir la sal diclorhidrato. Una porción de la misma se trató con una solución de amoníaco metanólico saturado, la mezcla se filtró

y el filtrado se evaporó para producir la base libre que arrojó los siguientes datos:

Espectro NMR: (CDCl_3) 1.85 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 2.22 (d, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.22 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.65 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.7 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 543 y 545.

[12] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se trató con 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico para producir la sal diclorhidrato. Una porción de la misma se trató con una solución de amoníaco metanólico saturado, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para producir la base libre que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.8 (m, 4H), 2.0-2.2 (m, 4H), 2.22 (d, 2H), 2.45-2.6 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.7 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 557 y 559.

[13] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se trató con 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico para producir la sal diclorhidrato. Una porción de la misma se trató con una solución de amoníaco metanólico saturado, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para producir la base libre que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.63 (br s, 6H), 2.0-2.2 (m, 2H), 2.25 (d, 2H), 2.55 (br s, 4H), 2.85 (t, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.62 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.7 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 557 y 559.

[14] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se trató con 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico para producir la sal diclorhidrato. Una porción de la misma se trató con una solución de amoníaco metanólico saturado, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para producir la base libre que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 2.0-2.18 (m, 2H), 2.25 (d, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.5 (br s, 4H), 2.65 (br s, 4H), 2.9 (t, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.05 (m,

2H), 4.25 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.62 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.7 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 572 y 574.

[15] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se trató con 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico para producir la sal diclorhidrato. Una porción de la misma se trató con una solución de amoníaco metanólico saturado, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para producir la base libre que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 2.02-2.2 (m, 4H), 2.25 (d, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.35-2.7 (m, 10H), 3.6 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.1 (m, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.7 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 586 y 588.

[16] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se trató con 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico para producir la sal diclorhidrato. Una porción de la misma se trató con una solución de amoníaco metanólico saturado, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para producir la base libre que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 2.0-2.2 (m, 2H), 2.22 (d, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.45 (br s, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.65 (br s, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 25 6.48 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.68 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 653 y 655.

El 1-(2-hidroxietil)-5-metil-2-morfolinometilimidazol usado como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una mezcla de 4-metil-1-tritilimidazol (*J. Heterocyclic Chem.*, 1982, **19**, 253; 32.5g), bromoacetato de metilo (11.4 ml) y acetato (500 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. El solvente se retiró por evaporación y el residuo se disolvió en metanol (100 ml) y se calentó a reflujo durante 45 minutos. La mezcla se evaporó y el residuo se trituro bajo éter dietílico. El precipitado resultante se aisló y agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una mezcla de éter dietílico (200 ml) y una solución de amoníaco metanólico saturado (20 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó.

304

El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 49:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así 2-(5-metilimidazol-1-il)acetato de metilo (6 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 2.16 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.61 (s, 3H), 6.8 (s, 1H), 7.42 (s, 1H).

Una solución de una porción (1.7 g) del material así obtenido en éter dietílico (20 ml) se agregó gota a gota a una suspensión agitada de hidruro de aluminio litio (0.76 g) en éter dietílico (70 ml) que se enfrió a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó gota a gota a su vez una solución 6N de hidróxido de sodio acuoso (0.8 ml) y agua (2.4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se evaporó. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir 1-(2-hidroxietil)-5-metilimidazol (1.1 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 2.17 (s, 3H), 3.81 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 5.66 (s, 1H), 7.24 (s, 1H).

Cloruro de tert-butildimetilsililo (9.05 g) se agregó a una mezcla agitada de 1-(2-hidroxietil)-5-metilimidazol (6.4 g), imidazol (7.5 g) y cloruro de metileno (30 ml) que se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se vertió en agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir 1-(2-tert-butildimetilsililoxietil)-5-metilimidazol (11.7 g); Espectro NMR: (CDCl_3) -0.04 (s, 6H), 0.85 (s, 6H), 2.2 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.43 (s, 1H).

El material así obtenido se disolvió en THF (400 ml) y la solución se enfrió a -60°C. Se agregó gota a gota *n*-butil litio (2.5M en hexano, 40 ml) y la mezcla se agitó a -50°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a -60°C y se agregó gota a gota DMF (12.5 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se agregó éter dietílico (500 ml) y la mezcla de reacción se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El material así obtenido se purificó por cromatografía de columna en sílice usando mezclas

progresivamente polares de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. Se obtuvo así 1-(2-tert-butildimetilsililoxietil)-2-formil-5-metilimidazol (11 g); Espectro NMR: (CDCl_3) -0.1 (s, 6H), 0.79 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 4.4 (t, 2H), 7.07 (s, 1H), 9.71 (1H).

Una porción (0.79 g) del material así obtenido se disolvió en cloruro de metileno (24 ml) y se agregaron morfolina (0.263 ml) y ácido acético (0.175 ml). Se agregó en porciones triacetato de borohidruro de sodio (0.8 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 49:1 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. Se obtuvo así 1-(2-tert-butildimetilsililoxietil)-5-metil-2-morfolinometilimidazol (0.5 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 0 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 3.6 (s, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.85 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 6.7 (s, 1H).

Una mezcla del material así obtenido, 12N de ácido clorhídrico acuoso (0.26 ml) y metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo pentano. El sólido resultante se aisló y se secó bajo vacío. El sólido se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una mezcla de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 19:1 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. Se obtuvo así 1-(2-hidroxietil)-5-metil-2-morfolinometilimidazol (0.25 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 2.2 (s, 3H), 2.6 (br s, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.7 (m, 4H), 3.85 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 6.5-6.9 (br s, 1H), 6.65 (s, 1H).

[17] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se trató con 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico para producir la sal diclorhidrato. Una porción de la misma se trató con una solución de amoníaco metanólico saturado, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para producir la base libre que arrojó los siguientes

datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.75-2.3 (m, 8H), 2.5 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.6 (m, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.68 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 614 y 616.

La (2S)-1-(2-hidroxietil)-N,N-dimetilpirrolidin-2-carboxamida usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una mezcla de 1-(tert-butoxicarbonil)-L-prolina (10.75 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (10.6 g), clorhidrato de dimetilamina (5.33 g), 4-dimetilaminopiridina (6.1 g) y cloruro de metileno (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se vertió en agua. La capa orgánica se separó, se lavó a su vez con una solución 1N de sulfato de hidrógeno de potasio acuoso, con una solución al 5% de bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir 1-(tert-butoxicarbonil)-N,N-dimetil-L-prolinamida (11.2 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 1.4 y 1.5 (2 s, 9H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.95-2.2 (m, 2H), 3.0 y 3.1 (2d, 6H), 3.35-3.6 (m, 2H), 4.55 y 4.7 (2 m, 1H).

Una mezcla de una porción (0.24 g) del material así obtenido y ácido trifluoroacético (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo éter dietílico. Se agregó un exceso leve de una solución 2M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico y el precipitado se aisló y se secó bajo vacío para producir sal de clorhidrato de N,N-dimetil-L-prolinamida (0.25 g); Espectro NMR: (DMSO-d_6 y $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) 1.7-2.0 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.1-3.4 (m, 2H), 4.6 (m, 1H).

Una mezcla de sal de clorhidrato de N,N-dimetil-L-prolinamida (6.3 g), 2-bromoetanol (3.8 ml), carbonato de potasio (14 g) y acetonitrilo (70 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 24:1 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. Se obtuvo así (2S)-1-(2-

hidroxietil)-N,N-dimetilpirrolidin-2-carboxamida (3.4 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 1.6 (m, 1H), 1.6-2.0 (m, 4H), 2.1-2.3 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.25-3.4 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 5.1 (br s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 187.

[18] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se trató con 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico para producir la sal diclorhidrato. Una porción de la misma se trató con una solución de amoníaco metanólico saturado, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para producir la base libre que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.7-2.5 (m, 12H), 2.95 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 2.8-3.0 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.6 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.65 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 628 y 630.

La (2S)-1-(3-hidroxipropil)-N,N-dimetilpirrolidin-2-carboxamida usada como material inicial se preparó en la siguiente forma usando un procedimiento análogo al descrito en la Solicitud de Patente Internacional WO 98/13354 (Ejemplo 76 de la misma):-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el último párrafo de la porción de Nota [17] inmediatamente más arriba en el texto, que se ocupa de la preparación de materiales iniciales, se hizo reaccionar 3-bromopropanol con sal de clorhidrato de N,N-dimetil-L-prolinamida.

[19] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se trató con 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico para producir la sal diclorhidrato. Una porción de la misma se trató con una solución de amoníaco metanólico saturado, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para producir la base libre que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.6-1.8 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.25 (d, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.25-3.5 (m, 6H), 3.33 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.7 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 631 y 633.

La (2R,5R)-1-(2-hidroxietil)-2,5-dimetoximetilpirrolidina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una mezcla de (2R,5R)-2,5-dimetoximetilpirrolidina (0.25 g), 2-bromoetanol (1.1 ml), carbonato de potasio (2.8 g) y acetonitrilo (10 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se vertió en una columna de sílice y se eluyó mediante una mezcla 49:1 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado. Se obtuvo así (2R,5R)-1-(2-hidroxietil)-2,5-dimetoximetilpirrolidina (0.23 g); Espectro de Masas: M^+H^+ 204.

[20] 4-(2-Hidroxietoxi)piridina (J. Chem. Soc. Perkin II, 1987, 1867) se usó como material inicial. El producto arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 1.65-1.9 (m, 2H), 2.25 (d, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.4-4.55 (m, 4H), 5.1 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.4 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 9.69 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 567 y 569.

[21] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción, obtenida como la base libre, arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($DMSO-d_6$ y CF_3CO_2D) 1.2-1.35 (m, 1H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 4H), 2.1-2.15 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 3.1-3.2 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.05 (d, 2H), 4.3 (t, 2H), 4.92 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.9 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 527 y 529.

La 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-ciclohexiloxi-7-hidroxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 1, se hizo reaccionar 7-benciloxi-4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-hidroxiquinazolina (0.53 g) con ciclohexanol para producir 7-benciloxi-4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-ciclohexiloxiquinazolina (0.25 g); Espectro NMR: ($DMSO-d_6$ y CF_3CO_2D) 1.3-1.4 (m, 1H), 1.4-1.55 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.7-1.85 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.95 (m, 1H), 5.4 (s, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.4-7.65 (m, 7H), 8.9 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 490 y 492.

304

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 20, se hizo reaccionar 7-benciloxi-4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-ciclohexiloxiquinazolina con ácido trifluoroacético para producir 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-ciclohexiloxi-7-hidroxiquinazolina; Espectro NMR: (DMSO_{d6} y CF₃CO₂D) 1.2-1.35 (m, 1H), 1.4-1.55 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.7-1.85 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.85 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.05 (M, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 8.82 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 400 y 402.

[22] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción, obtenida como la base libre, arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 1.65-1.75 (m, 2H), 1.75-1.8 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 4H), 2.05-2.18 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.22 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.8 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 517 y 519.

La 5-ciclopentiloxi-4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-hidroxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Azodicarboxilato di-tert-butílico (1.1 g) se agregó en porciones a una mezcla agitada de 5-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1 g), ciclopentanol (0.385 ml), trifenilfosfina (1.28 g) y cloruro de metileno (16 ml) que se mantuvo a temperatura ambiente usando un baño de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una solución 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El precipitado resultante se aisló, se lavó con cloruro de metileno y con acetato de etilo y se secó bajo vacío. El producto así obtenido se agitó en metanol (16 ml) que contenía hidróxido de sodio (0.28 g) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó y el sólido se trituró bajo agua (20 ml) que contenía ácido acético (1 ml). El precipitado resultante se aisló, se lavó a su vez con agua, acetato de etilo y éter dietílico. Se obtuvo así 5-ciclopentiloxi-7-metoxi-3,4-dihidroquinazolina-4-ona (0.52 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.55 (br s, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.9 (br s, 1H), 6.5

3/0

(s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 11.62 (br s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 261.5.

El material así obtenido se mezcló con carbonato de potasio (0.414 g) y N-metilpirrolidin-2-ona (10 ml) y se agregó tiofenol (0.306 ml). La mezcla resultante se agitó y calentó a 175°C durante 30 minutos. La mezcla se evaporó y el residuo se vertió en agua (20 ml) que contenía ácido acético (1 ml). El precipitado resultante se aisló, se lavó con acetato de etilo y se secó bajo vacío para producir 5-ciclopentiloxi-7-hidroxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.4 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 4.8 (br s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 11.5 (br s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 247.5.

Una mezcla de 5-ciclopentiloxi-7-hidroxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (13 g), anhídrido acético (25 ml) y piridina (21 ml) se agitó y calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en una mezcla de agua (70 ml) y metanol (70 ml) y se agitó a 15°C durante 30 minutos. El metanol se evaporó y el precipitado resultante se aisló, se lavó con agua y se secó bajo vacío para producir 7-acetoxi-5-ciclopentiloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (12.2 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.6 (br s, 2H), 1.8 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 4.9 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 11.9 (br s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 289.6.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el último párrafo de Nota [9] en Ejemplo 15, se hizo reaccionar 7-acetoxi-5-ciclopentiloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (5 g) con tetracloruro de carbono y trifenilfosfina para producir 7-acetoxi-4-cloro-5-ciclopentiloxiquinazolina (5.3 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.65-1.8 (m, 2H), 1.8-2.05 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 4.95 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.9 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 307 y 309.

Una mezcla de una porción (1 g) del material así obtenido, clorhidrato de 2,4-dicloro-5-metoxianilina (0.82 g), trietilamina (0.408 ml) e isopropanol (6 ml) se agitó y calentó a 80°C durante 1.5 horas. El precipitado se aisló, se lavó a su vez con isopropanol, acetato de etilo y éter dietílico y se secó bajo vacío para producir 7-acetoxi-5-ciclopentiloxi-4-

311

(2,4-dicloro-5-metoxianilino)quinazolina (1.2 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.6-1.8 (m, 4H), 1.95-2.2 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 5.25 (br s, 1H), 7.3 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 462 y 464.

Una mezcla del material así obtenido y una solución de amoníaco metanólico saturado (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo agua. El sólido resultante se aisló y se secó bajo vacío para producir 5-ciclopentiloxi-4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-hidroxiquinazolina (1 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.6-1.8 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 2.0-2.15 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 5.15 (m, 1H), 6.7 (s, 2H), 7.7 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.7 (s, 1H), 10.5-10.7 (br s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 420 y 422.

[23] El producto de base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃CO₂D) 1.5 (d, 6H), 2.2-2.3 (m, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.02 (d, 2H), 4.3 (t, 2H), 5.1-5.2 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 487 y 489.

[24] El producto de base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.5 (d, 6H), 1.95 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.2-2.6 (m, 10H), 3.8 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 5.1 (m, 1H), 6.75-6.85 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.0 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 500 y 502.

[25] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.7 (br s, 4H), 1.8-1.95 (M, 2H), 2.15 (d, 2H), 2.55 (br s, 4H), 2.85 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.15 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 8.1 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.85 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 479.

La 4-(2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una mezcla de 7-acetoxi-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (3.04 g), diisopropiletilamina (4.34 ml), cloruro de

fosforilo (1.02 ml) y 1,2-dicloroetano (60 ml) se agitó y calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se evaporó para producir 7-acetoxi-4-cloro-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina que se utilizó sin purificación adicional.

Una mezcla del material así obtenido, 2,3-metilenodioxianilina (1.5 g) e isopropanol (20ml) se agitó y calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante se aisló, se lavó a su vez con isopropanol y éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así clorhidrato de 7-acetoxi-4-(2,3-metilenodioxianilino)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (3.6 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.9-2.05 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 6.2 (s, 2H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 9.0 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 424.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el último párrafo de Note [22] inmediatamente más arriba en el texto, se hizo reaccionar 7-acetoxi-4-(2,3-metilenodioxianilino)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina con una solución de amoníaco metanólico saturado para producir 4-(2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina; Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.8-1.95 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 10.6 (br s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 382.

[26] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.7 (br s, 4H), 1.75-1.9 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.15 (d, 2H), 2.5 (br s, 4H), 2.6 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.1 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.82 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 493.

[27] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se trató con 6M de cloruro de hidrógeno en isopropanol para producir diclorhidrato de 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5-piperidin-4-iloxi-7-(3-piridilmetoxi)quinazolina, una porción del cual se

convirtió en la base libre usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3. La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.85-2.0 (m, 2H), 2.25 (d, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 5.2 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.72 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 536 y 538.

[28] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.8-1.9 (m, 4H), 1.95-2.1 (m, 2H), 2.12 (d, 2H), 2.68 (br s, 4H), 3.0 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 533 y 535.

La 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una mezcla de 7-acetoxi-4-cloro-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (preparada a partir de 7-acetoxi-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (3.04 g) y cloruro de fosforil), 2,4-dicloro-5-metoxianilina (2.1 g) e isopropanol (20ml) se agitó y calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante se aisló, se lavó a su vez con isopropanol y éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así clorhidrato de 7-acetoxi-4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (3.5 g); Espectro NMR: (DMSO-d_6 y $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) 1.9-2.1 (m, 2H), 2.15 (d, 2H), 2.4 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.95 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 478 y 5480.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el último párrafo de Nota [22] inmediatamente más arriba en el texto, se hizo reaccionar 7-acetoxi-4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina con una solución de amoníaco metanólico saturado para producir 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina; Espectro NMR: (DMSO-d_6) 1.75-1.9 (m, 2H), 2.18 (d,

316

2H), 3.52 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 10.5-10.7 (br s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 436 y 438.

[29] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.85 (br s, 4H), 2.0-2.15 (m, 4H), 2.25 (d, 2H), 2.6 (br s, 4H), 2.68 (t, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 547 y 549.

[30] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.75 (m, 6H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.25 (d, 2H), 2.52 (br s, 4H), 2.85 (t, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.85 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 547 y 549.

[31] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.98-2.12 (m, 4H), 2.22 (d, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.5 (br s, 2H), 2.65 (br s, 2H), 2.9 (t, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.85 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 562 y 564.

[32] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 2.0-2.1 (m, 2H), 2.22 (d, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.9 (t, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.8 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 549 y 551.

[33] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 590 y 592.

La (2S)-1-(2-hidroxietil)-N-metilprolinamida usada como material inicial se obtuvo en la siguiente forma:-

3/5

Una mezcla de 1-(tert-butoxicarbonil)-L-prolina (5.4 g), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5.3 g), clorhidrato de metilamina (2.2 g), 4-dimetilaminopiridina (3 g) y cloruro de metileno (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se vertió en agua y la capa orgánica se separó, se lavó a su vez con solución 1M de sulfato de hidrógeno de potasio acuoso, una solución de bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se obtuvo así 1-(tert-butoxicarbonil)-N-metil-L-prolinamida (5.6 g); Espectro de Masas: $M+H^+$ 229.

Una mezcla de una porción (4.4 g) del material así obtenido y ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo éter dietílico. El sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así sal de ácido trifluoroacético de N-metil-prolinamida (3.7 g); Espectro NMR: ($DMSO-d_6$ y CF_3CO_2D) 1.85-2.05 (m, 3H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 3.2-3.4 (m, 2H), 4.2 (m, 1H).

Una mezcla de una porción (2.5 g) del material así obtenido, 2-bromoetanol (2.15 ml), carbonato de potasio (5.5 g) y acetonitrilo (20 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 49:1 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. Se obtuvo así (2S)-1-(2-hidroxietil)-N-metilprolinamida (0.5 g); Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.6-2.0 (m, 4H), 2.1-2.3 (m, 1H), 2.3-2.45 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.85 (d, 3H), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 173.

[34] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 576 y 578.

La (2S)-1-(2-hidroxietil)prolinamida usada como material inicial se preparó por la reacción de L-prolinamida y 2-bromoetanol usando un procedimiento análogo al descrito en Nota [33] inmediatamente más arriba

316

en el texto. Se obtuvo así material inicial requerido; Espectro NMR: (CDCl_3) 1.6-2.0 (m, 4H), 2.1-2.25 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.6- 2.7 (m, 1H), 2.8-3.0 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 5.6 (br s, 1H), 7.4 (br s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 159.

[35] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 646 y 648.

La (2S)-1-(2-hidroxietil)-2-morfolinocarbonilpirrolidina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Usando procedimientos análogos a los descritos en Nota [33] inmediatamente más arriba en el texto, se hizo reaccionar 1-(tert-butoxicarbonil)-L-prolina con morfolina para producir (2S)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-morfolinocarbonilpirrolidina la cual se desprotegió y se hizo reaccionar con 2-bromoetanol. Se obtuvo así material inicial requerido; Espectro NMR: (CDCl_3) 1.7-2.0 (m, 4H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.4-3.8 (m, 10H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 229.

[36] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 659 y 661.

La (2S)-1-(2-hidroxietil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil) pirrolidina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Usando procedimientos análogos a los descritos en Nota [33] inmediatamente más arriba en el texto, se hizo reaccionar 1-(tert-butoxicarbonil)-L-prolina con 1-metilpiperazina para producir (2S)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)pirrolidina el cual se desprotegió y se hizo reaccionar con 2-bromoetanol. Se obtuvo así material inicial requerido; Espectro NMR: (CDCl_3) 1.7-2.05 (m, 4H), 2.1-2.25 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.35-2.5 (m, 4H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.3-3.7 (m, 8H), 4.15 (br s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 242.

3A

[37] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 630 y 632.

La (2S)-1-(2-hidroxietil)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)pirrolidina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Usando procedimientos análogos a los descritos en Nota [33] inmediatamente más arriba en el texto, se hizo reaccionar 1-(tert-butoxicarbonil)-L-prolina con pirrolidina para producir (2S)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)pirrolidina que se desprotegió y se hizo reaccionar con 2-bromoetanol. Se obtuvo así material inicial requerido; Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.7-2.05 (m, 8H), 2.1-2.3 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.55-2.7 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.4-3.7 (m, 5H), 4.1 (br s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 213.

[38] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 644 y 646.

La (2S)-1-(2-hidroxietil)-2-piperidinocarbonilpirrolidina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Usando procedimientos análogos a los descritos en Nota [33] inmediatamente más arriba en el texto, se hizo reaccionar 1-(tert-butoxicarbonil)-L-prolina con piperidina para producir (2S)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-piperidinocarbonilpirrolidina que se desprotegió y se hizo reaccionar con 2-bromoetanol. Se obtuvo así material inicial requerido; Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.5-1.9 (m, 10H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.3-3.7 (m, 6H), 4.3 (br s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 227.

[39] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 547 y 549.

La (2R)-1-(2-hidroxietil)-2-metilpirrolidina usada como material inicial se obtuvo en la siguiente forma:-

318

Una mezcla de (2R)-2-metilpirrolidina (0.853 g), 2-bromoetanol (1.1 ml), carbonato de potasio (2.8 g) y acetonitrilo (10 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 49:1 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. Se obtuvo así (2R)-1-(2-hidroxietil)-2-metilpirrolidina (0.35 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 1.1 (d, 3H), 1.3-1.5 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.5-3.8 (m, 2H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 130.

[40] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 577 y 579.

La (2S)-1-(2-hidroxietil)-2-metoximetilpirrolidina usada como material inicial se obtuvo en la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo a los descritos en Nota [39] inmediatamente más arriba en el texto, se hizo reaccionar (2S)-2-metoximetilpirrolidina con 2-bromoetanol para producir (2S)-1-(2-hidroxietil)-2-metoximetilpirrolidina; Espectro NMR: (CDCl_3) 1.5-1.65 (m, 1H), 1.65-1.8 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.3 (t, 1H), 3.35 (t, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.5-3.7 (m, 2H).

[41] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 557 y 559.

[42] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 527 y 529.

[43] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 527 y 529.

39

[44] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 533 y 535.

[45] (2S)-1-(2-hidroxietil)-N-metilprolinamida se usó como material inicial y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 600 y 602.

[46] (2S)-1-(2-hidroxietil)-2-morfolinocarbonilpirrolidina se usó como material inicial y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 658 y 660.

[47] (2S)-1-(2-hidroxietil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)pirrolidina se usó como material inicial y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 671 y 673.

[48] (2S)-1-(2-hidroxietil)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)pirrolidina se usó como material inicial y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 642 y 644.

[49] (2S)-1-(2-hidroxietil)-2-piperidinocarbonilpirrolidina se usó como material inicial y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 656 y 658.

[50] (2S)-1-(2-hidroxietil)prolinamida se usó como material inicial y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 588 y 590.

[51] (2R)-1-(2-hidroxietil)-2-metilpirrolidina se usó como material inicial y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 557 y 559.

320

[52] (2S)-1-(2-hidroxietil)-2-metoximetilpirrolidina se usó como material inicial y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 587 y 589.

[53] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 537 y 539.

[54] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 537 y 539.

[55] Los reactivos fueron 5-[N-(Tert-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxil-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxiquinazolina y isopropanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se agregó una solución 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado resultante se aisló, se lavó con acetato de etilo y éter dietílico y se secó. Se obtuvo así el producto requerido, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-isopropoxi-5-piperidin-4-iloxiquinazolina; Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.4 (d, 6H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.32 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 457 y 459.

La 5-[N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi]-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxiquinazolina usada como material inicial se describe en Ejemplo 35 más adelante en el texto.

[56] Los reactivos 5-[N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi]-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxiquinazolina y etanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Seguidamente se agregó una solución 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado resultante se aisló, se lavó con acetato de etilo y éter dietílico y se secó. Se obtuvo así el producto requerido, 4-(6-cloro-2,3-

321

metilenodioxianilino)-7-etoxi-5-piperidin-4-iloxiquinazolina; Espectro NMR: (CDCl_3) 1.45 (t, 3H), 1.7-1.9 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 2H), 3.05-3.2 (m, 2H), 4.12 (q, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.3 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 443 y 445.

[57] Los reactivos fueron 5-[N-tert-butoxicarbonil]piperidin-4-iloxi]-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxiquinazolina y isobutanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se agregó una solución 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado resultante se aisló, se lavó con acetato de etilo y éter dietílico y se secó. Se obtuvo así producto requerido, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-isobutoxi-5-piperidin-4-iloxiquinazolina; Espectro NMR: (CDCl_3) 1.05 (d, 6H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.75-2.9 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 2H), 4.85 (d, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.32 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 471 y 473.

[58] Los reactivos fueron 5-[N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi]-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxiquinazolina y 2-fluoroetanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se agregó 6M de solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado resultante se aisló, se lavó con acetato de etilo y éter dietílico y se secó. Se obtuvo así el producto requerido, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-(2-fluoroetoxi)-5-piperidin-4-iloxiquinazolina; Espectro NMR: (CDCl_3) 1.8-2.0 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.35 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 461 y 463.

[59] (2R, 5R)-1-(2-hidroxi-etil)-2,5-dimetoximetilpirrolidina se usó como material inicial y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se trató con 6M de cloruro de

hidrógeno en éter dietílico para producir la sal diclorhidrato. Una porción de la misma se trató con una solución de amoníaco metanólico saturado, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para producir la base libre que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.6-1.7 (m, 4H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 3.15-3.5 (m, 8H), 3.33 (s, 6H), 3.6 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.75 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 567.

[60] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 24:1 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. El producto resultante arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 503.

[61] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción se purificó por cromatografía de columna en sílice usando mezclas progresivamente polares de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. El producto resultante arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 473.

[62] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción se purificó por cromatografía de columna en sílice usando mezclas progresivamente polares de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. El producto resultante arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 473.

[63] (2S)-1-(2-hidroxietil)-N-metilprolinamide se usó como material inicial y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 536.

[64] (2S)-1-(2-hidroxietil)-2-morfolinocarbonilpirrolidina se usó como material inicial y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 592.

[65] (2S)-1-(2-hidroxietil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)pirrolidina se usó como material inicial y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 605.

[66] (2S)-1-(2-hidroxietil)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)pirrolidina se usó como material inicial y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 576.

[67] (2S)-1-(2-hidroxietil)-2-piperidinocarbonilpirrolidina se usó como material inicial y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 590.

[68] (2S)-1-(2-hidroxietil)prolinamida se usó como material inicial y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 522.

[69] (2R)-1-(2-hidroxietil)-2-metilpirrolidina se usó como material inicial y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 493.

[70] (2S)-1-(2-hidroxietil)-2-metoximetilpirrolidina se usó como material inicial y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 523.

[71] Los reactivos fueron 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina y 1-(tert-butoxicarbonil)-4-(3-hidroxipropil)piperazina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo una solución de amoníaco metanólico saturado (1 ml). Se agregó cloruro de metileno y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de

34

columna en sílice usando una mezcla 97:3 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. El material así obtenido se trató con una solución 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El precipitado se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para producir la sal diclorhidrato (0.11 g) del producto requerido, una porción del cual se convirtió en la base libre usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3. La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.9-2.1 (m, 4H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.91 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.06 (s, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 542 y 544.

La 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una mezcla de 7-benciloxi-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (Ejemplo 17 [34], 0.2 g) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó y calentó a 80°C durante 6 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituro bajo una solución 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. El sólido se trató con una solución de amoníaco metanólico saturado. La mezcla se filtró, el filtrado se evaporó y el residuo se trituro bajo cloruro de metileno. El sólido así obtenido se lavó con cloruro de metileno y se secó bajo vacío. Se obtuvo así 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.17 g); Espectro NMR: (DMSO-d_6) 1.8-1.9 (m, 2H), 2.05-2.2 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.7 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 8.35 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 10.8 (br s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}-\text{H}^+$ 414 y 416.

La 1-(tert-butoxicarbonil)-4-(3-hidroxipropil)piperazina usada como material inicial se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en la Solicitud de Patente Europea No. 0388309:-

Una mezcla de 3-bromopropanol (25ml), 1-(tert-butoxicarbonil)piperazina (29 ml), carbonato de potasio (83 g) y etanol (200 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se trituró bajo éter dietílico. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por destilación para producir el material inicial requerido como un aceite.

[72] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se trató 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico para producir la sal diclorhidrato del producto, una porción del cual se convirtió en la base libre usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3. La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR (CDCl_3) 1.9-2.1 (m, 4H), 2.15-2.3 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.4-2.7 (m, 10H), 3.6-3.7 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 556 y 558.

[73] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se trató con 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico para producir la sal diclorhidrato del producto, una porción del cual se convirtió en la base libre usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3. La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.9-2.05 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.4-2.7 (m, 8H), 2.87 (m, 2H), 2.55-2.7 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 542 y 544.

[74] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se trató con 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico para producir la sal diclorhidrato del producto, una porción del cual se convirtió en la base libre usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3. La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.4-1.5 (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 4H), 1.9-2.05 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.5 (br s, 4H), 2.82 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.22 (m,

2H), 4.75 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.27 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 527 y 529.

[75] Los reactivos fueron 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina y N-(tert-butoxicarbonil)4-(2-hidroxietil)piperidina (J. Med. Chem., 1994, 37, 2721) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo una solución de amoníaco metanólico saturado (1 ml).

Se agregó cloruro de metileno y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 97:3 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. El material así obtenido se trató con 6M de una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El precipitado se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para producir el producto requerido; Espectro NMR: ($DMSO-d_6$ y CF_3CO_2D) 1.35-1.5 (m, 2H), 1.75-1.95 (m, 5H), 2.0-2.15 (m, 4H), 2.8-2.95 (m, 2H), 3.3 (d, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 6.14 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 8.84 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 527 y 529.

[76] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se trató 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico para producir la sal diclorhidrato del producto, una porción del cual se convirtió en la base libre usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3. La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR ($CDCl_3$) 1.9-2.1 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.5 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.06 (s, 2H), 6.56 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.9 (m, 3H), 7.0 (d, 1H), 8.47 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 9.28 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 537 y 539.

[77] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$)

327

1.25-1.4 (m, 2H), 1.5 (s, 9H), 1.75-1.9 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 3H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.95 (d, 2H), 4.0-4.1 (M, 2H), 4.1-4.3 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.28 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 613 y 615.

[78] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.6-1.75 (m, 4H), 1.75-1.9 (m, 6H), 2.0-2.2 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.8 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 477.

[79] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.65-1.8 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 8H), 2.3 (s, 3H), 2.3-2.7 (m, 6H), 4.15 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.8 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 506.

[80] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.65-1.8 (m, 2H), 1.8-1.95 (m, 2H), 1.95-2.2 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.4-2.6 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 4H), 2.9 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.0 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.8 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 492.

[81] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.6-1.7 (m, 6H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.8-1.95 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 4H), 2.55 (br s, 4H), 2.82 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 5.0 (M, 1H), 6.02 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.8 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 477.

[82] (2S)-1-(2-hidroxietil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)pirrolidina se usó como material inicial y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 1 hora. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro de Masas: $M+H^+$ 589.

[83] N-(tert-Butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetanol se usó como reactivo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se agregó una solución 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (10 ml) y se agregó una solución de amoníaco metanólico saturado (3 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 50:47:3 de cloruro de metileno, acetato de etilo y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.25-1.42 (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 4H), 1.8-2.0 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 3.15 (d, 2H), 3.95 (d, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.8 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 463.

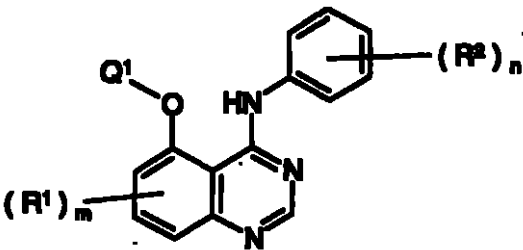
[84] 1-(tert-Butoxicarbonil)-4-(3-hidroxipropil)piperazina se usó como reactivo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se agregó una solución 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (10 ml) y se agregó una solución de amoníaco metanólico saturado (3 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 50:47:3 de cloruro de metileno, acetato de etilo y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. El producto de reacción arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.9-2.1 (m, 2H), 1.8-1.95 (m, 2H), 1.95-2.2 (m, 6H), 1.9 (br s, 4H), 1.95 (m, 2H), 2.9 (m, 4H), 4.15 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.8 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 492.

329

Ejempl 15

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 5, se hizo reaccionar la 4-cloroquinazolina apropiada con la anilina apropiada en presencia de cloruro de hidrógeno para producir las sales de diclorhidrato de los compuestos descritos en Tabla IV, una porción de cada una de las cuales se convirtió en la base libre.

Tabla IV



No. y Nota	(R¹)ₘ	Q¹	(R²)ₙ
[1]	7-metoxi	piperidin-4-ilmetilo	2-bromo-5-metoxi
[2]	7-metoxi	piperidin-4-ilmetilo	2-cloro-5-metoxi
[3]	7-metoxi	piperidin-4-ilmetilo	2,5-dimetoxi
[4]	7-metoxi	piperidin-4-ilmetilo	2,5-dicloro
[5]	7-metoxi	piperidin-4-ilmetilo	2,3 metilenodioxo
[6]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2,5-dicloro
[7]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-bromo-5-cloro
[8]	7-benciloxi	piperidin-4-ilo	2-bromo-5-metoxi
[9]	6-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-cloro-5-metoxi
[10]	7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]	4-tetrahidropiranilo	2,4-dicloro-5-metoxi
[11]	6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]	4-tetrahidropiranilo	2-cloro-5-metoxi
[12]	6-[3-(4-	4-tetrahidropiranilo	2,5-dicloro

	metilpiperazin-1-il)propoxi]		
[13]	6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2-bromo-5-metoxi
[14]	7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]	4-tetrahidropiraniolo	4-cloro-2-fluoro- 5-metoxi
[15]	7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]	4-tetrahidropiraniolo	4-bromo-5-fluoro
[16]	7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2-pirrolidin-1-il-5-metoxi
[17]	7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]	4-tetrahidropiraniolo	2,3-metilenodioxo
[18]	7-benciloxi	<u>N-tert</u> -butoxicarbonil-piperidin-4-ilo	6-cloro-2,3-metilenodioxo
[19]	7-hidroxi	ciclopentilo	2,3-metilenodioxo

Notas

[1] Los reactivos fueron 5-[N-tert-butoxicarbonil]piperidin-4-ilmetoxi]-4-cloro-7-metoxiquinazolina y clorhidrato 2-bromo-5-metoxianilina y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. Se agregó una segunda porción de 6M de cloruro de hidrógeno en isopropanol (0.06 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 horas más. El producto de reacción se obtuvo como la sal diclorhidrato, una porción de la cual se convirtió en la base libre que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 1.3 (m, 2H), 1.9 (d, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 3.12 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.15 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.88 (s,

331

1H), 7.5 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 473 y 475.

La 5-N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi]-4-cloro-7-metoxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Azodicarboxilato de dietilo (3.85 ml) se agregó gota a gota a una mezcla agitada de 5-hidroxi-7-metoxi-3-pivaloiloximetil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (5 g), N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetanol (4.2 g), trifenilfosfina (6.4 g) y cloruro de metileno (50 ml) que se había enfriado a 10°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se vertió en una columna de sílice y se eluyó con mezclas progresivamente polares de cloruro de metileno y acetato de etilo. El producto así obtenido se disolvió en una solución de amoníaco metanólico saturado (250 ml) y se agregó hidróxido de sodio sólido (0.65 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando mezclas progresivamente polares de cloruro de metileno y acetato de etilo y, a continuación, cloruro de metileno, acetato de etilo y metanol como eluyente. El producto así obtenido se trituró bajo éter dietílico. El sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así 5-[N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi]-7-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (3.4 g); Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.3-1.4 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.95 (d, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.35 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.15 (br s, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 1.0 (br s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 390.

Una mezcla de una porción (2.9 g) del material así obtenido, trifenil fosfina (5.3 g), tetracloruro de carbono (3 ml) y 1,2-dicloroetano (50 ml) se agitó y calentó a 70°C durante 2.5 horas. La mezcla se vertió sobre sílice y se eluyó con mezclas progresivamente polares de cloruro de metileno y acetato de etilo. El material así obtenido se trituró bajo éter dietílico. El precipitado resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó. Se obtuvo así 5-N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi]-4-cloro-7-

metoxiquinazolina (1.9 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 1.35-1.5 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.92 (d, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.8 (t, 2H), 3.95 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.2 (br s, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 8.82 (s, 1H).

[2] Los reactivos fueron 5-[N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi]-4-cloro-7-metoxiquinazolina y 2-cloro-5-metoxianilina y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. Se agregó una segunda porción de 6M de cloruro de hidrógeno en isopropanol (0.06 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 horas más. El producto de reacción se obtuvo como la sal diclorhidrato, una porción del cual se convirtió en la base libre que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.3-1.4 (m, 2H), 1.92 (d, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.7 (t, 2H), 3.2 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.15 (d, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.65 (M, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.2 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 429 y 431.

[3] Los reactivos fueron 5-N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi]-4-cloro-7-metoxiquinazolina y 2,5-dimetoxianilina y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (1 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla resultante se evaporó y el residuo se porcionó entre acetato de etilo y una solución 1N de hidróxido de sodio acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se disolvió en isopropanol (1 ml) y se agregó 6M de cloruro de hidrógeno en isopropanol (0.1 ml). El precipitado resultante se aisló, se lavó con isopropanol y con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así el producto requerido como la sal diclorhidrato, una porción de la cual se convirtió en la base libre que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.3-1.5 (m, 2H), 1.95 (d, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.2 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.6 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 8.52 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.15 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 425.

333

[4] Los reactivos fueron 5-N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxil-4-cloro-7-metoxiquinazolina y 2,5-dicloroanilina y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (1 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla resultante se evaporó y el residuo se porcionó entre acetato de etilo y una solución 1N de hidróxido de sodio acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 9:10:1 de cloruro de metileno, acetato de etilo y metanol como eluyente. El material así obtenido se disolvió en isopropanol (1 ml) y se agregó 6M de cloruro de hidrógeno en isopropanol (0.1 ml). El precipitado resultante se aisló, se lavó con isopropanol y con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así el producto requerido como la sal diclorhidrato, una porción de la cual se convirtió en la base libre que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 1.25-1.4 (m, 2H), 1.9 (d, 2H), 2.25(m, 1H), 2.65 (m, 2H), 3.15 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.12 (d,2H), 6.55 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 10.09 (br s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 433 y 435.

[5] Los reactivos fueron 5-[N,tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi]-4-cloro-7-metoxiquinazolina y 2,3-metilenodioxianilina y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (1 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla resultante se evaporó y el residuo se porcionó entre acetato de etilo y una solución 1N de hidróxido de sodio acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se disolvió en isopropanol (1 ml) y se agregó 6M de cloruro de hidrógeno en isopropanol (0.1 ml). El precipitado resultante se aisló, se lavó con isopropanol y con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así el producto requerido como la sal diclorhidrato, una porción de la cual se convirtió en la base libre que arrojó los siguientes

334

datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.25-1.4 (m, 2H), 1.85 (d, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 3.2 (d, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.02 (d, 2H), 6.0 (s, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.9 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.6 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 409.

[6] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.95-2.1 (m, 2H), 2.15-2.35 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.5 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 433 y 435.

[7] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 2.0-2.15 (m, 2H), 2.15-2.3 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.5 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.7 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 477, 479 y 481.

[8] Los reactivos fueron 7-benciloxi-5-[N-tert-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi]-4-cloroquinazolina y clorhidrato de 2-bromo-5-metoxianilina y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. Se agregó una segunda porción de 6M de cloruro de hidrógeno en isopropanol (0.06 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 horas más. El producto de reacción se obtuvo como la sal diclorhidrato, una porción de la cual se convirtió en la base libre que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.95-2.1 (m, 2H), 2.25 (d, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 5.12 (s, 3H), 6.58 (m, 2H), 6.9 (d, 1H), 7.25-7.5 (m, 5H), 7.89 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.6 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 535 y 537.

La 7-benciloxi-5-[N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi]-4-cloroquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una mezcla de 5,7-dibenciloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (2 g), bromuro de magnesio (1 g) y piridina (10 ml) se agitó y calentó a 120°C durante 20 minutos. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en una mezcla de agua (20 ml) y ácido acético glacial (4 ml) y se agitó durante 10 minutos. El precipitado resultante se aisló, se lavó con agua y se secó bajo vacío sobre pentóxido de fósforo a 50°C . Se obtuvo así 7-benciloxi-5-hidrox-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1.5 g); Espectro NMR: (DMSO-d_6)

33

5.22 (s, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 8.05 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 269.5.

El material así obtenido se agregó en porciones a una suspensión agitada de hidruro de sodio (dispersión del 60% en aceite mineral, 0.46 g; lavado con pentano) en DMF (15 ml) que se enfrió a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla resultante se enfrió a 0°C, se agregó pivalato de clorometilo (1.2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua (70 ml) que contenía ácido acético (4 ml) y el precipitado resultante se aisló y se secó bajo vacío. El material así obtenido se disolvió en cloruro de metileno y la solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se trituró bajo pentano y el sólido resultante se aisló y se secó bajo vacío. Se obtuvo así 7-benciloxi-5-hidroxi-3-pivaloiloximetil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1.95 g); Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.2 (s, 9H), 5.12 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 8.15 (s, 1H), 11.32 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 383.

El material así obtenido se hizo reaccionar con N-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidina usando un procedimiento análogo al descrito en el primer párrafo de la porción de Nota [11] inmediatamente más arriba en el texto que se ocupa de la preparación de materiales iniciales. Se obtuvo así 7-benciloxi-5-[N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi]-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1.4 g); Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.5 (s, 9H), 1.82 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 5.2 (s, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.92 (s, 1H), 10.56 (br s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 452.6.

Una mezcla del material así obtenido, trifenilfosfina (1.66 g), tetracloruro de carbono (0.92 ml) y 1,2-dicloroetano (40 ml) se agitó y calentó a 70°C durante 1.5 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 9:1 de cloruro de metileno y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así 7-benciloxi-5-[N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi]-4-cloroquinazolina (1.1 g); Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.5 (s, 9H), 1.98 (m, 4H), 3.5-3.7 (m, 4H),

4.75 (m, 1H), 5.2 (s, 2H), 6.7 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.32-7.52 (m, 5H), 8.82 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 470.

[9] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.95-2.15 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.85 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.45 (br s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 429 y 431.

La 4-cloro-6-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una solución de heptahidrato de sulfato ferroso (99 g) en agua (410 ml) que se había calentado a 70°C se agregó a una mezcla de ácido 2-benciloxi-3-metoxi-6-nitrobenzoico (Bull. Soc. Chim. France, 1965, 1417; 15.5 g) e hidróxido de amonio acuoso concentrado (370 ml) que se calentó a 70°C. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se filtró y se ajustó la basicidad del filtrado a pH 8 mediante la adición de 2N de ácido clorhídrico acuoso y, a continuación, el filtrado se acidificó a pH 4 mediante la adición de una solución 1M de ácido cítrico acuoso. La mezcla se porcionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir ácido 6-amino-2-benciloxi-3-metoxibenzoico (12.15 g); Espectro NMR: ($CDCl_3$) 3.9 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.5 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.35-7.55 (m, 5H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 274.

Una mezcla del material así obtenido, triazina (3.6 g), piperidina (3 ml) y etanol (275 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se aisló, se lavó con etanol y con éter dietílico y se secó bajo vacío para producir 5-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (10.3 g); Espectro NMR: ($CDCl_3$) 3.9 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.2-7.45 (m, 4H), 7.5 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 11.1 (br s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 283.

Una solución de una porción (5 g) del material así obtenido en ácido trifluoroacético (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en agua. La

solución se basificó a pH 8.5 mediante la adición en porciones de bicarbonato de sodio. El precipitado resultante se aisló, se lavó con agua y se secó bajo vacío a 50°C sobre pentóxido de fósforo. Se obtuvo así 5-hidroxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (3.4 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.85 (s, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.5- (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 11.89 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 193.

El material así obtenido se agregó a una suspensión agitada de hidruro de sodio (1.59 g de una dispersión del 60% en aceite mineral que se lavó con pentano) en DMF (18 ml) que se enfrió a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó gota a gota pivalato de clorometilo (4.1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El precipitado resultante se aisló, se lavó con agua y se secó durante la noche bajo vacío. El sólido se disolvió en cloruro de metileno y la solución se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se evaporó y el residuo se trituró bajo pentano. El sólido resultante se aisló y se secó bajo vacío. Se obtuvo así 5-hidroxi-6-metoxi-3-pivaloiloximetil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (4.6 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.25 (s, 9H), 4.0 (s, 3H), 5.9 (s, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 11.5 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 307.

Una solución de azodicarboxilato di-tert-butílico (1.75 g) en cloruro de metileno (3 ml) se agregó a una mezcla agitada de 5-hidroxi-6-metoxi-3-pivaloiloximetil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1.55 g), trifenilfosfina (1.99 g), 4-hidroxi-1-metilpiperidina (0.75 g) y cloruro de metileno (12 ml) que se había enfriado a 5°C.

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 9:10:1 de cloruro de metileno, acetato de etilo y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. El material así obtenido se agitó en una solución de amoníaco metanólico saturado durante 48 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo éter dietílico. El sólido resultante se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para producir 6-metoxi5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.92 g);

Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.7-1.9 (m, 4H), 1.95 (t, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.7 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 11.8 (br s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 290.

Una mezcla de una porción (0.3 g) del material así obtenido, trifenilfosfina (0.54 g), tetracloruro de carbono (0.3 ml) y 1,2-dicloroetano (13 ml) se agitó y calentó a 70°C durante 2.5 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 10:9:1 de acetato de etilo, cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. Se obtuvo así 4-cloro-6-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (0.22 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.82-2.1 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.4 (m, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.82 (s, 1H).

[10] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 2.02 (m, 4H), 2.2 (d, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.5-2.8 (m, 10H), 3.55 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.7 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.82 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 576 y 578.

La 4-cloro-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

5-hidroxi-7-metoxi-3-pivaloiloximetil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.61 g) se hizo reaccionar con 4-hidroxitetrahidropirano (0.23 ml) usando un procedimiento análogo al descrito en el primer párrafo de la porción de Nota [1] inmediatamente más arriba en el texto que se ocupa de la preparación de materiales iniciales. Se obtuvo así 7-metoxi-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.3 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.6-1.75 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.7 (m, 1H), 7.92 (s, 1H).

Una mezcla de 7-metoxi-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (40 g), tiofenol (2.2 ml), carbonato de potasio (3 g) y N-metilpirrolidin-2-ona (40 ml) se agitó y calentó a 200°C durante 25 minutos. La mezcla se evaporó y el residuo se acidificó mediante la adición

de 12N de ácido clorhídrico (2 ml). Se agregó cloruro de metileno (5 ml). El precipitado resultante se aisló, se lavó a su vez con agua y éter dietílico y se secó bajo vacío para producir 7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (3.4 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.6-1.75 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H), 3.45-3.6 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.65 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 11.5 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 263.

Una mezcla de 7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (3.2 g), piridina (3.2 ml) y anhídrido acético (20 ml) se agitó y calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol y agua y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó para retirar el metanol y la capa acuosa residual se secó por congelamiento. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 19:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así 7-acetoxi-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (3.1 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.7 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.98 (s, 1H), 10.9 (br s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 305.

Una mezcla de una porción (1.2 g) del material así obtenido, cloruro de fosforilo (0.41 ml), di-isopropiletilamina (1.74 ml) y 1,2-dicloroetano (30 ml) se agitó y calentó a 80°C durante 2.5 horas. La mezcla se evaporó. El material así obtenido se disolvió en una solución de amoníaco metanólico saturado y se agitó durante 2.5 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 97:3 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así 4-cloro-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.5 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.8 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 6.9 (d, 2H), 8.76 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 281 y 283.

Azodicarboxilato di-tert-butílico (0.65 g) se agregó a una mezcla agitada de 4-cloro-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.5 g), trifenilfosfina (0.75 g), 1-(3-hidroxipropil)-4-metilpiperazina (0.34 g) y

cloruro de metileno (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se vertió en una columna de sílice y se eluyó inicialmente con una mezcla 49:1 de cloruro de metileno y metanol seguida por una mezcla 97:3 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado. Se obtuvo así 4-cloro-7-[3-(4-metilpiperazin-4-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.54 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 1.9-2.2 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.32-2.68 (m, 10H), 3.68 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 8.8 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 421 y 423.

[11] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.95-2.2 (m, 6H), 2.5 (s, 3H), 2.6-2.9 (m, 10H), 3.35 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.45 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 542 y 544.

La 4-cloro-6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Azodicarboxilato di-tert-butílico (3.6 g) se agregó en porciones a una mezcla agitada de 5-hidroxi-6-metoxi-3-pivaloiloximetil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (3 g), trifenilfosfina (4.1 g), 4-hidroxitetrahidropirano (1.2 ml) y cloruro de metileno (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó y el residuo se agitó en una solución de amoníaco metanólico saturado durante 7 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 9:10:1 de cloruro de metileno, acetato de etilo y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. Se obtuvo así 6-metoxi-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (2.3 g); Espectro NMR: (DMSO-d_6) 1.65-1.8 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.92 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 11.8 (br s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 277.

Una mezcla de una porción (1.9 g) del material así obtenido, tiofenol (1 ml), carbonato de potasio (1.4 g) y N-metilpirrolid-2-ona (20 ml) se agitó y calentó a 200°C durante 30 minutos. La mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno (25 ml), metanol (1 ml) y ácido acético (2 ml) y la solución se vertió en una columna de sílice y se eluyó con una mezcla 9:10:1 de cloruro de metileno, acetato de etilo y metanol. El material así obtenido se trituró bajo éter dietílico y el sólido resultante se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así 6-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1.65 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.7-1.9 (m, 4H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.55 (br s, 1H), 11.75 (br s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 263.

Una mezcla de una porción (0.7 g) del material así obtenido, piperidina (0.7 ml) y anhídrido acético (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de metanol y agua (18 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado resultante se aisló, se lavó con agua y se secó bajo vacío para producir 6-acetoxi-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.54 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.8-2.0 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 8.0 (s, 1H), 10.5 (br s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 305.

Una mezcla del material así obtenido, trifenilfosfina (0.93 g), tetracloruro de carbono (0.515 ml) y 1,2-dicloroetano (24 ml) se agitó y calentó a 70°C durante 2.5 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en una solución de amoníaco metanólico saturado (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se vertió en una columna de sílice y se eluyó a su vez con cloruro de metileno, una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y acetato de etilo y una mezcla 24:25:1 de cloruro de metileno, acetato de etilo y metanol. Se obtuvo así 4-cloro-6-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el último párrafo de la porción de Nota [10] inmediatamente más arriba en el texto que se ocupa

342

de la preparación de materiales iniciales, se hizo reaccionar 4-cloro-6-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (1.12 g) con 1-(3-hidroxipropil)-4-metilpiperazina para producir 4-cloro-6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.56 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 1.85-2.2 (m, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.35-2.7 (m, 10H), 3.42 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.9 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 421 y 423.

[12] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.82-2.18 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.4-2.7 (m, 10H), 3.35 (m, 2H), 4.02 (d, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.65 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 10.5 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 546 y 548.

[13] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.9-2.15 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.4-2.75 (m, 10 H), 3.35 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 586 y 588.

[14] 4-cloro-2-fluoro-5-metoxianilina se divulga en la Solicitud de Patente Internacional WO 86/02642. La base libre del producto arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.9-2.1 (m, 4H), 2.22 (d, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.32-2.62 (m, 10H), 3.55 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.7 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 10.1 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 560 y 562.

[15] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.9-2.1 (m, 4H), 2.22 (d, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.35-2.7 (m, 10H), 3.6 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.7 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 10.02 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 574 y 576.

[16] 2-pirrolidin-1-il-5-metoxianilina se divulga en la Solicitud de Patente Internacional WO 85/01939. La base libre del producto arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.8-2.0 (m, 8H), 2.2 (d, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.4-2.7 (m, 12H), 3.1 (t, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.820 (s, 3H), 4.02 (m,

2H), 4.15 (t, 2H), 4.7 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.82 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 577.

[17] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.95 (m, 4H), 2.18 (d, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.3-2.6 (m, 10H), 3.55 (t, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.68 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.68 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 522.

[18] Los reactivos fueron 7-benciloxi-5-[N-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi]-4-cloroquinazolina (1.92 g) y 6-cloro-2,3-metilenodioxianilina (0.771 g) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se aisló, se lavó a su vez con isopropanol, acetato de etilo y éter dietílico y se secó bajo vacío. El material así obtenido se disolvió en una solución 2M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así el compuesto requerido como un sal diclorhidrato (2.4 g) que arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 1.4 (s, 9H), 1.8-1.95 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.12 (s, 2H), 7.0-7.05 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.3-7.6 (m, 5H), 8.75 (s, 1H), 10.1 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 605 y 607.

[19] Los reactivos fueron 7-acetoxi-4-cloro-5-ciclopentiloxiquinazolina y 2,3-metilenodioxianilina. Se aisló el precipitado a partir de la mezcla de reacción, se disolvió en una solución de amoníaco metanólico saturado (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo agua. El sólido así obtenido se lavó con agua y se secó durante la noche bajo vacío. El producto arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 1.6-1.7 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 2H), 1.9-2.15 (m, 4H), 5.1 (br s, 1H), 6.12 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.9 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.8 (s, 1H), 10.58 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 366.

Ejemplo 16 Diclorhidrato de 4-(2-yodoanilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

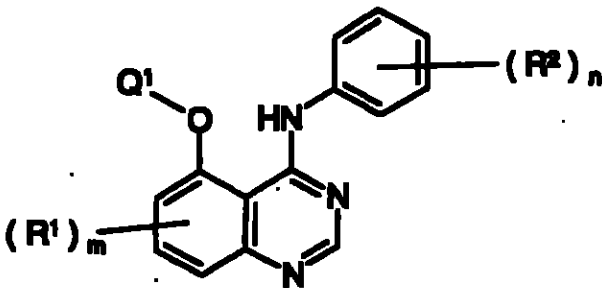
Una mezcla de 4-cloro-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (0.08 g), 2-yodoanilina (0.068 g), 6M de cloruro de hidrógeno en isopropanol (0.05 ml) e isopropanol (3 ml) se agitó y calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó éter dietílico. El precipitado resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. El sólido así obtenido se disolvió en cloruro de metileno y la solución se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La solución orgánica se vertió en una columna de sílice y se eluyó con una mezcla 9:10:1 de cloruro de metileno, acetato de etilo y metanol seguida por una mezcla 9:10:1 de cloruro de metileno, acetato de etilo y una solución de amoníaco metanólico saturado. El material así obtenido se disolvió en éter dietílico y se agregó 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (0.1 ml). El precipitado resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así el compuesto del título (0.081 g), como la sal diclorhidrato, una porción de la cual se convirtió en la base libre usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3. La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 2.1-2.4 (m, 6H), 2.3 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.9 (d, 2H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 491.

Ejemplo 17

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 16, 4-cloroquinazolina apropiada se hizo reaccionar con la anilina apropiada en presencia de cloruro de hidrógeno para producir la sal diclorhidrato de cada uno de los compuestos descritos en Tabla V, una porción de cada uno de los cuales se convirtió en la base libre usando un procedimiento análogo al descrito Ejemplo 3.

345

Tabla V



No. & Nota	(R ¹) _m	Q ¹	(R ²) _n
[1]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2,4-dicloro
[2]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	4-bromo-2-cloro
[3]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-cloro-4-cyano
[4]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-bromo-4-fluoro
[5]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-bromo-4-cloro
[6]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2,4-dibromo
[7]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-bromo
[8]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-bromo-4-metilo
[9]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-fluoro-4-cloro
[10]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-fluoro-4-bromo
[11]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-fluoro-4-bromo
[12]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2,4-dimetoxi
[13]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2,3-dimetoxi
[14]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-metoxi-5-metil
[15]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-metoxi-5-cloro
[16]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-metoxi
[17]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-etoxi

[18]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-metiltio
[19]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-acetil-4-cloro
[20]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-metil-5-cloro
[21]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-metil-3-cloro

[22]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-metil-4-cloro
[23]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-metil-5-metoxi
[24]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-isopropenilo
[25]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-(1-pirrolil)
[26]	7-metoxi	<u>N</u> -metilpiperidin-4-ilo	2-piperidino
[27]	7-(2-Pirrolidin-1-iletoxi)	ciclopentilo	2-bromo-5-metoxi
[28]	7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)	ciclopentilo	5-metoxi-2-pirrolidin-1-ilo
[29]	7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)	ciclopentilo	5-metoxi-2-morfolinometilo
[30]	7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)	ciclopentilo	6-cloro-2,3-metilenodioxo
[31]	7-metoxi	piperidin-4-ilmetilo	6-cloro-2,3-metilenodioxo
[32]	7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)	4-tetrahidropiranilo	6-cloro-2,3-metilenodioxo
[33]	7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)	4-tetrahidropiranilo	6-cloro-2,3-metilenodioxo
[34]	7-benciloxi	4-tetrahidropiranilo	6-cloro-2,3-metilenodioxo

Notas

[1] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 2.0-2.1 (m, 2H), 2.15-2.4 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.75-2.9 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.8 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 433 y 435.

[2] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 1.95-2.1 (m, 2H), 2.15-2.35 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.42-4.6 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.8 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 477 y 479.

[3] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 1.95-2.1 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 4H); 2.28 (s, 3H), 2.85 (br d, 2H), 3.9 (s,

3H), 4.5 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.5 8 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.82 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 424 y 426.

[4] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 2.0-2.1 (m, 2H), 2.15-2.4(m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.55 (br s, 1H); Espectro de Masas: 461 y 463.

[5] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 2.0-2.15 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.6 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.6 (br s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 477 y 479.

[6] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 2.0-2.2 (m, 2H), 2.2-2.35 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.5-4.6 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.68 (br s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 521, 523 y 525.

[7] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 2.0-2.15 (m, 9-H), 2.15-2.38 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.65 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 443 y 445.

[8] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 2.0-2.15 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.55 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 457 y 449.

[9] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.95-2.1 (m, 2H), 2.15-2.3 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.85 (d, 1H), 3.9 (s, 3H), 4.5 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.1-7.2 (m, 2H), 8.5 8 (s, 1H), 8.75 (m, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 417 y 419.

[10] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.95-2.1 (m, 2H), 2.15-2.35 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.89 (s, 3H),

4.55 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.75 (m, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 461 y 463.

[11] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.95-2.1 (m, 2H), 2.12-2.28 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.5 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.0-7.1 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.68 (m, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 417 y 419.

[12] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.95-2.1 (m, 2H), 2.1-2.22 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.48 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.52 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 425.

[13] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.9-2.1 (m, 2H), 2.1- 2.25 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.5 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.85 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 425.

[14] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.95-2.1 (m, 2H), 2.15-2.3 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.5 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.8-6.9 (m, 3H), 8.45 (s, 1H), 8.55 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 409.

[15] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.95-2.1 (m, 2H), 2.15-2.3 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.85 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.5 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), lo 6.8 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.85 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 429 y 431.

[16] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 2.0-2.1 (m, 2H), 2.15-2.3 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.52 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.65 (m, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 395.

[17] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.4 (t, 3H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.2 (q, 2H), 4.4-4.55 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.95-7.1 (m, 2H), 8.38 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.85 (br s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 409.

39

[18] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 2.05-2.35 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.7 (br s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 411.

[19] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 2.15-2.35 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.5 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 441 y 443.

[20] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.9-2.0 (m, 2H), 2.15-2.4 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.75 (br s, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.55 (br s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.1 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 413 y 415.

[21] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.9-2.0 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.25-2.38 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.7 (br s, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.35 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 413 y 415.

[22] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.9-2.0 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.65-2.8 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.25 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 413 y 415.

[23] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.9-2.0 (m, 2H), 2.15-2.22 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.7 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.3 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 409.

[24] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.85-2.0 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.1-2.3 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.5 (m, 1H), 5.1 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.82 (s, 1H),

7.2 (t, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.35 (s, 1H).

[25] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 1.45-1.6 (m, 2H), 1.8-1.95 (m, 2H), 2.05-2.2 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.4-2.55 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.25-4.35 (m, 2H), 6.25 (d, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 430.

[26] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 1.6 (m, 2H), 1.7 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.9 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 6.1 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.1-7.2 (m, 3H), 8.02 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.72 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 448.

[27] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 1.6-1.78 (m, 4H), 1.85 (m, 4H), 2.1 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.62 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 527 y 529.

La 4-cloro-5-ciclopentiloxi-7-(2-pirrolidin-1-iletioxi)quinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:

Una mezcla de 7-acetoxi-4-cloro-5-ciclopentiloxiquinazolina (1 g), una solución de amoníaco metanólico saturado (10 ml) y metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo agua. El sólido resultante se aisló, se lavó con agua y se secó bajo vacío para producir 4-cloro-5-ciclopentiloxi-7-hidroquinazolina (0.67 g); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.6-1.75 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.85-2.05 (m, 4H), 5.0 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 8.7 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 265.

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 1, se hizo reaccionar 4-cloro-5-ciclopentiloxi-7-hidroquinazolina (0.84 g) con 2-pirrolidin-1-iletanol (0.448 ml). Se obtuvo así 4-cloro-5-ciclopentiloxi-7-(2-pirrolidin-1-iletioxi)quinazolina (0.82 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.65-

2.12 (m, 12H), 2.65 (m, 4H), 2.97 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 8.8 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 362 y 364.

[28] El producto de reacción se purificó por cromatografía de columna en sílice de fase reversa usando mezclas decrecientemente polares de agua, acetonitrilo y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.6-1.75 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.8-1.95 (m, 8H), 2.05 (m, 4H), 2.65 (br s, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.05 (br s, 4H), 3.8 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.7 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 518.

[29] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.65-1.9 (m, 8H), 1.9-2.15 (m, 4H), 2.35 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.82 15 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.3 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 548.

La 2-morfolinometil-5-metoxianilina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una mezcla de 4-metoxi-2-nitrotolueno (20 g), N-bromosuccinimida (23 g), una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo y tetracloruro de carbono (100 ml) se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (200 ml) y se lavó a su vez con una solución 2N de hidróxido de sodio acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se obtuvo así bromuro 4-metoxi-2-nitrobencílico (29 g) que se usó sin purificación adicional.

Morfolina (2.8 ml) se agregó a una solución agitada de bromuro 4-metoxi-2-nitrobencílico (4 g), en éter dietílico (150 ml) que se enfrió a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. Se obtuvo así 2-morfolinometil-5-metoxi-1-nitrobenceno (4 g); Espectro NMR: ($CDCl_3$) 2.4 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.7 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.1 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (d, 1H).

Una mezcla del material así obtenido, 10 % paladio en catalizador de carbón vegetal (0.2 g) y metanol (100 ml) se agitó bajo una presión

atmosférica de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando mezcla 49:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así 2-morfolinometil-5-metoxianilina (1.9 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 2.4 (br s, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.7 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.75 (br s, 2H), 6.2 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.9 (d, 1H).

[30] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.7-1.8 (m, 2H), 1.9 (br s, 4H), 2.1 (m, 2H), 2.65 (br s, 4H), 3.0 (br s, 2H), 4.25 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.3 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 497 y 499.

La 6-cloro-2,3-metilenodioxianilina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Cloruro de sulfurilo (72.5 ml) se agregó gota a gota durante 1.7 horas a una mezcla agitada de benzodioxol (100 g), tricloruro de aluminio (0.43 g) y sulfuro de difenilo (0.55 ml). Una vez iniciada la reacción con la evolución de dióxido de azufre, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua a una temperatura de aproximadamente 22°C. Concluida la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se desgasificó bajo vacío y se filtró y el filtrado se destiló a presión atmosférica usando una columna de destilación Vigreux. Se obtuvo así 5-cloro-1,3-benzodioxol; b.p. 185-187°C; Espectro NMR: (CDCl_3) 6.0 (s, 2H); 6.7 (d, 1H); 6.75-6.9 (m, 2H).

Una mezcla de diisopropilamina (4.92 ml) y THF (100 ml) se enfrió a -78°C y se agregó gota a gota n-butil litio (2.5 M en hexano, 14 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos. Se agregó gota a gota 5-cloro-1,3-benzodioxol (3.73 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. Gas de bióxido de carbono seco se hizo burbujear en la mezcla de reacción durante 30 minutos. La mezcla resultante de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. Se agregó agua y el solvente orgánico se evaporó. El residuo se acidificó a pH 2 mediante la adición de una solución 2N de ácido clorhídrico. El sólido

resultante se aisló y se lavó a su vez con agua y éter dietílico. Se obtuvo así ácido 5-cloro-1,3-benzodioxol-4-carboxílico (5.4 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 6.15 (s, 2H), 7.0 (m, 2H), 13.7 (br s, 1H).

Una porción (1g) del material así obtenido se disolvió in 1,4-dioxano (15 ml) y se agregaron uno después de otro tert-butanol anhidro (4 ml), azida de difenilfosforilo (1.12 ml) y trietilamina (0.73 ml). La mezcla resultante se agitó y calentó a 100°C durante 4 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se porcionó entre acetato de etilo y una solución de ácido cítrico acuoso al 5%. Se lavó la fase orgánica a su vez con agua, una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 9:1 de éter de petróleo (b.p. 40-60°C) y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así tert-butil 5-cloro-1,3-benzodioxol-4-ilcarbamato (1.1 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.45 (s, 9H), 6.1 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.75 (s, 1H).

Una mezcla del material así obtenido (1.1 g), ácido trifluoroacético (6 ml) y cloruro de metileno (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evaporó y el residuo se porcionó entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se obtuvo así 6-cloro-2,3-metilenodioxianilina (0.642 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 5.15 (s, 2H), 6.0 (s, 2H), 6.25 (d, 1H), 6.75 (d, 1H).

[31] Los reactivos fueron 5-[N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-1-ilmetoxi]-4-cloro-7-metoxiquinazolina (0.4 g) y 6-cloro-(2,3-metilenodioxo)anilina (0.089 g). Luego de basificación y purificación por cromatografía de columna, el producto de reacción se suspendió en una solución 2M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. La sal diclorhidrato así obtenido arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.4-1.6 (m, 2H), 1.95 (d, 2H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.4 (d, 2H), 6.12 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 8.74 (s,

1H), 8.8-9.0 (m, 2H), 10.25 (br s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 443 y 445.

[32] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.8-1.9 (m, 4H), 1.9- 2.05 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.3 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 513 y 515.

La 4-cloro-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina usada como material inicial se describe en Nota [6] en Ejemplo 19.

[33] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.75-1.9 (m, 4H), 1.9-2.15 (m, 4H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.55 (br s, 4H), 2.65 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 527 y 529.

La 4-cloro-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en Nota [6] más adelante Ejemplo 19, se hizo reaccionar 4-cloro-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.112 g) con 1-(3-hidroxipropil)pirrolidina (0.062 g) para producir 4-cloro-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.125 g); Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.7-1.9 (m, 4H), 1.95-2.2 (m, 6H), 2.55 (br s, 4H), 2.65 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.8 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 392 y 394.

[34] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 2.1-2.2 (m, 2H), 2.15-2.3 (m, 2H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.95-4.08 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 5H), 8.55 (s, 1H), 9.34 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 506 y 508.

La 7-benciloxi-4-cloro-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma: -

Azodicarboxilato di-tert-butilico (16.3 g) se agregó en porciones a una mezcla agitada de 7-benciloxi-5-hidroxi-3-pivaloiloximetil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (17 g), 4-hidroxitetrahidropirano (5.4 g) y cloruro de metileno (200 ml) que se había enfriado a 5°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en una solución de amoníaco metanólico saturado. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo éter dietílico. El sólido así obtenido se secó bajo vacío para producir 7-benciloxi-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (12.5 g); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.6-1.7 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 6.7 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.9 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 353.

Una mezcla de 7-benciloxi-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (9 g), cloruro de fosforilo (2.8 ml), diisopropiletilamina (11.4 ml) y 1,2-dicloroetano (130 ml) se agitó y calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se evaporó para producir 7-benciloxi-4-cloro-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 18 Diclorhidrato de 4-(2,6-dicloroanilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Hexametildisilazano de sodio (solución 1M en THF; 0.65 ml) se agregó a una solución de 2,6-dicloroanilina (0.105 g) en DMF (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó una solución de 4-cloro-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (0.1 g) en DMF (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y la

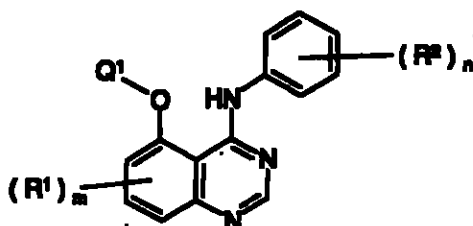
256

mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se evaporó la capa orgánica y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando como eluyente una mezcla 9:10:1 de cloruro de metileno, acetato de etilo y metanol seguida por una mezcla 9:10:1 de cloruro de metileno, acetato de etilo y una solución de amoníaco metanólico saturado. El material así obtenido se trituró bajo éter dietílico. El sólido se aisló y se secó bajo vacío. El material así obtenido se disolvió en una mezcla de isopropanol (2 ml) y éter dietílico (2 ml) y se agregó cloruro de hidrógeno 6M en isopropanol (0.11 ml). La mezcla se evaporó y el sólido residual se secó bajo vacío. Se obtuvo así el compuesto del título como una sal diclorhidrato (0.06 g), una porción de la cual se convirtió en la base libre usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3. La base libre arrojó los siguientes datos característicos: Espectro NMR: (CDCl_3) 2.0-2.1 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.22 (M, 1H), 7.45 (d, 2H), 8.5 (s, 1H), 9.3 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 433 y 435.

Ejemplo 19

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 18, se hizo reaccionar la 4-cloroquinazolina apropiada con la anilina apropiada en presencia de un hexametildisilazano de sodio para producir los compuestos descritos en Tabla VI. Cada producto se purificó mediante su sal diclorhidrato y, a menos que se especifique lo contrario, una porción de cada compuesto se convirtió en la base libre usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3.

Tabla VI



357

No. & Nota	(R ¹) _m	Q ¹	(R ²) _n
[1]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-bromo-4-cloro-6-fluoro
[2]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	4-cloro-2-trifluorometilo
[3]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	4-ciano-2-trifluorometilo
[4]	7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)	ciclopentilo	2-bromo-4-cloro-6-fluoro
[5]	7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)	ciclopentilo	4-cloro-2-trifluorometilo
[6]	7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)	4-tetrahidropiranilo	4-cloro-2-trifluorometilo
[7]	7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)	4-tetrahidropiranilo	2-bromo-4-cloro-6-fluoro

Notes

[1] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 1.98-2.1 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.7 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.15 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 495, 497 y 499.

[2] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 1.82-2.05 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.5 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 467 y 469.

[3] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 1.9-2.0 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.85 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.78 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 458.

[4] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.7-1.95 (m, 8H), 2.05 (br s, 4H), 2.65 (br s, 4H), 2.95 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.1 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 549 y 551.

[5] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.5-1.75 (m, 2H), 1.75-1.9 (m, 6H), 1.9-2.05 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.62 (br s, 4H), 2.98 (m, 2H), 4.25 (M, 2H), 4.98 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.45 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 521 y 523.

[6] La sal diclorhidrato arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (DMSO-d_6 y $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) 1.8-2.2 (m, 8H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.5 (t, 2H), 3.6-3.75 (m, 4H), 3.95 (d, 2H), 4.6 (t, 2H), 5.1 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.8 (s, 1H);

Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 537 y 539.

La 4-cloro-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Azodicarboxilato di-tert-butílico (0.99 g) se agregó a una mezcla agitada de 4-cloro-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.75 g), trifenilfosfina (1.14 g), 1-(2-hidroxietil)pirrolidina (0.372 g) y cloruro de metileno (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla se vertió en una columna de sílice y se eluyó inicialmente con una mezcla 49:1 de cloruro de metileno y metanol seguida por una mezcla 97:3 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado. Se obtuvo así 4-cloro-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.9 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 1.8-1.9 (m, 4H), 1.9-2.05 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 4H), 2.97 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 9.81 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 378 y 380.

[7] La sal diclorhidrato arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (DMSO-d_6 y $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) 1.85-2.2 (m, 8H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 4H), 4.0 (m, 2H), 4.6 (t, 2H), 5.15 (m, 1H), 7.0 (d, 1H),

7.22 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.88 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 565 y 567.

Ejemplo 20 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-hidroxi-5-piperidin-4-iloxiquinazolina

Una mezcla de 7-benciloxi-4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5-piperidin-4-iloxiquinazolina (0.35 g) y ácido trifluoroacético (6 ml) se agitó y calentó a 80°C durante 5 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en agua (12 ml). La solución se basificó a pH 8 mediante la adición de bicarbonato de sodio. El precipitado resultante se aisló, se lavó con agua y con acetato de etilo y se secó bajo vacío. Se obtuvo así el compuesto del título (0.26 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.95-2.15 (m, 2H), 2.32 (d, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 5.0 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.58 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 445 y 447.

Ejemplo 21 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 20, se hizo reaccionar 7-benciloxi-4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.78 g) con ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se trituroó bajo éter dietílico. El precipitado se aisló y el sólido se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 97:3 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título (0.47 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.8-1.9 (m, 2H), 2.2 (d, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.92 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.75-6.85 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.85 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 402 y 404.

Ejemplo 22 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-[(2R)-2-hidroxi-3-morfolinopropoxi-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina

Una mezcla de 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-[(2R)-2,3-epoxipropoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.08 g), morfolina (0.044 ml), etanol (1 ml) y cloroformo (1 ml) se agitó y calentó a 45°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se trituró bajo pentano. El sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título (0.08 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃CO₂D) 1.9-2.05 (m, 2H), 2.15 (d, 2H), 3.1-3.45 (m, 5H), 3.45-3.6 (m, 3H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.9-4.1 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 8.9 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 545 y 547.

La 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-[(2R)-2,3-epoxipropoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Fluoruro de cesio (0.213 g) y tosilato de (2R)-(-)-glicidilo (0.119 g) se añadieron uno tras otro a una solución de 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.19 g) en DMA (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó y calentó a 50°C durante 4.5 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se porcionó entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 49:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-[(2R)-2,3-epoxipropoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.155 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 2.0-2.1 (m, 2H), 2.25 (d, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.45 (br s, 1H), 3.6 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.95-4.1 (m, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.85 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 458 y 460.

Ejemplo 23 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-[(2R)-2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 22, se hizo reaccionar 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-[(2R)-2,3-epoxipropoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.07 g) con 1-metilpiperazina (0.05 ml) para producir el compuesto del título (0.04 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.8-1.9 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.2 (d, 2H), 2.25-2.6 (m, 10H), 3.55 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.92 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.9 (d, 1H), 5.1 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 558 y 560.

Ejemplo 24 **4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina**

Una mezcla de 7-acetoxi-4-cloro-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (1.7 g), 2-bromo-5-metoxi anilina (1.1 g) e isopropanol (10 ml) se agitó y calentó a 80°C durante 1 hora. El precipitado resultante se aisló, se lavó con isopropanol y se secó bajo vacío para producir clorhidrato de 7-acetoxi-4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (2 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃CO₂D) 1.9-2.1 (m, 2H), 2.17 (d, 2H), 2.3 8 (s, 3H), 3.5 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.9 (s, 1H); Espectro de Masas: M+11⁺ 488 y 490.

Una mezcla de una porción (0.15 g) del material así obtenido y una solución de amoníaco metanólico saturado (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo agua. El sólido resultante se aisló y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título (0.091 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.8-2.0 (m, 2H), 2.15 (d, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 10.58 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 446 y 448.

La 7-acetoxi-4-cloro-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una solución de 7-acetoxi-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1.52 g) en 1,2-dicloroetano (30 ml) que contenía

oxiclорuro de fósforo (0.51 ml) y di-isopropiletilamina (2.17 ml) se agitó y calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se evaporó para producir el material requerido que se usó sin purificación posterior.

Ejemplo 25 **4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-hidroxi-5-tetrahidrofuran-3-iloxiquinazolina**

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 20, se hizo reaccionar 7-benciloxi-4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-tetrahidrofuran-3-iloxiquinazolina (0.39 g) con ácido trifluoroacético (2.5 ml). La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se trituró bajo éter dietílico. El precipitado se aisló y el sólido se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 97:3 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título (0.47 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃CO₂D) 2.2-2.3 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.75-3.9 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.2 (d, 1m, 5.5 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 8.85 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 388 y 390.

Ejemplo 26 **4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-hidroxi-5-isopropoxiquinazolina**

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 20, se hizo reaccionar 7-benciloxi-4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-isopropoxiquinazolina (0.33 g) con ácido trifluoroacético. Se obtuvo así el compuesto del título (0.17 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆ y CF₃CO₂D) 1.55 (d, 6H), 3.85 (s, 3H), 5.1 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.85 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 360 y 362.

Ejemplo 27 **Diclorhidrato de 4-(benzofuran-7-ilamino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 5, se hizo reaccionar 4-cloro-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina con 7-

aminobenzofurano para producir el compuesto del título, una porción del cual se trató con una solución de amoníaco metabólico saturado. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para producir la base libre; Espectro NMR: (CDCl₃) 2.15-2.35 (m, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.25-7.4 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.25 (br s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 405.

El 7-aminobenzofurano usado como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Hidrato de hidrazina (0.45 ml) se agregó gota a gota a una mezcla agitada de 7-nitrobenzofurano (J. Med. Chem., 1988. 31, 1934; 0.5 g), níquel de Raney (0.02 g) y metanol (9 ml) que se había calentado a 55°C. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se retiró el catalizador mediante filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se porcionó entre cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir 7-aminobenzofurano (0.4 g) como un aceite; Espectro NMR: (DMSO-d₆) 5.25 (br s, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.8 (m, 2H), 6.9 (t, 1H), 7.85 (d, 1H).

Ejemplo 28 Diclorhidrato de 4-(3-clorobenzofuran-7-ilamino)-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 5, se hizo reaccionar 4-cloro-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina con 7-amino-3-clorobenzofurano para producir el compuesto del título, una porción del cual se trató con una solución de amoníaco metanólico saturado. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para producir la base libre; Espectro NMR: (CDCl₃) 2.07 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.35-2.68 (m, 10H), 3.6 (t, 2H), 4.0-4.2 (m, 4H), 4.75 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 10.3 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 522 y 524.

Ejemplo 29 Diclorhidrato de 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina

Una mezcla de 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-[3-(4-tert-butoxicarbonilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.12 g) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo éter dietílico. El sólido resultante se aisló y se secó bajo vacío. El sólido se disolvió en éter dietílico y se agregó gas de cloruro de hidrógeno 6M en éter dietílico (0.5 ml). El sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así el compuesto del título (0.112 g); Espectro NMR: (DMSO_{d6} y CF₃CO₂H) 1.9-2.1 (m, 2H), 2.15 (d, 2H), 2.28-2.4 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.43.9 (m, 10H), 3.92 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.39 (t, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.9 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 562 y 564.

La 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-[3-(4-tert-butoxicarbonilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 12, se hizo reaccionar 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.109g) con 1-tert-butoxicarbonil-4-(3-hidroxipropil)piperazina (0.074 g) para producir 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-[3-(4-tert-butoxicarbonilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.12 g).

Ejemplo 30 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-piperidin-4-ilmetoxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina

Una mezcla de 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.11 g) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo éter dietílico. El sólido resultante se aisló y se secó bajo vacío. El sólido se disolvió en éter dietílico y se agregó gas de cloruro de hidrógeno 6M en éter dietílico (0.5 ml). El sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se

secó bajo vacío. Se obtuvo así la sal diclorhidrato del compuesto del título. El sólido se disolvió en cloruro de metileno y se agregaron unas cuantas gotas de una solución de amoníaco metanólico saturado. La solución se vertió en una columna de cromatografía llena de sílice y se eluyó con una mezcla 24:1 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado. Se obtuvo así el compuesto del título (0.08 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 1-9- 2.1 (m, 2H), 1.95 (d, 2H), 1.9-2.15 (m, 3H), 2.52 (d, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.2 (d, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.1 (td, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 533 y 535.

La 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 12, se hizo reaccionar 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.109 g) con 1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetanol (0.065 g) para producir 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.11 g).

Ejemplo 31 Diclorhidrato de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-fluoro-5-piperidin-4-iloxiquinazolina

Una mezcla de diclorhidrato de 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-fluoroquinazolina (0.12 g) y una solución 2M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así el compuesto del título (0.086 g); Espectro NMR: (DMSO-d_6) 2.1-2.3 (m, 4H), 3.0-3.15 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 9.3 (br s, 1H), 9.95 (br s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 417 y 419.

El diclorhidrato de 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-fluoroquinazolina usado como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Hidruro de sodio (dispersión del 60% en aceite mineral; 0.55 g) se agregó en porciones a una solución de tert-butil 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (1.65 g) en DMF (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó 5,7-difluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y, con agitación vigorosa, se agregó ácido acético glacial para acidificar la mezcla a pH 5. El sólido resultante se aisló, se lavó con agua y con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-7-fluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1.4 Espectro NMR: (CDCl₃) 1.47 (s, 9H), 1.94 (m, 4H), 3.5-3.8 (m, 4H), 4.7 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.9 (s, 1H), 10.55 (br s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 364.

Una mezcla de 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-7-fluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.15g), trifenilfosfina (0.216 g), tetracloruro de carbono (0.12 ml) y 1,2-dicloroetano (5 ml) se agitó y calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 9:1 de cloruro de metileno y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-4-cloro-7-fluoroquinazolina (0.1 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.48 (s, 9H), 2.0 (m, 4H), 3.5-3.7 (m, 4H), 4.8 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 8.9 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 382 y 384.

Una mezcla del material así obtenido, 6-cloro-2,3-metilenodioxianilina (0.049 g), cloruro de hidrógeno 5M en isopropanol (1 gota) e isopropanol (1 ml) se agitó y calentó a 50°C durante 15 minutos y luego a 80°C durante 45 minutos. El precipitado se aisló, se lavó uno tras otro con isopropanol, acetato de etilo y éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así diclorhidrato de 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-fluoroquinazolina (0.065 g); Espectro

367

NMR: (DMSO_d₆) 1.4 (s, 9H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.0-2.15 (m, 2H), 3.05 (br s, 2H), 3.9 (d, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.11 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 9.92 (br s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 517 y 519.

Ejemplo 32 Diclorhidrato de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-piperidin-4-iloxiquinazolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 31, se hizo reaccionar diclorhidrato de 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)quinazolina (0.14 g) con cloruro de hidrógeno para producir el compuesto del título (0.113 g) Espectro NMR: (DMSO_d₆) 2.15-2.34 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 5.17 (m, 1H), 6.17 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 9.32 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 399 y 401.

El diclorhidrato de 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)quinazolina usado como material inicial se preparó en la siguiente forma usando procedimientos análogos a los descritos en la porción de Ejemplo 31 que se ocupa de la preparación de materiales iniciales:-

Así, se hizo reaccionar 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato tert-bútilico (0.33 g) con 5-fluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.18 g) para producir 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.39 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.5 (s, 9H), 1.9-2.0 (M, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 10.22 (br s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 346;

5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.31g) se hizo reaccionar con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono para producir 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-4-cloroquinazolina (0.156 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.5 (s, 9M, 1.9-2.1 (m, 4H), 3.5-3.8 (m, 4H), 4.8 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.95 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 364 y 366; y

una porción (0.124 g) del material así obtenido y 6-cloro-2,3-metilenodioxianilina (0.064 g) se hicieron reaccionar para producir diclorhidrato de 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)quinazolina (0.14 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.4 (s, 9H), 1.85-2.0 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.95-3.2 (m, 2H), 3.92 (d, 2H), 5.1 (m, 1H), 6.15 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 10.35 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 499 y 501.

Ejemplo 33 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-metoxi-5-piperidin-4-iloxiquinazolina

Una mezcla de diclorhidrato de 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-metoxiquinazolina (2.39 g), ácido trifluoroacético (10 ml) y cloruro de metileno (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se porcionó entre acetato de etilo y una solución 1N de hidróxido de sodio acuoso. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 19:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título (1.44 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.8-2.0 (m, 2H), 2.15-2.3 (m, 2H), 2.75-2.9 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.0 (s, 2H), 6.46 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 429 y 431.

El diclorhidrato de 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-metoxiquinazolina usado como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Azodicarboxilato di-tert-butílico (1.13 g) se agregó en porciones a una mezcla agitada de 5-hidroxi-7-metoxi-3-pivaloiloximetil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1 g), tert-butil 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (0.788 g), trifenilfosfina (1.28 g) y cloruro de metileno (15 ml) que se había enfriado a 10°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se

agitó durante 1 hora. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en metanol (25 ml). Se agregó hidróxido de sodio (0.2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 47:50:3 de cloruro de metileno, acetato de etilo y metanol como eluyente. Se obtuvo así 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-7-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1.09 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 1.5 (s, 9H), 1.87-2.0 (m, 4H), 3.48-3.6 (m, 2H), 3.6-3.75 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 10.7 (br s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 376.

Usando un procedimiento análogo al descrito en la porción de Ejemplo 31 que se ocupa de la preparación de materiales iniciales, se hizo reaccionar 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-7-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1 g) con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono para producir 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-4-cloro-7-metoxiquinazolina (0.8 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 1.5 (s, 9H), 1.9-2.1 (m, 4H), 3.5-3.7 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.72 (m, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 8.82 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 394 y 396.

Usando un procedimiento análogo al descrito también en la porción de Ejemplo 31 que se ocupa de la preparación de materiales iniciales, se hicieron reaccionar 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidina-4-iloxi)-4-cloro-7-metoxiquinazolina (0.14 g) y 6-cloro-2,3-metilenodioxianilina (0.064 g) para producir diclorhidrato de 5-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-metoxiquinazolina (0.17 g); Espectro NMR: (DMSO-d_6) 1.42 (s, 9H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.0-2.15 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.1 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 10.1 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 529 y 531.

Ejemplo 34 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxi-5-piperidin-4-iloxiquinazolina

Una mezcla de diclorhidrato de 7-benciloxi-5-[N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi]-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)quinazolina (2.3 g) y ácido trifluoroacético (28 ml) se agitó y calentó a 80°C durante 6 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en agua y la solución se basificó a pH 10 mediante la adición de solución 1N de hidróxido de sodio acuoso. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se aisló, se lavó con agua y se secó bajo vacío. Se obtuvo así el compuesto del título (1.1 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.6-1.8 (m, 2H), 2.0-2.15 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.9-3.05 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.1 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.2 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 415 y 417.

Ejemplo 35 5-[N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi]-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxiquinazolina

Una mezcla de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxi-5-piperidina-4-iloxiquinazolina (1.4 g), dicarbonato di-tert-butilico (0.737 g) y DMF (14 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se porcionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 24:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título (1.2 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.5 (s, 9H), 1.7-1.9 (m, 2H), 2.0-2.15 (m, 2H), 3.0-3.15 (m, 2H), 3.8-3.95 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 8.4 (s, 1H), 9.4 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 515 y 517.

Ejemplo 36 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-piperidin-4-iloxi-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinazolina

Una mezcla de 5-N-(Tert-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxil-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxiquinazolina (0.15 g), 4-toluenosulfonato 2,2,2-trifluoroetilico (0.089 g), carbonato de potasio (0.1

g) y DMF (3 ml) se agitó y calentó a 95°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se porcionó entre acetato de etilo y agua. La solución orgánica se lavó con solución 1N de hidróxido de sodio acuoso y con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución orgánica se filtró y se agregó una solución 6N de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (3 ml) y se agregó una solución de amoníaco metanólico saturado (1 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 19:1 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título (0.061 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.85-2.0 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.8-2.95 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 4.5 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.32 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 497 y 499.

Ejemplo 37 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

4-hidroxi-1-metilpiperidina (0.049 g) se agregó a una suspensión agitada de hidruro de sodio (dispersión del 60% en aceite mineral, 0.043 g) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La sal diclorhidrato de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-fluoroquinazolina se trató con una solución de amoníaco metanólico saturado para producir la base libre (0.1 g) que se agregó a la solución ya mencionada de la sal de sodio de 4-hidroxi-1-metilpiperidina. La mezcla resultante se agitó y calentó a 50°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se porcionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 25:24:1 de acetato de etilo, cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. Se obtuvo así 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-(N-metilpiperidin-4-

32

iloxi)quinazolina (0.054 Espectro NMR: (CDCl_3) 1.95-2.1 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.7 (br s, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 6.7 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.6 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.5 (br s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 413 y 415.

El diclorhidrato de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-fluoroquinazolina usado como material inicial se preparó en la siguiente forma usando procedimientos análogos a los descritos en la porción de Ejemplo 31 que se ocupa de la preparación de materiales iniciales:-

Así, se hizo reaccionar 5-fluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (2 g) con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono para producir 5-fluoro-4-cloroquinazolina (1.34 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 7.4-7.5 (m, 1H), 7.9-8.0 (m, 2H), 9.1 (s, 1H); y

una porción (0.4 g) del material así obtenido y 6-cloro-2,3-metilenodioxianilina (0.413 g) se hicieron reaccionar para producir diclorhidrato 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-fluoroquinazolina (0.73 g); Espectro NMR: (DMSO-d_6) 6.18 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.87 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 318 y 320.

Ejemplo 38 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-isopropoxil-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Triacetoxiborohidruro de sodio (0.087 g) se agregó en porciones a una mezcla agitada de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-isopropoxi-5-piperidin-4-iloxiquinazolina (0.125 g), formaldehído acuoso (13N, 0.042 ml), ácido acético (0.019 ml), cloruro de metileno (5 ml) y metanol (2 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 minutos. La mezcla se evaporó y el residuo se porcionó entre acetato de etilo una solución 1N de hidróxido de sodio acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir el compuesto del título (0.11 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 1.42 (d, 6H), 1.95-2.1 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 2H), 4.6 (m,

1H), 4.72 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.3 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 471 y 473.

Ejemplo 39 Diclorhidrato de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-piperidin-4-ilmetoxiquinazolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 37, se hizo reaccionar N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetanol con 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-fluoroquinazolina (0.1 g). El producto así obtenido se disolvió en una solución 2M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo éter dietílico. El sólido así obtenido se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así el compuesto del título (0.121 g); Espectro NMR: ($DMSO_6$) 1.5-1.6 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 2H), 3.3 (d, 2H), 4.42 (d, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.57 (br s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 413 y 415.

Ejemplo 40 Diclorhidrato de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-(N-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 38, se hizo reaccionar 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-piperidin-4-ilmetoxiquinazolina (obtenida de la sal diclorhidrato por trituration bajo una solución de amoníaco metanólico saturado) con formaldehído acuoso y triacetoxiborohidruro de sodio. El producto de reacción, obtenida como la base libre, se trituró bajo una solución 2M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El precipitado resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así el compuesto del título, una porción del cual se convirtió en la base libre mediante trituración bajo a solución de amoníaco metanólico saturado. La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.35-1.55 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 5H), 2.3 (s, 3H), 2.9(d, 2H), 4.12 (d, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.98 (d,

1H), 7.48 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.38 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 427 y 429.

Ejemplo 41 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-(3-piperidinopropoxi)5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina

Una mezcla de 7-(3-bromopropoxi)-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.536 g), piperidina (0.12 ml), carbonato de potasio (0.4 g) y DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo cloruro de metileno. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de columna en sílice usando inicialmente una mezcla 1:1 de acetato de etilo y cloruro de metileno y, a continuación, una mezcla 10:9:1 de acetato de etilo, cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título (0.53 g); Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.4-1.5 (m, 2H), 1.55-1.7 (m, 4H), 1.9-2.1 (m, 4H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.4 (m, 4H), 2.5 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.35 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 541 y 543.

La 7-(3-bromopropoxi)-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Azodicarboxilato di-tert-butílico (1.66 g) se agregó a una mezcla agitada de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (1.5 g), 3-bromopropan-1-ol (0.49 ml), trifenilfosfina (1.9 g) y cloruro de metileno (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una segunda porción (1.66 g) azodicarboxilato di-tert-butílico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de columna en sílice usando inicialmente una mezcla 1:1 de acetato de etilo y cloruro de metileno y, a continuación, una mezcla 25:24:1 de acetato de etilo, cloruro de metileno y metanol como eluyente. El

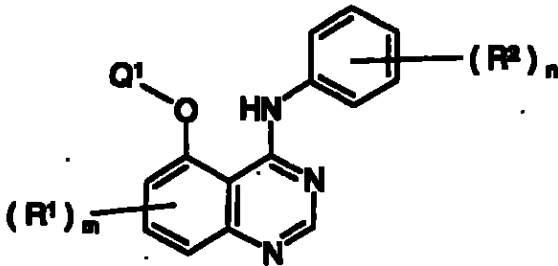
375

material así obtenido se trituró bajo éter dietílico. El sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para producir el material inicial requerido (0.536 g).

Ejemplo 42

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 41, se hizo reaccionar la quinazolina haloalkoxi sustituida apropiada con la amina apropiada para producir el compuesto descrito en Tabla VII.

Tabla VII



No. & Nota	(R ¹) _m	Q ¹	(R ²) _n
[1]	7-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]	4-tetrahydropiraniilo	6-cloro-2,3-metilenodioxi

Nota

[1] 4-Hidroxipiperidina se usó como la amina. El producto arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: (CDCl₃) 1.5-1.7 (m, 2H), 1.85-2.05 (m, 6H), 2.05-2.25 (m, 4H), 2.5 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.25 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 557 y 559.

Ejemplo 43 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-piperidin-4-ilmetoxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina

376

Una mezcla de 7-[N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi]-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.25 g), ácido trifluoroacético (1 ml) y cloruro de metileno (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 93:7 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. El material así obtenido se porcionó entre acetato de etilo y una solución de hidróxido de amonio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se obtuvo así el compuesto del título (0.07 g); Espectro NMR: (CDCl₃ y D₂O) 1.5-1.7 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 4H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.32 (d, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.9-4.1 (m, 3H), 4.8 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.52 (br s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 8.5 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 513 y 515.

Ejemplo 44 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-(N-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina

Una mezcla de 7-[N-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi]-4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.25 g), una solución de formaldehído acuoso concentrado (37%, 0.5 ml) y ácido fórmico (5 ml) se agitó y calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 24:1 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metabólico saturado como eluyente. El material así obtenido se porcionó entre cloruro de metileno y una solución de hidróxido de amonio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se obtuvo así el compuesto del título (0.1 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.4-1.6 (m, 2H), 1.75-1.9 (m, 3H), 1.9- 2.1 (m, 4H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.9 (d, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.95 (d, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 527 y 529.

Ejemplo 45 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[(2R)-2,3-epoxipropoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina

Fluoruro de cesio (0.46 g) y tosilato de (2R)-(-)-glicidilo (0.275 g) se agregaron uno tras otro a una solución de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.416 g) en DMF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó y calentó a 60°C durante 2 horas y a 70°C durante 1.5 horas más. La mezcla se evaporó y el residuo se porcionó entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 49:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título (0.36 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.9-2.1 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.95-4.1 (m, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 6.59 (m, 12H), 6.72 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.27 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 472 y 474.

Ejemplo 46 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[3-(4-cyanonietilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina

Una mezcla de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (1.3 g), 2-cloroacetonitrilo (0.167 ml), yoduro de sodio (0.036 g), carbonato de potasio (0.331 g) y DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se porcionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 10:9:1 de acetato de etilo, cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título (0.69 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.85-2.0 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 6H), 2.5-2.6 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 4.7 (m,

1H), 6.0 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.2 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 581 y 583.

Ejemplo 47 Diclorhidrato 4-(6-clorobenzofuran-7-ilamino)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-ciclopentiloxiquinazolina

Hexametildisilazano de sodio (solución 1M en THF; 0.55 ml) se agregó a una solución de 7-amino-6-clorobenzofurano (0.093 g) en DMF (3 ml) que se enfrió a 10°C y la mezcla se agitó a 10°C durante 5 minutos. Una solución de 4-cloro-5-ciclopentiloxi-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina (0.1 g) en DMF (8 ml) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se porcionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 49:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. El material así obtenido se disolvió en éter dietílico y se agregó cloruro de hidrógeno 6M en isopropanol (0.1 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y luego se evaporó. Se obtuvo así el compuesto del título como un sal diclorhidrato (0.095 g), una porción de la cual se convirtió en la base libre usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3. La base libre arrojó los siguientes datos característicos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.55-1.75 (m, 4H), 1.75-1.95 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 2.6-2.75 (m, 4H), 3.0 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 8.42(s, 1H), 9.5 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 493 y 495.

El 7-amino-6-clorobenzofurano usado como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Hidruro de sodio (dispersión del 60% en aceite mineral; 4.6 g) se agregó a una solución agitada de ácido 6-cloroantranílico (18 g) en DMF (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó yoduro etílico (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El solvente se evaporó y el residuo se porcionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó a su vez con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El

residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 4:1 de éter de petróleo (b.p. 60-80°C) y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así 6-cloroantranilato etílico (15.8 g) como un aceite; Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.3 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 5.7 (br s, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.1 (t, 1H).

Una solución de nitrito de sodio (4.5 g) en agua (100 ml) se agregó gota a gota durante 5 minutos a suspensión agitada de 6-cloroantranilato etílico (12.7 g) en una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (27.9 ml), agua (38 ml) y hielo (76 g). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos adicionales y luego se calentó a 120°C durante 1 hora. La mezcla resultante se vertió en una mezcla de hielo y agua y el producto se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó a su vez con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 4:1 de éter de petróleo (b.p. 60-80°C) y cloruro de metileno como eluyente. Se obtuvo así 6-cloro-2-hidroxibenzoato etílico (9.8 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.3 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 6.9 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 10.45 (br s, 1H).

Bromuro alílico (5.5 ml) se agregó a una mezcla agitada de 6-cloro-2-hidroxibenzoato etílico (9.8 g), 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno (10.4 g) y acetonitrilo (250 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 17:3 de éter de petróleo (b.p. 60-80°C) y éter dietílico como eluyente. Se obtuvo así 2-aliloxi-6-clorobenzoato etílico (10.3 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.3 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 4.65 (d, 2H), 5.25 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 6.0 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.45 (t, 5 1H).

El material así obtenido se calentó a 230°C durante 1 hora. El producto de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 4:1 de éter de petróleo (b.p. 60-80°C) y cloruro de metileno como eluyente. Se obtuvo así 3-alil-6-cloro-2-hidroxibenzoato etílico (7.3 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆)

38

1.3 (t, 3H), 3.3 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 5.05 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 9.7 (br S, 1H).

El material así obtenido se disolvió en metanol y se enfrió a -78°C . Se burbujeó ozono a través de la solución durante 30 minutos. Se agregó sulfuro dimetílico (5.4 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó y el residuo se porcionó entre éter dietílico y agua. La fase orgánica se lavó a su vez con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 1:1 de éter de petróleo (b.p. $60-80^{\circ}\text{C}$) y cloruro de metileno y, a continuación, una mezcla 9:1 de cloruro de metileno y éter dietílico como eluyente. Se obtuvo así 2-(4-cloro-3-etoxicarbonil-2-hidroxifenil)acetaldehído el cual se suspendió inmediatamente en ácido fosfórico al 85% (18 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se porcionó entre éter dietílico y agua. La fase orgánica se lavó a su vez con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 1:1 de éter de petróleo (b.p. $60-80^{\circ}\text{C}$) y cloruro de metileno como eluyente. Se obtuvo así 6-clorobenzofuran-7-carboxilato etílico (5.9 g); Espectro NMR: (DMSO-d_6) 1.35 (t, 3H), 4.45 (q, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.15 (d, 1H).

Una mezcla del material así obtenido, solución de hidróxido de potasio acuoso al 35% (12.7 ml) y metanol (20 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 1 hora. El metanol se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se acidificó a pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico 6N acuoso. El precipitado resultante se aisló, se lavó con agua y se secó bajo vacío sobre pentóxido de fósforo para producir ácido 6-clorobenzofuran-7-carboxílico (4.6 g); Espectro NMR: (DMSO-d_6) 7.05 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.1 (d, 1H).

Una mezcla de una porción (1 g) del material así obtenido, azida difenilfosforílica (2.2 ml), trietilamina (1.4 ml) y tert-butanol (2.7 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar a

351

temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó a su vez con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en alúmina usando mezclas de solvente progresivamente polares comenzando con mezclas de éter de petróleo y cloruro de metileno y finalizando con una mezcla 4:1 de cloruro de metileno y acetato de etilo. Se obtuvo así una mezcla de 7-amino-6-clorobenzofurano y 6-clorobenzofuran-7-carbamato tert-butilico. Una solución de la mezcla así obtenida en cloruro de metileno (15 ml) se enfrió a 0°C y se agregó ácido trifluoroacético (1.2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se evaporó y el residuo se porcionó entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 3:1 de éter de petróleo (b.p. 60-80°C) y cloruro de metileno como eluyente. Se obtuvo así 7-amino-6-clorobenzofurano (0.376 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 5.5 (br s, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.95 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 167.

Ejemplo 48 Diclorhidrato de 4-(3-clorobenzofuran-7-ilamino)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)- 5-ciclopentiloxiquinazolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 47, se hizo reaccionar 4-cloro-5-ciclopentiloxi-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina (0.1 g) con 7-amino-3-clorobenzofurano (0.051 g) para producir el compuesto del título, como una sal diclorhidrato (0.074 g), una porción de la cual se convirtió en la base libre usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3. La base libre arrojó los siguientes datos característicos: Espectro NMR: (CDCl₃) 1.7-1.8 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 6H), 2.1-2.3 (m, 4H), 2.7 (br s, 4H), 3.02 (m, 2H), 4.3 (t, 2H), 5.08 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.3-7.45 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 10.3 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 493 y 495.

Ejemplo 49 Diclorhidrato de 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 5, se hizo reaccionar 4-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina (0.11 g) con clorhidrato 2-cloro-5-metoxianilina (0.064 g) en presencia de una solución 6M de cloruro de hidrógeno en isopropanol (0.05 ml) para producir el compuesto del título, como una sal de trihidrocloruro (0.092 g), una porción de la cual se convirtió en la base libre usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3. La base libre arrojó los siguientes datos característicos: Espectro NMR: (CDCl₃) 1.8-1.9 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.65 (br s, 4H), 2.82(d, 2H), 2.98 (m, 4H), 3.2 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.52 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 497 y 499.

La 4-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una mezcla de 5,7-difluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.091 g), 1-metilpiperazina (0.1 g) y DMF (2 ml) se agitó y calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna usando una mezcla 97:3 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. Se obtuvo así 7-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.09 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 2.42 (s, 3H), 2.72 (br s, 4H), 3.2 (br s, 4H), 6.72 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 8.0 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 263.

Hidruro de sodio (dispersión del 60% en aceite mineral; 0.96 g) se agregó a una solución agitada de 1-(2-hidroxietil)pirrolidina (1.4 ml) en DMF (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 7-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.09 g) y la mezcla se agitó y calentó a 100°C durante 3 horas. La mezcla resultante se evaporó y se agregaron ácido acético (1.4 ml) y cloruro de metileno uno tras otro al residuo. La mezcla se filtró y el filtrado se vertió en una columna de sílice y se eluyó con una

283

mezcla 19:1 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado. El material así obtenido, triturado bajo pentano, aislado, se lavó con pentano y se secó bajo vacío. Se obtuvo así 5-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.74 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.7-1.9 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.6-2.8 (m, 8H), 2.92 (t, 2H), 3.15 (br s, 4H), 4.2 (t, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.92 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 358.

Una mezcla de una porción (0.65 g) del material así obtenido, cloruro de fosforilo (0.252 ml), diisopropiletilamina (0.94 ml) y 1,2-dicloroetano (30 ml) se agitó y calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 24:1 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. Se obtuvo así 4-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina (0.23 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.9-2.1 (br s, 4H), 2.5 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.85-3.1 (m, 10H), 3.32 (d, 2H), 4.4 (br s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 8.8 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 376.

Ejemplo 50 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinazolina

Una mezcla de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (0.1 g), 4-toluenosulfonato 2,2,2-trifluoroetílico (0.071 g), carbonato de potasio (0.08 g), y DMF (2 ml) se agitó y calentó a 95°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se porcionó entre acetato de etilo y agua. La solución orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 45:46:4 de cloruro de metileno, acetato de etilo y metanol como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título (0.058 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.95-2.1 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.3-2.45 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 6.05 (s, 2H),

6.6 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.28 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 511 y 513.

La 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una solución de azodicarboxilato di-tert-butílico (5.44 g) en cloruro de metileno (20 ML) se agregó gota a gota a una mezcla agitada de 7-benciloxi-5-hidroxi-3-pivaloiloximetil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (6 g), 4-hidroxi-N-metilpiperidina (2.17 g), trifenilfosfina (6.17 g) y cloruro de metileno (100 ml) que se había enfriado a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 10:9:1 de cloruro de metileno, acetato de etilo y una solución de amoníaco metanólico saturado como eluyente. El material así obtenido se disolvió en una solución de amoníaco metanólico saturado (240 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo éter dietílico. El sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así 7-benciloxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (3.68 g); Espectro NMR: ($CDCl_3$) 2.0 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.92 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 366.

Una mezcla del material así obtenido, trifenilfosfina (8.65 g), tetracloruro de carbono (10 ml) y 1,2-dicloroetano (100 ml) se agitó y calentó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se evaporó y la 7-benciloxi-4-cloro-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina así obtenida se disolvió en isopropanol (2 ml) y se agregaron uno tras otro 6-cloro-2,3-metilenodioxianilina (1.9 g) y una solución 5M de cloruro de hidrógeno en isopropanol (2.1 ml). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 20 minutos y a 80°C durante 30 minutos. La mezcla se evaporó y el residuo se suspendió en acetato de etilo y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido resultante se aisló, se lavó con acetato de etilo y con

285

éter dietílico. El sólido se disolvió en una mezcla 19:1 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se filtró, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 50:47:3 de acetato de etilo, cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así 7-benciloxi-4-cloro-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (4.2 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 2.0-2.1 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 5.2 (s, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.6 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.32-7.52 (m, 5H), 8.52 (s, 1H), 9.3 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 519 y 521.

Una mezcla de una porción (1.5 g) del material así obtenido y ácido trifluoroacético (15 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en agua y se basificó a pH 9 mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 10:9:2 de acetato de etilo, cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (0.8 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1-9-2.05 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.7 (m, 2H), 4.5 (br s, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.35 (s, 1H); Espectro de Masas M+H⁺ 429 y 431.

Ejemplo 51 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-etoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Una solución de azodicarboxilato di-tert-butílico (0.26 g) en cloruro de metileno (1 ml) se agregó gota a gota a una mezcla agitada de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (0.12 g), etanol (0.019 g), trifenilfosfina (0.15 g) y cloruro de metileno (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

Se agregó una solución 2M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se agregó éter dietílico (1 ml) y el precipitado se aisló y se secó bajo vacío. El sólido así obtenido se disolvió en una mezcla 9:1 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se trituró bajo pentano y el sólido resultante se aisló y se secó bajo vacío. Se obtuvo así el compuesto del título (0.092 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.5 (t, 3H), 1.95-2.1 (m, 2H), 2.15-2.5 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.7 (br s, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 457 y 459.

Ejemplo 52 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-(2-fluoroetoxi)-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 51, se hizo reaccionar 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina con 2-fluoroetanol para producir el compuesto del título; Espectro NMR: (CDCl₃) 2.0-2.1 (m, 2H), 2.15-2.3 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.8 (br s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.6 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.3 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 475 y 477.

Ejemplo 53 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-isobutoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 51, se hizo reaccionar 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina con isobutanol para producir el compuesto del título; Espectro NMR: (CDCl₃) 1.05 (d, 6H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.08-2.28 (m, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.7 (br s, 2H), 3.82 (d, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.25 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 485 y 487.

Ejemplo 54 **Trihidrocloruro de 4-(2,3-metilenodioxianilino)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina**

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 5, se hizo reaccionar 4-cloro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina (0.11 g) con 2,3-metilenodioxianilina (0.045 g) en presencia de una solución 6M de cloruro de hidrógeno en isopropanol para producir el compuesto del título, como una sal trihidrocloruro (0.105 g), una porción de la cual se convirtió en la base libre usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3. La base libre arrojó los siguientes datos característicos: Espectro NMR: (CDCl_3) 1.78 (br s, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 2.6 (br s, 4H), 2.8 (d, 2H), 2.95 (m, 4H), 3.08 (d, 2H), 4.18 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 11.8 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 477.

Ejemplo 55 **4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-morfolino-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina**

Una mezcla de 4-cloro-5-morfolino-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina (0.27 g), 6-cloro-2,3-metilenodioxianilina (0.14 g) e isopropanol (4 ml) se agitó y calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en una mezcla 49:1 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado. La mezcla se filtró y el filtrado se vertió en una columna de sílice y se eluyó con una mezcla 97:3 de cloruro de metileno y una solución de amoníaco metanólico saturado. El material así obtenido se trituró bajo éter dietílico. El sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así el compuesto del título (0.035 g); Espectro NMR: (CDCl_3) 1.85 (br s, 4H), 2.65 (br s, 4H), 3.0 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.18 (d, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.95-7.1 (m, 3H), 8.52 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 498 y 500.

La 4-cloro-5-morfolino-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina usada como material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una mezcla de 5,7-difluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.91 g), morfolina (0.9 ml) y DMF (20 ml) se agitó y calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla se evaporó. Se agregó una solución de amoníaco metanólico saturado (1 ml) al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla se evaporó y el residuo se trituro bajo agua. El sólido resultante se aisló, se lavó con agua y con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así 7-fluoro-5-morfolino-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.85 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.05 (br s, 4H), 3.8 (t, 4H), 6.8 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 8.02 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 250.

Hidruro de sodio (dispersión del 60% en aceite mineral, 0.5 g) se agregó a una solución agitada de 1-(2-hidroxietil)pirrolidina (0.7 ml) en DMF (15 ml) que se había enfriado a 5°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregó 7-fluoro-5-morfolino-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.75 g) y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora y, a continuación, a 90°C durante 3 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en ácido acético (0.9 ml) y se diluyó con una mezcla de cloruro de metileno y metanol. La solución resultante se vertió en una columna de sílice y se eluyó con una mezcla 47:3 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. El material así obtenido se trituro bajo éter dietílico y el sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así 5-morfolino-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.5 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.7 (br s, 4H), 2.8 (m, 2H), 3.02 (br s, 4H), 3.8 (m, 4H), 4.2 (m, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 11.7 (br s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 345.

A mezcla de una porción (0.26 g) del material así obtenido, cloruro de fosforilo (0.084 ml), diisopropiletilamina (0.34 ml) y 1,2-dicloroetano (5 ml) se agitó y calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se evaporó para producir 4-cloro-5-morfolino-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina que se usó sin más purificación.

359

Ejemplo 56 Monoclorhidrato de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-fenoxiquinazolina

Una mezcla de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-fluoroquinazolina (0.213 g), fenol (0.45 g), carbonato de potasio (0.828 g) y DMF (3 ml) se agitó y calentó a 90°C durante 30 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se porcionó entre acetato de etilo y una solución 2N de hidróxido de sodio acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una mezcla 99:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. El material así obtenido se disolvió in éter dietílico y se agregó una solución 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 equivalente). El sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. Se obtuvo así el compuesto del título (0.05 g); Espectro NMR: (DMSOd₆ y CF₃CO₂D) 6.18 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 9.0 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 392 y 394.

Ejemplo 57

Composiciones Farmacéuticas

Las siguientes ilustran formas representativas de dosificación farmacéutica de la invención como se definen aquí (denominándose el ingrediente activo “Compuesto X”), para uso terapéutico o profiláctico en humanos:

(a) Comprimido I	mg/Comprimido
Compuesto X.....	100
Lactosa Farmacopea Europea.....	182.75
Croscarmelosa sódica.....	12.0
Pasta de almidón de maíz (5% p/v pasta) ...	2.25
Estearato de magnesio.....	3.0

- (b)

Comprimido II

mg/Comprimido

Compuesto X.....

50

Lactosa Farmacopea Europea.....

223.75

Croscarmelosa sódica

... .6.0

Almidón de maíz

15.0

Polivinilpirrolidona (5% p/v pasta)...

.....2.25

Estearato de magnesio.....

.....3.0
- (c)

Comprimido III

mg/Comprimido

Compuesto X.....

1.0

Lactosa Farmacopea Europea.....

93.25

Croscarmelosa sódica.....

4.0

Pasta de almidón de maíz (5% p/v pasta).....

0.75

Estearato de magnesio.....

1.0
- (d)

Cápsula

mg/cápsula

Compuesto X.....

10

Lactosa Farmacopea Europea.....

488.5

Magnesio.....

1.5
- (e)

Inyección I

(50 mg/ml)

Compuesto X.....

5.0% p/v

Solución 1M de hidróxido de sodio

15.0% v/v

Ácido clorhídrico 0.1M (para ajustar pH a 7.6)

Polietilen glicol 400.....

4.5% p/v

Agua para inyección a 100%
- (f)

Inyección II

(10 mg/ml)

Compuesto X.....

1.0% p/v

Fosfato de sodio BP.....

3.6% p/v

391

Solución 0.1M de hidróxido de sodio.....15.0% v/v
Agua para inyección a 100%

- (g) Inyección III (1mg/ml, tamponada a pH 6)
- Compuesto X.....0. 1 % p/v
- Fosfato de sodio BP.....2.26% p/v
- Ácido cítrico..... 0.38% p/v
- Poliétilen glicol 400..... 3.5 % p/v
- Agua para inyección a 100%

- (h) Aerosol I mg/ml
- Compuesto X..... 10.0
- Trioleato de sorbitan 13.5
- Triclorofluorometano..... 910.0
- Diclorodifluorometano 490.0

- (i) Aerosol II mg/ml
- Compuesto X.....0.2
- Trioleato de sorbitan 0.27
- Triclorofluorometano..... 70.0
- Diclorodifluorometano 280.0
- Diclorotetrafluoroetano.....1094.0

- (j) Aerosol III mg/ml
- Compuesto X..... 2.5
- Trioleato de sorbitan 3.38
- Triclorofluorometano..... 67.5
- Diclorodifluorometano..... 1086.0
- Diclorotetrafluoroetano..... 191.6

392

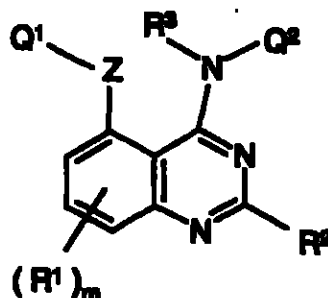
(k)	Aerosol IV	mg/ml
	Compuesto X.....	2.5
	Lecitina de soya.....	2.7
	Triclorofluorometano.....	67.5
	Diclorodifluorometano.....	1086.0
	Diclorotetrafluoroetano.....	191.6
(1)	Ungüento	ml
	Compuesto X.....	40 mg
	Etanol.....	300 µl
	Agua	300 µl
	1-Dodecilazacicloheptan-2-ona.....	50 µl
	Propilen glicol.....a	1 ml

Nota

La formulaciones anteriores pueden obtenerse por procedimiento convencionales bien conocidos en el arte farmacéutico. Las Comprimidos (a)-(c) pueden recubrirse entéricamente por medios convencionales, por ejemplo, para proveer un recubrimiento de ftalato acetato de celulosa. Las formulaciones en aerosol (h)-(k) pueden usarse en conjunción con dispensadores de aerosol de dosis estándar o controlada, y los agentes de suspensión trioleato de sorbitan y lecitina de soya pueden reemplazarse por un agente de suspensión alternativo ta como monooleato de sorbitan, sesquioleato de sorbitan, polisorbato 80, oleato de poliglicerol o ácido oleico.

REIVINDICACIONES

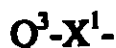
1. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I



I

en donde m es 0, 1, 2 ó 3;

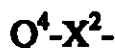
cada grupo R^1 , que puede ser el mismo o diferente, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, isociano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N -(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N -di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoil, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N -(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, (3-6C)alquenoilamino, N -(1-6C)alquil-(3-6C)alquenoilamino, (3-6C)alquinoilamino, N -(1-6C)alquil-(3-6C)alquinoilamino, N -(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N -di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N -(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la Fórmula:



en donde X^1 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R⁴), CO, CH(OR⁴), CON(R⁴), N(R⁴)CO, SO₂N(R⁴), N(R⁴)SO₂, OC(R⁴)₂, SC(R⁴)₂ y N(R⁴)C(R⁴)₂, en donde R⁴ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q³ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo, o (R¹)_m es (1-3C)alquilenodioxo,

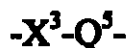
y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileo en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R⁵), CO, CH(OR⁵), CON(R⁵), N(R⁵)CO, SO₂N(R⁵), N(R⁵)SO₂, CH=CH y C≡C en donde R⁵ es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH₂=CH- o HC≡C- en un sustituyente R¹ lleva opcionalmente en la posición terminal CH₂= o HC≡ un sustituyente seleccionado de halógeno, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo o de un grupo de la Fórmula:



en donde X² es un enlace directo o se selecciona de CO y N(R⁶)CO, en donde R⁶ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q⁴ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la Fórmula:



en donde X³ es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R⁷), CO, CH(OR⁷), CON(R⁷), N(R⁷)CO, SO₂N(R⁷), N(R⁷)SO₂, C(R⁷)₂O, C(R⁷)₂S y N(R⁷)C(R⁷)₂, en donde R⁷ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q⁵ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-

345

6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, $\underline{N}$ -(1-6C)alquilcarbamoilo, $\underline{N,N}$ -di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, $\underline{N}$ -(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, $\underline{N}$ -(1-6C)alquilsulfamoilo, $\underline{N,N}$ -di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y $\underline{N}$ -(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la Fórmula:



en donde X^4 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^9)$, en donde R^9 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^8 es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonilamino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la Fórmula:



en donde X^5 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y $N(R^{10})$, en donde R^{10} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^6 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

R^2 es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

346

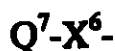
R³ es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

Z es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹¹), CO, CH(OR¹¹), CON(R¹¹), N(R¹¹)CO, SO₂N(R¹¹), N(R¹¹)SO₂, OC(R¹¹), SC(R¹¹)₂ y N(R¹¹)C(R¹¹)₂, en donde R¹¹ es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

Q¹ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo, o, cuando **Z** es un enlace directo ó O, **Q¹** puede ser (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquiltio-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilsulfinil-(1-6C)alquilo o (1-6C)alquilsulfonil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en el grupo **Q¹-Z-** se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R¹²), CO, CH(OR¹²), CON(R¹²), N(R¹²)CO, SO₂N(R¹²), N(R¹²)SO₂, CH=CH y C≡C en donde R¹² es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

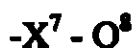
y en donde cualquier grupo CH₂=CH- o HC≡C- en el grupo **Q¹-Z-** lleva opcionalmente en la posición terminal CH₂= o HC≡ un sustituyente seleccionado de halógeno, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo o de un grupo de la Fórmula:



en donde **X⁶** es un enlace directo o se selecciona de CO y N(R¹³)CO, en donde R¹³ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y **Q⁷** es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en el grupo **Q¹-Z-** lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxí, ciano,

amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la Fórmula:



en donde X^7 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹⁴), CO, CH(OR¹⁴), CON(R¹⁴), N(R¹⁴)CO, SO₂N(R¹⁴), N(R¹⁴)SO₂, C(R¹⁴)₂O, C(R¹⁴)₂S y N(R¹⁴)C(R¹⁴)₂, en donde R¹⁴ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q⁸ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicilil-(1-6C)alquilo, y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxí, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la Fórmula:



en donde X^8 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁶), en donde R¹⁶ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R¹⁵ es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-

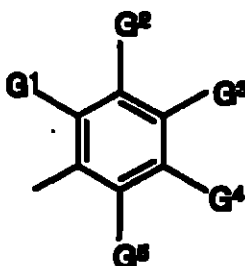
6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la Fórmula:



en donde X^9 es un enlace directo o se selecciona de O, O y N(R^{17}), en donde R^{17} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^9 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

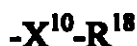
y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo; y

Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

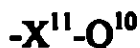
en donde G^1 se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenoilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alquenoiloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, $\underline{N}$ -(1-6C)alquilcarbamoilo, $\underline{N,N}$ -di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, $\underline{N}$ -(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, (3-6C)alquenoilamino, $\underline{N}$ -(1-6C)alquil-(3-6C)alquenoilamino, (3-6C)alquinoilamino, $\underline{N}$ -(1-6C)alquil-(3-6C)alquinoilamino, $\underline{N}$ -(1-6C)alquilsulfamoilo, $\underline{N,N}$ -di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y $\underline{N}$ -(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la Fórmula:



en donde X^{10} es un enlace directo o se selecciona de O y N(R^{19}), en donde R^{19} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^{18} es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxilo-

399

(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquil, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la Fórmula:



en donde X^{11} es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R²⁰), CO, CH(OR²⁰), CON(R²⁰), N(R²⁰)CO, SO₂N(R²⁰), N(R²⁰)SO₂, C(R²⁰)₂O, C(R²⁰)₂S y N(R²⁰)C(R²⁰)₂, en donde R²⁰ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q¹⁰ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi, y cualquier grupo heterociclilo en Q¹⁰ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo,

y cada uno de G², G³, G⁴ y G⁵, que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, o G¹ y G² juntos forman un grupo de fórmula:- CH=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, -CH=CH-CH=N-, -N=CH-N=CH-, -CH=N-CH=N-, -N=CH-CH=N-, -N=N-CH=CH-, -CH=CH-N=N-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-S-, -S-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -S-CH₂-S-, -S-CH₂-CH₂-S-, -CH=CH-NH-, -NH-CH=CH-, -CH₂-CH₂-NH-, -NH-CH₂-CH₂-, -N=CH-NH-, -NH-CH=N-, -NH-CH₂-NH-, -O-CH=N-, -N=CH-O-, -S-CH=N-, -N=CH-S-, -O-CH₂-NH-, -NH-CH₂-O-, -S-CH₂-NH-, -NH-CH₂-S-, -O-N=CH-, -CH=N-O-, -S-N=CH-, -CH=N-S-, -O-NH-CH₂-, -CH₂-NH-O-, -S-NH-CH₂-, -CH₂-NH-S-, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -NH-NH-CH₂-, -CH₂-NH-NH-, -N=N-NH- o -NH-N=N-,

o G¹ tiene cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto y G² y G³ juntos o G³ y G⁴ juntos forman un grupo de fórmula:- CH=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, -CH=CH-CH=N-, -N=CH-N=CH-, -CH=N-CH=N-, -N=CH-CH=N-, -N=N-CH=CH-, -CH=CH-N=N-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-S-, -

S-CH=CH-, -CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-S-, -S-CH₂-CH₂-,
 -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -S-CH₂-S-, -S-CH₂-CH₂-S-, -CH=CH-NH-, -
 NH-CH=CH-, -CH₂-CH₂-NH-, -NH-CH₂-CH₂-, -N=CH-NH-, -NH-
 CH=N-, -NH-CH₂-NH-, -O-CH=N-, -N=CH-O-, -S-CH=N-, -N=CH-S-, -
 O-CH₂-NH-, -NH-CH₂-O-, -S-CH₂-NH-, -NH-CH₂-S-, -O-N=CH-, -
 CH=N-O-, -S-N=CH-, -CH=N-S-, -O-NH-CH₂-, -CH₂-NH-O-, -S-NH-
 CH₂-, -CH₂-NH-S-, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -NH-NH-CH₂-, -CH₂-
 NH-NH-, -N=N-NH- o -NH-N=N-,

y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10-miembros formado cuando G¹ y G² juntos, G² y G³ juntos o G³ y G⁴ juntos se enlazan lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, y cualquier anillo heterocíclico bicíclico así formado lleva opcionalmente 1 ó 2 grupos oxo o tioxo; o su sal de aceptación farmacéutica.

2. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal de aceptación farmacéutica, en donde cada uno de m, R¹, R², R³ y Q² tiene cualquiera de los significados definidos en reivindicación 1 y

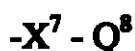
Z es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹¹), CO, CH(OR¹¹), CON(R¹¹), N(R¹¹)CO, SO₂N(R¹¹), N(R¹¹)SO₂, OC(R¹¹)₂, SC(R¹¹)₂ y N(R¹¹)C(R¹¹)₂, en donde R¹¹ es hidrógeno o (1-6C)alquilo; y

Q¹ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en el grupo Q¹-Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R¹²), CO,

CH(OR¹²), CON(R¹²), N(R¹²)CO, SO₂N(R¹²), N(R¹²)SO₂, CH=CH y C≡C en donde R¹² es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la Fórmula:-



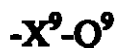
en donde X⁷ es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹⁴), CO, CH(OR¹⁴), CON(R¹⁴), N(R¹⁴)CO, SO₂N(R¹⁴), N(R¹⁴)SO₂, C(R¹⁴)₂O, C(R¹⁴)₂S y N(R¹⁴)C(R¹⁴)₂, en donde R¹⁴ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q⁸ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenal-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-

6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la Fórmula:



en donde X^8 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R^{16}), en donde R^{16} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^{15} es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquil o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la Fórmula:



en donde X^9 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R^{17}), en donde R^{17} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^9 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1 -Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo.

3. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal de aceptación farmacéutica, en donde cada uno de m, R^1 , R^2 , R^3 y Q^2 tiene cualquiera de los significados definidos en reivindicación 1 y

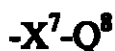
Z se selecciona de O, S, SO, SO_2 , N(R^{11}), CO, CH(OR^{11}), CON(R^{11}), N(R^{11})CO, $SO_2N(R^{11})$, N(R^{11}) SO_2 , OC(R^{11})₂, SC(R^{11})₂ y N(R^{11})C(R^{11})₂, en donde R^{11} es hidrógeno o (1-6C)alquilo; y

Q^1 es (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en el grupo Q^1 -Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO_2 , N(R^{12}), CO,

$\text{CH}(\text{OR}^{12})$, $\text{CON}(\text{R}^{12})$, $\text{N}(\text{R}^{12})\text{CO}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})$, $\text{N}(\text{R}^{12})\text{SO}_2$, $\text{CH}=\text{CH}$ y $\text{C}\equiv\text{C}$ en donde R^{12} es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la Fórmula



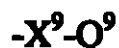
en donde X^7 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO_2 , $\text{N}(\text{R}^{14})$, CO, $\text{CH}(\text{OR}^{14})$, $\text{CON}(\text{R}^{14})$, $\text{N}(\text{R}^{14})\text{CO}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{14})$, $\text{N}(\text{R}^{14})\text{SO}_2$, $\text{C}(\text{R}^{14})_2\text{O}$, $\text{C}(\text{R}^{14})_2\text{S}$ y $\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{R}^{14})_2$, en donde R^{14} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^8 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-

6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la Fórmula:



en donde X^8 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R^{16}), en donde R^{16} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^{15} es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquil o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la Fórmula:

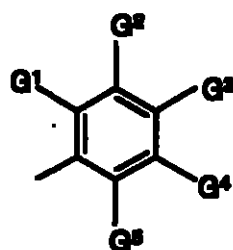


en donde X^9 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R^{17}), en donde R^{17} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^9 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1 -Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo.

4. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal de aceptación farmacéuticamente aceptable, en donde cada uno de m, R^1 , R^2 , R^3 , Z y Q^1 tiene cualquiera de los significados definidos en reivindicación 1 y

Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G^1 es halógeno o trifluorometilo,
cada uno de G^2 y G^5 es hidrógeno,

405

G^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxí, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (1-6C)alcoxi, y G^4 es halógeno o (1-6C)alcoxi.

5. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal de aceptación farmacéutica, en donde cada uno de m , R^1 , R^2 , R^3 , Z y Q^1 tiene cualquiera de los significados definidos en reivindicación 1 y

Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia en donde G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: -O-CH₂-O-,

cada uno de G^3 y G^4 , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxí, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi, y G^5 es halógeno.

6. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde :

m es 0 ó m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 6- ó 7- y se selecciona de hidroxí, amino, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamido, propionamido, benciloxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi y 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en el sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CH=CH y C≡C,

y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ se selecciona de propoxi, isopropoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, fenoxi, benciloxi, tetrahydrofuran-3-iloxi, tetrahydropiran-3-iloxi, tetrahydropiran-4-iloxi, 2-imidazol-1-iletexi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletexi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletexi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletexi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletexi, 2-homopiperidin-1-iletexi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, homopiperidin-3-iloxi, homopiperidin-4-iloxi, homopiperidin-3-ilmetoxi, 2-piperazin-1-iletexi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletexi o 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

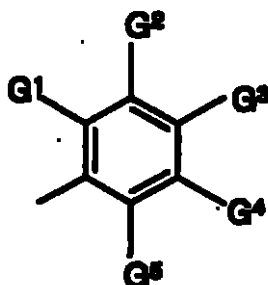
y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo y metoxi,

407

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

cada uno de R² y R³ es hidrógeno; y

Q² es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G¹ se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, y cada uno de G², G³, G⁴ y G⁵, que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, o G¹ y G² juntos forman un grupo de fórmula:- -CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- o -O-CH₂-O-, y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10-miembros así formado lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi, y cualquier anillo heterocíclico bicíclico así formado lleva opcionalmente 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, y cada uno de G³, G⁴ y G⁵, que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi;

o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

7. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde m es 0 ó m es 1 y el grupo R¹ se localiza en la posición 6- ó 7- y se selecciona de hidroxilo, amino, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamido, propionamido, benciloxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi,

468

pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi y 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en un sustituyente R¹ se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CH=CH y C≡C,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en un sustituyente en R¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

el grupo Q¹-Z- se selecciona de fenoxi, benciloxi, tetrahydrofuran-3-iloxi, tetrahydropiran-3-iloxi, tetrahydropiran-4-iloxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, homopiperidin-3-iloxi, homopiperidin-4-iloxi, homopiperidin-3-

409

ilmetoxi, 2-piperazin-1-iletóxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletóxi o 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

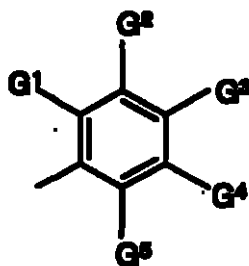
y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxí, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxí, amino, metilo, etilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en donde el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

cada uno de R^2 y R^3 es hidrógeno; y

Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G^1 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, y cada uno de G^2 , G^3 , G^4 y G^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxí, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula:- $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10-miembros así formado lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxí, metilo, etilo, metoxi y etoxi, y cualquier anillo heterocíclico bicíclico así formado lleva opcionalmente 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, y cada uno de G^3 , G^4 y G^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan

410

de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi;

o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

8. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

m es 1 y el grupo R¹ se localiza en la posición 7- y se selecciona de hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, benciloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[(2S)-2-(N-metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metilsulfoniletoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, 2-(2-metoxietoxi)etoxi, 2-(4-piridiloxi)etoxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi y 4-piridilmetoxi;

y en donde cualquier grupo CH₂ en un sustituyente R¹ que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxilo en dicho grupo CH₂;

el grupo Q¹-Z- se selecciona de tetrahydrofuran-3-iloxi, tetrahydropiran-4-iloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 3-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-3-iloxi, 4-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, N-metilpiperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi,

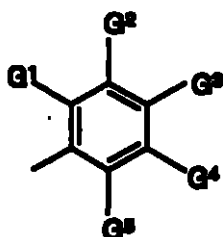
411

y en donde cualquier grupo CH_2 en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxilo en dicho grupo CH_2 ;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo $\text{Q}^1\text{-Z-}$ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

cada uno de R^2 y R^3 es hidrógeno; y

Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G^1 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, vinilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y pirrolidin-1-ilo, G^2 es hidrógeno, cada uno de G^3 y G^4 , que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, y G^5 es hidrógeno o metoxi, o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10-miembros así formado lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo y metoxi, y cada uno de G^3 , G^4 y G^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo y metoxi; o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

9. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-

-412

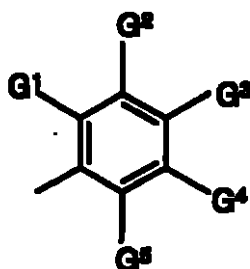
trifluoroetoxi, benciloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[(2S)-2-carbamoilpirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-(N-metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-(4-piridiloxi)etoxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi, 4-piridilmetoxi y 2-cianopirid-4-ilmetoxi,

y en donde cualquier grupo CH₂ en un sustituyente R¹ que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxil en dicho grupo CH₂;

el grupo Q¹-Z- se selecciona de tetrahidropiran-4-iloxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, 3-morfolinopropoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 4-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi;

cada uno de R² y R³ es hidrógeno; y

Q² es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G¹ se selecciona de cloro, bromo, trifluorometilo, metilo, metoxi y pirrolidin-1-ilo, G² es hidrógeno, G³ se selecciona de hidrógeno y cloro, G⁴ es metoxi, y G⁵ es hidrógeno,

413

o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: - $O-CH=CH-$, $-O-CH=C(Cl)-$ ó $-O-CH_2-O-$, cada uno de G^3 y G^4 es hidrógeno, y G^5 es hidrógeno o cloro; o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

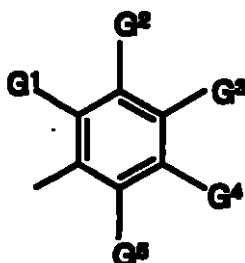
10. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, benciloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[(2S)-2-carbamoilpirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-(N-metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-(4-piridiloxi)etoxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi y 4-piridilmetoxi;

el grupo Q^1 -Z- group se selecciona de tetrahidropiran-4-iloxi, 4-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi;

cada uno R^2 y R^3 es hidrógeno; y

Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia



Ia

en donde G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: - $O-CH_2-O-$, cada uno de G^3 y G^4 es hidrógeno, y G^5 es cloro; o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

4/41

11. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5,7-di-(3-morfolinopropoxi)quinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxil-5-tetrahidropiran-4-iloxi]quinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-(3-morfolinopropoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-[2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-(2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidrofuran-3-iloxiquinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-(3-morfolinopropoxi)-5-tetrahidrofuran-3-iloxiquinazolina, 4-(5-cloronaft-1-ilamino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina, 4-(3-clorobenzofuran-7-ilamino)-7-metoxi-5-N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina, 7-benciloxi-4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5-piperidin-4-iloxiquinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-(3-metilsulfonilpropoxi)-5-piperidin-4-iloxiquinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-metoxi-5-piperidin-4-ilmetoxiquinazolina, 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina, 4-(2,5-dimetoxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina, 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-(2-piperidinoetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-(2-morfolinoetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-(2-piperidinoetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-(4-

415

piridiloxietoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-{2-[(2S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi}-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-{2-[(2S)-2-(N-metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi}-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-(4-piridilmetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(5-metoxi-2-pirrolidin-1-ilanilino)-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxil-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina y 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5-ciclopentiloxi-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina; o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

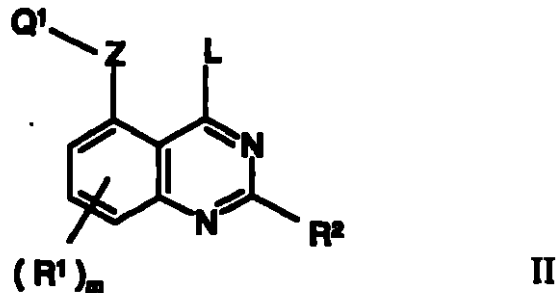
12. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-ciclopentiloxi-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-piperidin-4-iloxiquinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-metoxi-5-piperidin-4-iloxiquinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-metoxi-5-piperidin-4-ilmetoxiquinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-(2-piperidinoetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-piridiloxi)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-piperidin-4-ilmetoxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina y 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-(N-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina; o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

416

13. Un proceso para la preparación de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal de aceptación farmacéutica, de acuerdo con reivindicación 1, que comprende:-

(a) la reacción de una quinazolina de la Fórmula II



en donde L es un grupo desplazable y Q^1 , Z, m, R^1 y R^2 tienen cualquiera de los significados definidos en reivindicación 1 excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con una anilina de la Fórmula

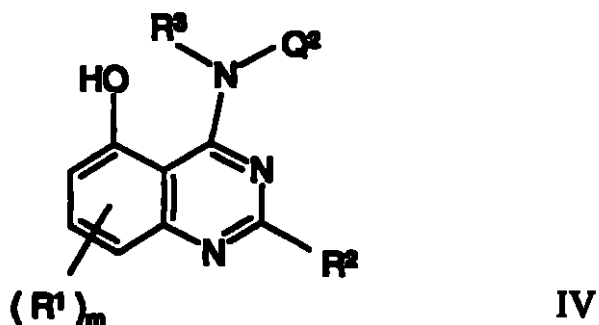


en donde Q^2 y R^3 tienen cualquiera de los significados definidos en reivindicación 1 excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual cualquier grupo protector que esté presente se retira por medios convencionales;

(b) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde Z es un átomo de oxígeno, el acoplamiento de un alcohol de la Fórmula



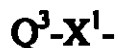
en donde Q^1 tiene cualquiera de los significados definidos en reivindicación 1 excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con una quinazolina de la Fórmula IV



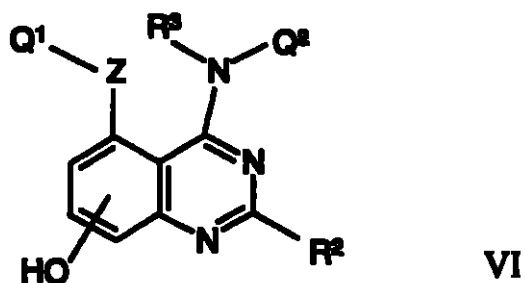
47

en donde m , R^1 , R^2 , R^3 y Q^2 tienen cualquiera de los significados definidos en reivindicación 1 excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual cualquier grupo protector que esté presente se retira por medios convencionales;

(c) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde m es 1 y R^1 es un grupo de la Fórmula



en donde Q^3 es un grupo aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenil(1-6C)alquilo, heteroaril-(1-6C)alquilo o heterociclil-(1-6C)alquilo y X^1 es un átomo de oxígeno, el acoplamiento de una quinazolina de la Fórmula VI



en donde Q^1 , Z , R^2 , R^3 y Q^2 tienen cualquiera de los significados definidos en reivindicación 1 excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un alcohol apropiado en donde cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual cualquier grupo protector que esté presente se retira por medios convencionales;

(d) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde R^1 es un grupo hidroxilo, la escisión de un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde R^1 es un grupo (1-6C)alcoxi o arilmetoxi;

(e) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde Q^1 , R^1 o Q^2 contiene un grupo amino primario o secundario, la escisión del compuesto correspondiente de Fórmula I en donde Q^1 , R^1 o contiene un grupo amino primario o secundario protegido;

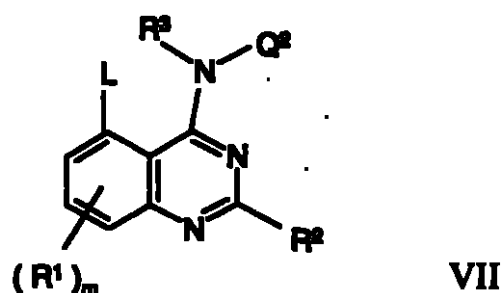
(f) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde Q^1 , R^1 o Q^2 contiene un grupo (1-6C)alcoxi o (1-6C)alcoxi sustituido o un grupo (1-6C)alquilamino o (1-6C)alquilamino sustituido, la alquilación de

7/6
418

un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde Q^1 , R^1 o Q^2 contiene un grupo hidroxilo o un grupo amino primario o secundario, según lo apropiado;

(g) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde Q^1 , R^1 o Q^2 contiene un grupo (1-6C)alcoxi amino-hidroxilo-disustituido, la reacción de un compuesto de la Fórmula I en donde Q^1 , R^1 o Q^2 contiene un grupo (1-6C)alcoxi epoxi-sustituido con un compuesto heterociclilo o una amina apropiada;

(h) la reacción de una quinazolina de la Fórmula VII



en donde L es un grupo desplazable y m, R^1 , R^2 , R^3 y Q^2 tienen cualquiera de los significados definidos en reivindicación 1 excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un compuesto de la Fórmula



en donde Q^1 y Z tienen cualquiera de los significados definidos en reivindicación 1 excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual cualquier grupo protector que esté presente se retira por medios convencionales; o

(i) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde Q^1 , R^1 o Q^2 contiene un grupo (1-6C)alcoxi amino-sustituido, la reacción de un compuesto de la Fórmula I en donde Q^1 , R^1 o Q^2 contiene un grupo (1-6C)alcoxi halógeno-sustituido con un compuesto heterociclilo o una amina apropiada;

y cuyo se requiere una sal de aceptación farmacéutica de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, puede obtenerse un procedimiento convencional.

767

619

14. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal de aceptación farmacéutica, como se define en reivindicación 1 en asociación con un diluyente o portador de aceptación farmacéutica.

15. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal de aceptación farmacéutica, como se define en reivindicación 1 para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

16. El uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal de aceptación farmacéutica, como se define en reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento para uso como agente anti-invasivo en la contención y/o tratamiento de enfermedad de tumor sólido.

INFORME INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA
Información sobre miembros de familia de patente

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 01/02424

768
420

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro (s) de familia de patente	Fecha de publicación
US 5962458 A	05-10-1999	AT 203524 T AU 712370 B AU 1106197 A BR 9612043 A CZ 9801882 A DE 69614147 D EP 0873319 A WO 9722596 A HU 9901243 A JP 2000515114 T NO 982784 A PL 327310 A SK 82898 A TR 9901115 T TW 411274 B US 6071921 A US 6258951 B ZA 9610597 A	15-08-2001 04-11-1999 14-07-1997 28-12-1999 18-09-1998 30-08-2001 28-10-1998 28-06-1997 30-08-1999 14-11-2000 17-08-1998 07-12-1998 04-11-1998 21-08-1998 11-11-2000 06-06-2000 10-07-2001 18-06-1997
EP 0566226 A	20-10-1993	AT 130000 T AU 661533 B AU 3101093 A CA 2086968 A,C CZ 282038 B DE 69300754 D DE 69300754 T DK 566226 T ES 2078798 T FI 930208 A GR 3018143 T HK 36497 A HU 63153 A HU 9500185 A IL 104479 A KR 229294 B MX 9300277 A NO 301541 B NZ 245662 A RU 2127263 C SK 1693 A US 5457105 A US 5616582 A ZA 9300015 A JP 2994165 B JP 6073025 A	15-11-1995 27-07-1995 22-07-1993 21-07-1993 16-04-1997 14-12-1995 28-03-1996 18-03-1996 16-12-1995 21-07-1993 29-02-1996 04-04-1997 28-07-1993 28-07-1995 22-12-1999 01-11-1999 30-06-1994 10-11-1997 26-09-1995 10-03-1999 09-09-1993 10-10-1995 01-04-1997 20-07-1993 27-12-1999 15-03-1994
WO 9861428 A	02-12-1999	AU 4317399 A EP 1082311 A NO 20005864 A	13-12-1999 14-03-2001 29-01-2001
WO 9813354 A	02-04-1998	AU 729968 B AU 4561397 A BR 9711302 A CN 1231662 A CZ 9901039 A EP 0929530 A JP 2001500891 T NO 991422 A	15-02-2001 17-04-1998 17-08-1999 13-10-1999 16-06-1999 21-07-1999 23-01-2001 24-03-1999

INF RME INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA
 Información sobre miembros de familia de patente

Solicitud Internacional No.
 PCT/GB 01/02424

269
 521

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro (s) de familia de patente	Fecha de publicación
WO 9813354 A		PL 332385 A SK 38999 A TR 9900874 T HU 9902850 A	13-09-1999 08-10-1999 21-07-1999 28-04-2000
WO 0031048 A	02-06-2000	AU 6261299 A EP 1131304 A NO 20012465 A	13-06-2000 12-09-2001 13-07-2001
WO 9955683 A	04-11-1999	AU 2850999 A BR 9910025 A CN 1298396 T EP 1076652 A NO 20005453 A	18-11-1999 28-12-2000 08-06-2001 21-02-2001 20-12-2000
US 5955464 A	21-09-1999	AT 179708 T AU 3933095 A DE 69509553 D DE 69509553 T EP 0794953 A WO 9816960 A JP 10509972 T	15-05-1999 19-08-1996 10-06-1999 02-09-1999 17-09-1997 08-06-1996 29-09-1998

INFORME INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA

Solicitud Internacional No.
PTC/GB 01/02424

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

IPC 7 C07D413/12 C07D403/12 C07D401/12 C07D235/06 A61K31/505'
A61P35/00

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o con ambas, la Clasificación Nacional e IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido y símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K

Documentación buscada distinta de la documentación mínima siempre que dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base electrónica de datos consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, eventualmente, términos de búsqueda empleados)

EPO-Internal, Datos WPI, CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría ^o	Designación del documento, con indicación, si se considera apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reivindicación No.
X	US 5 962 458 A (LOHMANN JEAN-JACQUES MARCEL ET AL) 5 de octubre de 1999 (1999-10-05) Columna 7, línea 48 – línea 49 Columna 10, línea 48 – línea 58	1-16
X	EP 0 566 226 A (ZENECA LTD) 20 de octubre de 1993 (1993-10-20) p. 52, tabla IV, Compuesto 3	1-16
X	WO 99 61428 A (WAYNE HUGHES INST) 2 de diciembre de 1999 (1999-12-02) p.8, primera fórmula estructural p.9, segunda fórmula estructural extracto	1-16

☒ Otros documentos se enumeran en la continuación de cuadro C.

☒ Miembros de la familia de patente se enumeran en el anexo.

* Categorías especiales de los documentos citados:

"A" documento que define el estado general del arte pero que no se considera que sea de relevancia particular

"E" documento anterior pero publicado en la fecha de presentación internacional o después

"L" documento que puede arrojar dudas con respecto a la reivindicación (reivindicaciones) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra designación u otra razón especial (como se especifica)

"O" documento referente a una revelación verbal, uso, exhibición u otros medios

"P" documento publicado con anterioridad a la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reclamada

"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la aplicación pero citado para entender el principio o teoría subyacente a la invención.

"X" documento de particular relevancia; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implica un paso innovador si el documento se toma solo.

"Y" documento de particular relevancia; la invención reivindicada no puede considerarse que implica un paso innovador si el documento se combina con uno o más de dichos documentos, siendo obvia dicha combinación a una persona con habilidades en el arte.

"&" documento miembro de la misma familia de patente

Fecha de la conclusión actual de la búsqueda internacional

17 de septiembre de 2001

Fecha de envío por correo del informe de búsqueda internacional

21/09/2001

Nombre y dirección postal de la Oficina de Búsqueda Internacional (ISA)

European Patent Office
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Fritz, M

INFORME INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA

Solicitud Internacional No.
PTC/GB 01/02424

423

C. (continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Designación del documento, con indicación, si se considera apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reivindicación No.
X	WO 98 13354 A (LOHMANN JEAN JACQUES MARCEL ; HENNEQUIN LAURENT FRANCOIS AND (FR) ;) 2 de abril de 1998 (1998-04-02) página 21, línea 9 -página 23, línea 10	1-16
A	WO 00 31048 A (BRIDGES ALEXANDER JAMES ; WARNER LAMBERT CO (US) ; DRISCOLL DENISE () 2 de junio de 2000 (2000-06-02) p. 6, compuesto 1 extracto	1-16
A.	WO 99 55683 A (SHANKER RAVI MYSORE :NORRIS TIMOTHY (US) ; PFIZER PROD INC (US) ; AL) 4 de noviembre de 1999 (1999-11-04) todo el documento	1-16
A	Us 5 955 464 A (BARKER ANDREW JOHN) 21 de septiembre de 1999 (1999-09-21) todo el documento	1-16

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

424
Folio 172

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CASTRO DUQUE RAMIRO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	02 117241
	Solicitud internacional	GB01/02424
	Fecha inicio fase nacional	06/01/2003
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1312
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

2 SET. 2003

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10