Brigard & Castro
Abogados

Apartado 3692

425 - 443

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02117241 00000002 Folios: 54
Fecha radic: 2003-04-15 16:41:35
Tramite : 375 FASE NACI 389 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

AS: 89.160

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

REF: Expediente No. 02 117.241 - Solicitud de Patente FASE NACIONAL a nombre 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. Copia certificada por la Oficina Europea de Patentes, de la primera solicitud presentada para la misma invención, de la cual REIVINDICAMOS PRIORIDAD.

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, Abril 15, 2003
CPB/hsr

89.160

P.B. 5818 - Patentlaan 2
2280 HV Rijswijk (ZH)
☎ +31 70 340 2040
TX 31651 epo nl
FAX +31 70 340 3016

Europäisches Patentamt | European Patent Office | Office européen des brevets

Generaldirektion 1 | Directorate General 1 | Direction Générale 1

426 X44

COURRIER RECU
12 MAR. 2003
Cabinet Beau de Loménie

Portal, Gérard
Cabinet Beau de Loménie
158, rue de l'Université
75340 Paris Cédex 07
FR

Datum/Date: 06/03/03

Zeichen/Ref./Rif.	Anmeldung Nr./Application No./Demande n°./Patent Nr./Patent No./Brevet n°.
3J9200501/GPO/C	00401581.4 2101

Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire: AstraZeneca AB

Übersendung von/Transmission of/Envoi de

Antrag vom/Request dated/Requête du 28/02/03

- ☐ Kopien bei Akteneinsicht nach Regel 94(3) EPÜ / Copies in the case of inspection of files pursuant to Rule 94(3) EPC / Copies en cas d'inspection publique selon la règle 94(3) CBE
- ☐ Beglaubigung / Certification / Certification
- ☒ 1 Prioritätsbeleg(e)/priority document(s)/document(s) de priorité R. 94(4)
- ☐ ___ Ausfertigung(en) der Patenturkunde nach Regel 54(2) EPÜ / Duplicate of the patent certificate pursuant to Rule 54(2) EPC / Duplicata du certificat de brevet, selon la Règle 54(2) CBE
- ☐ Auszug aus dem Register nach Regel 92(3) EPÜ / Extract from the register pursuant to Rule 92(3) EPC / Extrait du registre selon la Règle 92(3) CBE
- ☐ Auskunft aus den Akten nach Regel 85 EPÜ / Communication of information contained in the files pursuant to Rule 85 EPC / Communication d'informations contenues dans le dossier selon la Règle 85 CBE
- ☐ Akteneinsicht nach Regel 94(2) EPÜ / Inspection of files pursuant to Rule 94(2) EPC / Inspection publique selon la Règle 94(2) CBE

PERON L (TEL: 3632)

Europäisches Patentamt	European Patent Office	Office européen des brevets

Bescheinigung | Certificate | Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. | Patent application No. | Demande de brevet n°

00401581.4

Der Präsident des Europäischen Patentamts:
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk

DEN HAAG, DEN
THE HAGUE, 06/03/03
LA HAYE, LE

EPA/EPO/OEB Form 1014 - 02.91

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

128
146

Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation

Anmeldung Nr.:
Application no.:
Demande n°: 00401581.4

Anmeldetag:
Date of filing:
Date de dépôt: 06/06/00

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
AstraZeneca AB
151 85 Södertälje
SWEDEN

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:
Quinazoline derivatives

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat: State: Pays:	Tag: Date: Date:	Aktenzeichen: File no. Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:
/

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten:
Contracting states designated at date of filing:
Etats contractants désignés lors du dépôt: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

QUINAZOLINE DERIVATIVES

The invention concerns certain novel quinazoline derivatives, or pharmaceutically-acceptable salts thereof, which possess anti-tumour activity and are accordingly useful in methods of treatment of the human or animal body. The invention also concerns processes for the manufacture of said quinazoline derivatives, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in therapeutic methods, for example in the manufacture of medicaments for use in the prevention or treatment of solid tumour disease in a warm-blooded animal such as man.

Many of the current treatment regimes for cell proliferation diseases such as psoriasis and cancer utilise compounds which inhibit DNA synthesis. Such compounds are toxic to cells generally but their toxic effect on rapidly dividing cells such as tumour cells can be beneficial. Alternative approaches to anti-tumour agents which act by mechanisms other than the inhibition of DNA synthesis have the potential to display enhanced selectivity of action.

In recent years it has been discovered that a cell may become cancerous by virtue of the transformation of a portion of its DNA into an oncogene i.e. a gene which, on activation, leads to the formation of malignant tumour cells (Bradshaw, Mutagenesis, 1986, 1, 91). Several such oncogenes give rise to the production of peptides which are receptors for growth factors. Activation of the growth factor receptor complex subsequently leads to an increase in cell proliferation. It is known, for example, that several oncogenes encode tyrosine kinase enzymes and that certain growth factor receptors are also tyrosine kinase enzymes (Yarden *et al.*, Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsen *et al.*, Ann. Reports in Med. Chem., 1989, Chpt. 13). The first group of tyrosine kinases to be identified arose from such viral oncogenes, for example $pp60^{v\text{-}Src}$ tyrosine kinase (otherwise known as v-Src), and the corresponding tyrosine kinases in normal cells, for example $pp60^{c\text{-}Src}$ tyrosine kinase (otherwise known as c-Src).

Receptor tyrosine kinases are important in the transmission of biochemical signals which initiate cell replication. They are large enzymes which span the cell membrane and possess an extracellular binding domain for growth factors such as epidermal growth factor (EGF) and an intracellular portion which functions as a kinase to phosphorylate tyrosine amino acids in proteins and hence to influence cell proliferation. Various classes of receptor tyrosine kinases are known (Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60, 43-73) based on families of growth factors which bind to different receptor tyrosine kinases. The classification

includes Class I receptor tyrosine kinases comprising the EGF family of receptor tyrosine kinases such as the EGF, TGFα, Neu and erbB receptors, Class II receptor tyrosine kinases comprising the insulin family of receptor tyrosine kinases such as the insulin and IGFI receptors and insulin-related receptor (IRR) and Class III receptor tyrosine kinases comprising the platelet-derived growth factor (PDGF) family of receptor tyrosine kinases such as the PDGFα, PDGFβ and colony-stimulating factor 1 (CSF1) receptors.

It is also known that certain tyrosine kinases belong to the class of non-receptor tyrosine kinases which are located intracellularly and are involved in the transmission of biochemical signals such as those that influence tumour cell motility, dissemination and invasiveness and subsequently metastatic tumour growth (Ullrich *et al.*, Cell, 1990, 61, 203-212, Bolen *et al.*, FASEB J., 1992, 6, 3403-3409, Brickell *et al.*, Critical Reviews in Oncogenesis, 1992, 3, 401-406, Bohlen *et al.*, Oncogene, 1993, 8, 2025-2031, Courtneidge *et al.*, Semin. Cancer Biol., 1994, 5, 239-246, Lauffenburger *et al.*, Cell, 1996, 84, 359-369, Hanks *et al.*, BioEssays, 1996, 19, 137-145, Parsons *et al.*, Current Opinion in Cell Biology, 1997, 9, 187-192, Brown *et al.*, Biochimica et Biophysica Acta, 1996, 1287, 121-149 and Schlaepfer *et al.*, Progress in Biophysics and Molecular Biology, 1999, 71, 435-478). Various classes of non-receptor tyrosine kinases are known including the Src family such as the Src, Lyn and Yes tyrosine kinases, the Abl family such as Abl and Arg and the Jak family such as Jak 1 and Tyk 2.

It is known that the Src family of non-receptor tyrosine kinases are highly regulated in normal cells and in the absence of extracellular stimuli are maintained in an inactive conformation. However, some Src family members, for example c-Src tyrosine kinase, is frequently significantly activated (when compared to normal cell levels) in common human cancers such as gastrointestinal cancer, for example colon, rectal and stomach cancer (Cartwright *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990, 87, 558-562 and Mao *et al.*, Oncogene, 1997, 15, 3083-3090), and breast cancer (Muthuswamy *et al.*, Oncogene, 1995, 11, 1801-1810). The Src family of non-receptor tyrosine kinases has also been located in other common human cancers such as non-small cell lung cancers (NSCLCs) including adenocarcinomas and squamous cell cancer of the lung (Mazurenko *et al.*, European Journal of Cancer, 1992, 28, 372-7), bladder cancer (Fanning *et al.*, Cancer Research, 1992, 52, 1457-62), oesophageal cancer (Jankowski *et al.*, Gut, 1992, 33, 1033-8), cancer of the prostate, ovarian cancer (Wiener *et al.*, Clin. Cancer Research, 1999, 5, 2164-70) and pancreatic cancer

(Lutz *et al.*, Biochem. and Biophys. Res. Comm., 1998, 243, 503-8). As further human tumour tissues are tested for the Src family of non-receptor tyrosine kinases it is expected that its widespread prevalance will be established.

It is further known that the predominant role of c-Src non-receptor tyrosine kinase is to regulate the assembly of focal adhesion complexes through interaction with a number of cytoplasmic proteins including, for example, focal adhesion kinase and paxillin. In addition c-Src is coupled to signalling pathways that regulate the actin cytoskeleton which facilitates cell motility. Cellular motility is necessarily required for a localised tumour to progress through the stages of dissemination into the blood stream, invasion of other tissues and initiation of metastatic tumour growth. For example, colon tumour progression from localised to disseminated, invasive metastatic disease has been correlated with c-Src non-receptor tyrosine kinase activity (Brunton *et al.*, Oncogene, 1997, 14, 283-293, Fincham *et al.*, EMBO J, 1998, 17, 81-92 and Verbeek *et al.*, Exp. Cell Research, 1999, 248, 531-537).

Accordingly it has been recognised that an inhibitor of such non-receptor tyrosine kinases should be of value as a selective inhibitor of the motility of tumour cells and as a selective inhibitor of the dissemination and invasiveness of mammalian cancer cells leading to inhibition of metastatic tumour growth. In particular an inhibitor of such non-receptor tyrosine kinases should be of value as an anti-invasive agent for use in the containment and/or treatment of solid tumour disease.

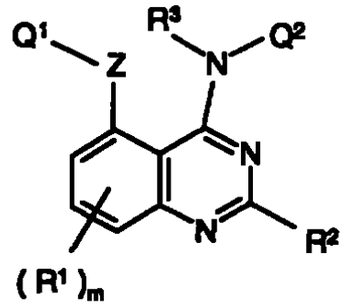
We have now found that surprisingly certain quinazoline derivatives possess potent anti-tumour activity. Without wishing to imply that the compounds disclosed in the present invention possess pharmacological activity only by virtue of an effect on a single biological process, it is believed that the compounds provide an anti-tumour effect by way of inhibition of one or more of the non-receptor tyrosine-specific protein kinases that are involved in the signal transduction steps which lead to the invasiveness and migratory ability of metastasising tumour cells. In particular, it is believed that the compounds of the present invention provide an anti-tumour effect by way of inhibition of the Src family of non-receptor tyrosine kinases.

It is also known that c-Src non-receptor tyrosine kinase enzyme is involved in the control of osteoclast-driven bone resorption (Soriano *et al.*, Cell, 1991, 64, 693-702; Boyce *et al.*, J. Clin. Invest., 1992, 90, 1622-1627; Yoneda *et al.*, J. Clin. Invest., 1993, 91, 2791-2795 and Missbach *et al.*, Bone, 1999, 24, 437-49). An inhibitor of c-Src non-receptor tyrosine kinase is therefore of value in the prevention and treatment of bone diseases such as

osteoporosis, Paget's disease, metastatic disease in bone and tumour-induced hypercalcaemia.

The compounds of the present invention are also useful in inhibiting the uncontrolled cellular proliferation which arises from various non-malignant diseases such as inflammatory diseases (for example rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease), fibrotic diseases (for example hepatic cirrhosis and lung fibrosis), glomerulonephritis, multiple sclerosis, psoriasis, hypersensitivity reactions of the skin, blood vessel diseases (for example atherosclerosis and restenosis), allergic asthma, insulin-dependent diabetes, diabetic retinopathy and diabetic nephropathy.

According to one aspect of the invention there is provided a quinazoline derivative of the Formula I



I

wherein m is 0, 1, 2 or 3;

each R^1 group, which may be the same or different, is selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, isocyano, nitro, hydroxy, mercapto, amino, formyl, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, (3-6C)alkenoylamino, N-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkenoylamino, (3-6C)alkynoylamino, N-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkynoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :

$$Q^3\text{-}X^1\text{-}$$

wherein X^1 is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^4)$, CO, $CH(OR^4)$, $CON(R^4)$, $N(R^4)CO$, $SO_2N(R^4)$, $N(R^4)SO_2$, $OC(R^4)_2$, $SC(R^4)_2$ and $N(R^4)C(R^4)_2$, wherein R^4 is

hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^3 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl, or $(R^1)_m$ is (1-3C)alkylenedioxy,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^5)$, CO, $CH(OR^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, $SO_2N(R^5)$, $N(R^5)SO_2$, CH=CH and C≡C wherein R^5 is hydrogen or (1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2=CH- or HC≡C- group within a R^1 substituent optionally bears at the terminal CH_2= or HC≡ position a substituent selected from halogeno, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl or from a group of the formula :

$$Q^4-X^2-$$

wherein X^2 is a direct bond or is selected from CO and $N(R^6)CO$, wherein R^6 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^4 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :

$$-X^3-Q^5$$

wherein X^3 is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^7)$, CO, $CH(OR^7)$, $CON(R^7)$, $N(R^7)CO$, $SO_2N(R^7)$, $N(R^7)SO_2$, $C(R^7)_2O$, $C(R^7)_2S$ and $N(R^7)C(R^7)_2$, wherein R^7 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^5 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :

$$-X^4-R^8$$

wherein X^4 is a direct bond or is selected from O and $N(R^9)$, wherein R^9 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^8 is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl, or from a group of the formula :

$$-X^5-Q^6$$

wherein X^5 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{10})$, wherein R^{10} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^6 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, (1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxy,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents;

R^2 is hydrogen or (1-6C)alkyl;

R^3 is hydrogen or (1-6C)alkyl;

Z is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^{11})$, CO, $CH(OR^{11})$, $CON(R^{11})$, $N(R^{11})CO$, $SO_2N(R^{11})$, $N(R^{11})SO_2$, $OC(R^{11})_2$, $SC(R^{11})_2$ and $N(R^{11})C(R^{11})_2$, wherein R^{11} is hydrogen or (1-6C)alkyl;

Q^1 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl, or, when Z is a direct bond or O, Q^1 may be (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl,

(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylthio-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphinyl-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within the Q^1-Z- group are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from 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 and C≡C wherein R^{12} is hydrogen or (1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2=CH- or HC≡C- group within the Q^1-Z- group optionally bears at the terminal CH_2= or HC≡ position a substituent selected from halogeno, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl or from a group of the formula :

$$Q^7-X^6-$$

wherein X^6 is a direct bond or is selected from CO and $N(R^{13})CO$, wherein R^{13} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^7 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within the Q^1-Z- group optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :

$$-X^7-Q^8$$

wherein X^7 is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^{14})$, CO, $CH(OR^{14})$, $CON(R^{14})$, $N(R^{14})CO$, $SO_2N(R^{14})$, $N(R^{14})SO_2$, $C(R^{14})_2O$, $C(R^{14})_2S$ and $N(R^{14})C(R^{14})_2$, wherein R^{14} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^8 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :

$$-X^8-R^{15}$$

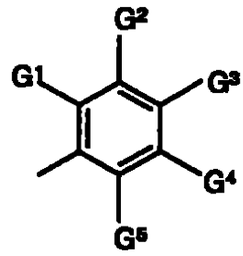
wherein X^8 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{16})$, wherein R^{16} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^{15} is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, or from a group of the formula :

$$-X^9-Q^9$$

wherein X^9 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{17})$, wherein R^{17} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^9 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, (1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents; and

Q^2 is an aryl group of formula Ia



Ia

wherein G^1 is selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl,

N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, (3-6C)alkenoylamino, N-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkenoylamino, (3-6C)alkynoylamino, N-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkynoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :

$$-X^{10}-R^{18}$$

wherein X^{10} is a direct bond or is selected from O and $N(R^{19})$, wherein R^{19} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^{18} is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, or from a group of the formula :

$$-X^{11}-Q^{10}$$

wherein X^{11} is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^{20})$, CO, $CH(OR^{20})$, $CON(R^{20})$, $N(R^{20})CO$, $SO_2N(R^{20})$, $N(R^{20})SO_2$, $C(R^{20})_2O$, $C(R^{20})_2S$ and $N(R^{20})C(R^{20})_2$, wherein R^{20} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^{10} is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, (1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxy, and any heterocyclyl group within Q^{10} optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents,

and each of G^2, G^3, G^4 and G^5, which may be the same or different, is selected from hydrogen, halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,

or G^1 and G^2 together form a group of formula :- -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-, $-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-S-$, $-S-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-S-CH_2-S-$, $-S-CH_2-CH_2-S-$, -CH=CH-NH-, -NH-CH=CH-, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-CH_2-$, -N=CH-NH-, -NH-CH=N-, $-NH-CH_2-NH-$, -O-CH=N-, -N=CH-O-, -S-CH=N-, -N=CH-S-, $-O-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-O-$, $-S-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-S-$, -O-N=CH-, -CH=N-O-, -S-N=CH-, -CH=N-S-, $-O-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-O-$, $-S-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-S-$, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, $-NH-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-NH-$, -N=N-NH- or -NH-N=N-,

or G^1 has any of the meanings defined hereinbefore and G^2 and G^3 together or G^3 and G^4 together form a group of formula :- -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-, $-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-S-$, $-S-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-S-CH_2-S-$, $-S-CH_2-CH_2-S-$, -CH=CH-NH-, -NH-CH=CH-, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-CH_2-$, -N=CH-NH-, -NH-CH=N-, $-NH-CH_2-NH-$, -O-CH=N-, -N=CH-O-, -S-CH=N-, -N=CH-S-, $-O-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-O-$, $-S-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-S-$, -O-N=CH-, -CH=N-O-, -S-N=CH-, -CH=N-S-, $-O-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-O-$, $-S-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-S-$, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, $-NH-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-NH-$, -N=N-NH- or -NH-N=N-,

and the 9- or 10-membered bicyclic heteroaryl or heterocyclic ring formed when G^1 and G^2 together, G^2 and G^3 together or G^3 and G^4 together are linked optionally bears on the heteroaryl or heterocyclic portion of the bicyclic ring 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino, and any bicyclic heterocyclic ring so formed optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo groups;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

According to a further aspect of the invention there is provided a quinazoline derivative of the Formula I wherein each of m, R^1, R^2, R^3 and Q^2 has any of the meanings defined hereinbefore and

Z is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^{11})$, CO, $CH(OR^{11})$, $CON(R^{11})$, $N(R^{11})CO$, $SO_2N(R^{11})$, $N(R^{11})SO_2$, $OC(R^{11})_2$, $SC(R^{11})_2$ and $N(R^{11})C(R^{11})_2$, wherein R^{11} is hydrogen or (1-6C)alkyl; and

Q^1 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within the Q^1-Z- group are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from 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 and C≡C wherein R^{12} is hydrogen or (1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within the Q^1-Z- group optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio,

(1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :

$$-X^7-Q^8$$

wherein X^7 is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^{14})$, CO, $CH(OR^{14})$, $CON(R^{14})$, $N(R^{14})CO$, $SO_2N(R^{14})$, $N(R^{14})SO_2$, $C(R^{14})_2O$, $C(R^{14})_2S$ and $N(R^{14})C(R^{14})_2$, wherein R^{14} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^8 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :

$$-X^8-R^{15}$$

wherein X^8 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{16})$, wherein R^{16} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^{15} is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, or from a group of the formula :

$$-X^9-Q^9$$

wherein X^9 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{17})$, wherein R^{17} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^9 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, (1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents.

According to a further aspect of the invention there is provided a quinazoline derivative of the Formula I wherein each of m, R^1, R^2, R^3 and Q^2 has any of the meanings defined hereinbefore and

Z is selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^{11})$, CO, $CH(OR^{11})$, $CON(R^{11})$, $N(R^{11})CO$, $SO_2N(R^{11})$, $N(R^{11})SO_2$, $OC(R^{11})_2$, $SC(R^{11})_2$ and $N(R^{11})C(R^{11})_2$, wherein R^{11} is hydrogen or (1-6C)alkyl; and

Q^1 is (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within the Q^1-Z- group are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from 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 and C≡C wherein R^{12} is hydrogen or (1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within the Q^1-Z- group optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :

$$-X^7-Q^8$$

wherein X^7 is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^{14})$, CO, $CH(OR^{14})$, $CON(R^{14})$, $N(R^{14})CO$, $SO_2N(R^{14})$, $N(R^{14})SO_2$, $C(R^{14})_2O$, $C(R^{14})_2S$ and $N(R^{14})C(R^{14})_2$, wherein R^{14} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^8 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl,

(1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :

$$-X^8-R^{15}$$

wherein X^8 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{16})$, wherein R^{16} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^{15} is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, or from a group of the formula :

$$-X^9-Q^9$$

wherein X^9 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{17})$, wherein R^{17} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^9 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, (1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents.

In this specification the generic term "alkyl" includes both straight-chain and branched-chain alkyl groups such as propyl, isopropyl and tert-butyl, and (3-7C)cycloalkyl groups such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. However references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight-chain version only, references to individual branched-chain alkyl groups such as "isopropyl" are specific for the branched-chain version only and references to individual cycloalkyl groups such as "cyclopentyl" are specific for that 5-membered ring only. An analogous convention applies to other generic terms, for example (1-6C)alkoxy includes methoxy, ethoxy, cyclopropyloxy and cyclopentyloxy, (1-6C)alkylamino includes methylamino, ethylamino, cyclobutylamino and cyclohexylamino, and di-[(1-6Calkyl]amino includes dimethylamino, diethylamino, N-cyclobutyl-N-methylamino and N-cyclohexyl-N-ethylamino.

It is to be understood that, insofar as certain of the compounds of Formula I defined above may exist in optically active or racemic forms by virtue of one or more asymmetric carbon atoms, the invention includes in its definition any such optically active or racemic

form which possesses the above-mentioned activity. The synthesis of optically active forms may be carried out by standard techniques of organic chemistry well known in the art, for example by synthesis from optically active starting materials or by resolution of a racemic form. Similarly, the above-mentioned activity may be evaluated using the standard laboratory techniques referred to hereinafter.

Suitable values for the generic radicals referred to above include those set out below.

A suitable value for any one of the 'Q' groups (Q^1, Q^3 to Q^{10}) when it is aryl or for the aryl group within a 'Q' group is, for example, phenyl or naphthyl, preferably phenyl.

A suitable value for any one of the 'Q' groups (Q^1, Q^3 to Q^8) when it is (3-7C)cycloalkyl or for the (3-7C)cycloalkyl group within a 'Q' group is, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or bicyclo[2.2.1]heptyl and a suitable value for any one of the 'Q' groups (Q^1, Q^3 to Q^8) when it is (3-7C)cycloalkenyl or for the (3-7C)cycloalkenyl group within a 'Q' group is, for example, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl or cycloheptenyl.

A suitable value for any one of the 'Q' groups (Q^1, Q^3 to Q^{10}) when it is heteroaryl or for the heteroaryl group within a 'Q' group is, for example, an aromatic 5- or 6-membered monocyclic ring or a 9- or 10-membered bicyclic ring with up to five ring heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur, for example furyl, pyrrolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazenyl, benzofuranyl, indolyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, benzofurazanyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl or naphthyridinyl.

A suitable value for any one of the 'Q' groups (Q^1, Q^3 to Q^{10}) when it is heterocyclyl or for the heterocyclyl group within a 'Q' group is, for example, a non-aromatic saturated or partially saturated 3 to 10 membered monocyclic or bicyclic ring with up to five heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur, for example oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, oxepanyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyrimidinyl or tetrahydropyrimidinyl, preferably tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazinyl, piperidinyl or piperazinyl, more preferably tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, pyrrolidin-3-yl, morpholino, 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl, piperidino, piperidin-4-yl or piperazin-1-yl. A

suitable value for such a group which bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents is, for example, 2-oxopyrrolidinyl, 2-thioxopyrrolidinyl, 2-oxoimidazolidinyl, 2-thioxoimidazolidinyl, 2-oxopiperidinyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 2,5-dioxoimidazolidinyl or 2,6-dioxopiperidinyl.

A suitable value for a 'Q' group when it is heteroaryl-(1-6C)alkyl is, for example, heteroarylmethyl, 2-heteroarylethyl and 3-heteroarylpropyl. The invention comprises corresponding suitable values for 'Q' groups when, for example, rather than a heteroaryl-(1-6C)alkyl group, an aryl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl group is present.

Suitable values for any of the 'R' groups (R^1 to R^{20}), or for various groups within an R^1 substituent, or for G^1 or for various groups within G^1, or for any of the 'G' groups (G^2 to G^5) within Q^2, or for various groups within Q^2, or for Q^1 or for various groups within Q^1, or for various groups within the Q^1-Z- group include:-

for halogeno	fluoro, chloro, bromo and iodo;
for (1-6C)alkyl:	methyl, ethyl, propyl, isopropyl and tert-butyl;
for (2-8C)alkenyl:	vinyl, isopropenyl, allyl and but-2-enyl;
for (2-8C)alkynyl:	ethynyl, 2-propynyl and but-2-ynyl;
for (1-6C)alkoxy:	methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy and butoxy;
for (2-6C)alkenyloxy:	vinyloxy and allyloxy;
for (2-6C)alkynyloxy:	ethynyloxy and 2-propynyloxy;
for (1-6C)alkylthio:	methylthio, ethylthio and propylthio;
for (1-6C)alkylsulphinyl:	methylsulphinyl and ethylsulphinyl;
for (1-6C)alkylsulphonyl:	methylsulphonyl and ethylsulphonyl;
for (1-6C)alkylamino:	methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino and butylamino;
for di-[(1-6C)alkyl]amino:	dimethylamino, diethylamino, N-ethyl-N-methylamino and diisopropylamino;
for (1-6C)alkoxycarbonyl:	methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl and tert-butoxycarbonyl;
for N-(1-6C)alkylcarbamoyl:	N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl and N-propylcarbamoyl;
for N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl:	N,N-dimethylcarbamoyl, N-ethyl-N-methylcarbamoyl and N,N-diethylcarbamoyl;

for (2-6C)alkanoyl: acetyl and propionyl;

for (2-6C)alkanoyloxy: acetoxy and propionyloxy;

for (2-6C)alkanoylamino: acetamido and propionamido;

for N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino: N-methylacetamido and N-methylpropionamido;

for N-(1-6C)alkylsulphamoyl: N-methylsulphamoyl and N-ethylsulphamoyl;

for N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl: N,N-dimethylsulphamoyl;

for (1-6C)alkanesulphonylamino: methanesulphonylamino and ethanesulphonylamino;

for N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino: N-methylmethanesulphonylamino and N-methylethanesulphonylamino;

for (3-6C)alkenoylamino: acrylamido, methacrylamido and crotonamido;

for N-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkenoylamino: N-methylacrylamido and N-methylcrotonamido;

for (3-6C)alkynoylamino: propiolamido;

for N-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkynoylamino: N-methylpropiolamido;

for amino-(1-6C)alkyl: aminomethyl, 2-aminoethyl, 1-aminoethyl and 3-aminopropyl;

for (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl: methylaminomethyl, ethylaminomethyl, 1-methylaminoethyl, 2-methylaminoethyl, 2-ethylaminoethyl and 3-methylaminopropyl;

for di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl: dimethylaminomethyl, diethylaminomethyl, 1-dimethylaminoethyl, 2-dimethylaminoethyl and 3-dimethylaminopropyl;

for halogeno-(1-6C)alkyl: chloromethyl, 2-chloroethyl, 1-chloroethyl and 3-chloropropyl;

for hydroxy-(1-6C)alkyl: hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxyethyl and 3-hydroxypropyl;

for (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl: methoxymethyl, ethoxymethyl, 1-methoxyethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl and 3-methoxypropyl;

for cyano-(1-6C)alkyl: cyanomethyl, 2-cyanoethyl, 1-cyanoethyl and 3-cyanopropyl;

for (1-6C)alkylthio-(1-6C)alkyl: methylthiomethyl, ethylthiomethyl, 2-methylthioethyl, 1-methylthioethyl and 3-methylthiopropyl;

for (1-6C)alkylsulphinyl-(1-6C)alkyl:	methylsulphinylmethyl, ethylsulphinylmethyl, 2-methylsulphinylethyl, 1-methylsulphinylethyl and 3-methylsulphinylpropyl;
for (1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl:	methylsulphonylmethyl, ethylsulphonylmethyl, 2-methylsulphonylethyl, 1-methylsulphonylethyl and 3-methylsulphonylpropyl;
for (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl:	acetamidomethyl, propionamidomethyl and 2-acetamidoethyl; and
for (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl:	methoxycarbonylaminomethyl, ethoxycarbonylaminomethyl, tert-butoxycarbonylaminomethyl and 2-methoxycarbonylaminoethyl.

A suitable value for $(R^1)_m$ when it is a (1-3C)alkylenedioxy group is, for example, methylenedioxy or ethylenedioxy and the oxygen atoms thereof occupy adjacent ring positions.

When, as defined hereinbefore, an R^1 group forms a group of the formula Q^3-X^1- and, for example, X^1 is a $OC(R^4)_2$ linking group, it is the carbon atom, not the oxygen atom, of the $OC(R^4)_2$ linking group which is attached to the quinazoline ring and the oxygen atom is attached to the Q^3 group. Similarly, when, for example a CH_3 group within a R^1 substituent bears a group of the formula -X^3-Q^5 and, for example, X^3 is a $C(R^7)_2O$ linking group, it is the carbon atom, not the oxygen atom, of the $C(R^7)_2O$ linking group which is attached to the CH_3 group and the oxygen atom is linked to the Q^5 group. A similar convention applies to the attachment of the groups of the formulae Q^4-X^2- and -X^7-Q^7.

As defined hereinbefore, adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent may be optionally separated by the insertion into the chain of a group such as O, $CON(R^5)$ or C≡C. For example, insertion of a C≡C group into the ethylene chain within a 2-morpholinoethoxy group gives rise to a 4-morpholinobut-2-ynyloxy group and, for example, insertion of a CONH group into the ethylene chain within a 3-methoxypropoxy group gives rise to, for example, a 2-(2-methoxyacetamido)ethoxy group.

When, as defined hereinbefore, any CH_2=CH- or HC≡C- group within a R^1 substituent optionally bears at the terminal CH_2= or HC≡ position a substituent such as a group of the

formula Q^4-X^2- wherein X^2 is, for example, NHCO and Q^4 is a heterocyclyl-(1-6C)alkyl group, suitable R^1 substituents so formed include, for example, N-[heterocyclyl-(1-6C)alkyl]carbamoylvinyl groups such as N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)carbamoylvinyl or N-[heterocyclyl-(1-6C)alkyl]carbamoylethynyl groups such as N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)carbamoylethynyl.

When, as defined hereinbefore, any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents, there are suitably 1 or 2 halogeno or (1-6C)alkyl substituents present on each said CH_2 group and there are suitably 1, 2 or 3 such substituents present on each said CH_3 group.

When, as defined hereinbefore, any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent as defined hereinbefore, suitable R^1 substituents so formed include, for example, hydroxy-substituted heterocyclyl-(1-6C)alkoxy groups such as 2-hydroxy-3-piperidinopropoxy and 2-hydroxy-3-morpholinopropoxy, hydroxy-substituted amino-(2-6C)alkoxy groups such as 3-amino-2-hydroxypropoxy, hydroxy-substituted (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkoxy groups such as 2-hydroxy-3-methylaminopropoxy, hydroxy-substituted di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkoxy groups such as 3-dimethylamino-2-hydroxypropoxy, hydroxy-substituted heterocyclyl-(1-6C)alkylamino groups such as 2-hydroxy-3-piperidinopropylamino and 2-hydroxy-3-morpholinopropylamino, hydroxy-substituted amino-(2-6C)alkylamino groups such as 3-amino-2-hydroxypropylamino, hydroxy-substituted (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkylamino groups such as 2-hydroxy-3-methylaminopropylamino, hydroxy-substituted di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkylamino groups such as 3-dimethylamino-2-hydroxypropylamino, hydroxy-substituted (1-6C)alkoxy groups such as 2-hydroxyethoxy, (1-6C)alkoxy-substituted (1-6C)alkoxy groups such as 2-methoxyethoxy and 3-ethoxypropoxy, (1-6C)alkylsulphonyl-substituted (1-6C)alkoxy groups such as 2-methylsulphonylethoxy and heterocyclyl-substituted (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl groups such as 2-morpholinoethylaminomethyl, 2-piperazin-1-ylethylaminomethyl and 3-morpholinopropylaminomethyl.

Similar considerations apply to the attachments and substitutions within the $-Z-Q^1$ group.

When, as defined hereinbefore, G^1 and G^2 together form, for example, a group of formula -O-CH=CH-, it is the oxygen atom, not the carbon atom, which is attached to the ortho-position of the phenyl ring of formula Ia and the carbon atom is attached to the adjacent

meta-position of the phenyl ring of formula Ia. Similarly, when, for example, G^2 and G^3 together form, for example, a group of formula -CH=CH-CH=N-, it is the carbon atom, not the nitrogen atom, which is attached to the G^2 meta-position of the phenyl ring of formula Ia and the nitrogen atom is attached to the adjacent G^3 para-position of the phenyl ring of formula Ia. A similar convention applies to the attachment of the groups when, for example, G^3 and G^4 are joined.

A suitable pharmaceutically-acceptable salt of a compound of the Formula I is, for example, an acid-addition salt of a compound of the Formula I, for example an acid-addition salt with an inorganic or organic acid such as hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, trifluoroacetic, citric or maleic acid; or, for example, a salt of a compound of the Formula I which is sufficiently acidic, for example an alkali or alkaline earth metal salt such as a calcium or magnesium salt, or an ammonium salt, or a salt with an organic base such as methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

Particular novel compounds of the invention include, for example, quinazoline derivatives of the Formula I, or pharmaceutically-acceptable salts thereof, wherein, unless otherwise stated, each of m, R^1, R^2, R^3, Z, Q^1 and Q^2 has any of the meanings defined hereinbefore or in paragraphs (a) to (bb) hereinafter :-

(a) m is 1 or 2, and each R^1 group, which may be the same or different, is selected from halogeno, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, (3-6C)alkenoylamino, N-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkenoylamino, (3-6C)alkynoylamino and N-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkynoylamino, or from a group of the formula :

$$Q^3\text{-}X^1\text{-}$$

wherein X^1 is a direct bond or is selected from O, $N(R^4)$, $CON(R^4)$, $N(R^4)CO$ and $OC(R^4)_2$ wherein R^4 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^3 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, cycloalkyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, $N(R^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, CH=CH and C≡C wherein R^5 is hydrogen or (1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2=CH- or HC≡C- group within a R^1 substituent optionally bears at the terminal CH_2= or HC≡ position a substituent selected from carbamoyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl or from a group of the formula :

$$Q^4-X^2-$$

wherein X^2 is a direct bond or is CO or $N(R^6)CO$, wherein R^6 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^4 is heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino, or from a group of the formula :

$$-X^3-Q^5$$

wherein X^3 is a direct bond or is selected from O, $N(R^6)$, $CON(R^7)$, $N(R^7)CO$ and $C(R^7)_2O$, wherein R^7 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^5 is heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, N-(1-6C)alkylcarbamoyl and N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, or optionally bears 1 substituent selected from a group of the formula :

$$-X^4-R^8$$

wherein X^4 is a direct bond or is selected from O and $N(R^9)$, wherein R^9 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^8 is hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl, and from a group of the formula :

$$-X^5-Q^6$$

wherein X^5 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{10})$, wherein R^{10} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^6 is heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, (1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxy,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(b) m is 1 or 2, and each R^1 group, which may be the same or different, is selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, methyl, ethyl, propyl, vinyl, ethynyl, methoxy, ethoxy, propoxy, methylamino, ethylamino, propylamino, dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, N-methylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, acetamido, propionamido, acrylamido and propiolamido, or from a group of the formula :

$$Q^3-X^1-$$

wherein X^1 is a direct bond or is selected from O, NH, CONH, NHCO and OCH_2 and Q^3 is phenyl, benzyl, cyclopropylmethyl, 2-thienyl, 1-imidazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-imidazol-1-ylethyl, 3-imidazol-1-ylpropyl, 2-(1,2,3-triazolyl)ethyl, 3-(1,2,3-triazolyl)propyl, 2-, 3- or 4-pyridylmethyl, 2-(2-, 3- or 4-pyridyl)ethyl, 3-(2-, 3- or 4-pyridyl)propyl, 1-, 2- or 3-pyrrolidinyl, morpholino, 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl, piperidino, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 1-, 3- or 4-homopiperidinyl, piperazin-1-yl, homopiperazin-1-yl, 1-, 2- or 3-pyrrolidinylmethyl, morpholinomethyl, piperidinomethyl, 3- or 4-piperidinylmethyl, 1-, 3- or 4-homopiperidinylmethyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-2-ylpropyl, pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-pyrrolidin-2-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethyl, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-piperidin-3-ylethyl, 2-piperidin-4-ylethyl, 2-homopiperidin-1-ylethyl, 3-homopiperidin-1-ylpropyl, 2-piperazin-1-ylethyl, 3-piperazin-1-ylpropyl, 2-homopiperazin-1-ylethyl or 3-homopiperazin-1-ylpropyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, NH, CONH, NHCO, CH=CH and C≡C,

and wherein any CH_2=CH- or HC≡C- group within a R^1 substituent optionally bears at the terminal CH_2= or HC≡ position a substituent selected from carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N-propylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 4-aminobutyl, methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 4-methylaminobutyl, dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl or 4-dimethylaminobutyl, or from a group of the formula :

Q^4-X^2-

wherein X^2 is a direct bond or is CO, NHCO or N(Me)CO and Q^4 is pyridyl, pyridylmethyl, 2-pyridylethyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, morpholino, piperidino, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-ylmethyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 4-pyrrolidin-1-ylbutyl, pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-pyrrolidin-2-ylethyl, 3-pyrrolidin-2-ylpropyl, morpholinomethyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 4-morpholinobutyl, piperidinomethyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 4-piperidinobutyl, piperidin-3-ylmethyl, 2-piperidin-3-ylethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-piperidin-4-ylethyl, piperazin-1-ylmethyl, 2-piperazin-1-ylethyl, 3-piperazin-1-ylpropyl or 4-piperazin-1-ylbutyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino, or from a group of the formula :

$-X^3-Q^5$

wherein X^3 is a direct bond or is selected from O, NH, CONH, NHCO and CH_2O and Q^5 is pyridyl, pyridylmethyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, morpholino, piperidino, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-pyrrolidin-2-ylethyl, 3-pyrrolidin-2-ylpropyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, piperidin-3-ylmethyl, 2-piperidin-3-ylethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-piperidin-4-ylethyl, 2-piperazin-1-ylethyl or 3-piperazin-1-ylpropyl,

and wherein any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, methyl, ethyl and methoxy, or optionally bears 1 substituent selected from a group of the formula :

$-X^4-R^8$

wherein X^4 is a direct bond or is selected from O and NH and R^8 is 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 2-ethylaminoethyl, 3-ethylaminopropyl, dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, acetamidomethyl, methoxycarbonylaminomethyl,

ethoxycarbonylaminomethyl or tert-butoxycarbonylaminomethyl, and from a group of the formula :

$$-X^5-Q^6$$

wherein X^5 is a direct bond or is selected from O and NH and Q^6 is pyrrolidin-1-ylmethyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, morpholinomethyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, piperidinomethyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, piperazin-1-ylmethyl, 2-piperazin-1-ylethyl or 3-piperazin-1-ylpropyl, each of which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, methyl and methoxy,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(c) m is 1 or 2 and the R^1 groups, which may be the same or different, are located at the 6- and/or 7-positions and are selected from hydroxy, amino, methyl, ethyl, propyl, vinyl, ethynyl, methoxy, ethoxy, propoxy, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, acetamido, propionamido, benzyloxy, cyclopropylmethoxy, 2-imidazol-1-ylethoxy, 3-imidazol-1-ylpropoxy, 2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy, 3-(1,2,3-triazol-1-yl)propoxy, pyrid-2-ylmethoxy, pyrid-3-ylmethoxy, pyrid-4-ylmethoxy, 2-pyrid-2-ylethoxy, 2-pyrid-3-ylethoxy, 2-pyrid-4-ylethoxy, 3-pyrid-2-ylpropoxy, 3-pyrid-3-ylpropoxy, 3-pyrid-4-ylpropoxy, pyrrolidin-1-yl, morpholino, piperidino, piperazin-1-yl, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 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-yloxy, piperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-piperidin-3-ylethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 2-piperidin-4-ylethoxy, 2-homopiperidin-1-ylethoxy, 3-homopiperidin-1-ylpropoxy, 2-piperazin-1-ylethoxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, 2-homopiperazin-1-ylethoxy, 3-homopiperazin-1-ylpropoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethylamino, 3-pyrrolidin-1-ylpropylamino, pyrrolidin-3-ylamino, pyrrolidin-2-ylmethylamino, 2-pyrrolidin-2-ylethylamino, 3-pyrrolidin-2-ylpropylamino, 2-morpholinoethylamino, 3-morpholinopropylamino, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethylamino, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propylamino, 2-piperidinoethylamino, 3-piperidinopropylamino, piperidin-3-ylamino,

piperidin-4-ylamino, piperidin-3-ylmethylamino, 2-piperidin-3-ylethylamino, piperidin-4-ylmethylamino, 2-piperidin-4-ylethylamino, 2-homopiperidin-1-ylethylamino, 3-homopiperidin-1-ylpropylamino, 2-piperazin-1-ylethylamino, 3-piperazin-1-ylpropylamino, 2-homopiperazin-1-ylethylamino or 3-homopiperazin-1-ylpropylamino,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, NH, CH=CH and C≡C,

and when R^1 is a vinyl or ethynyl group, the R^1 substituent optionally bears at the terminal CH_2= or HC≡ position a substituent selected from

N-(2-dimethylaminoethyl)carbamoyl, N-(3-dimethylaminopropyl)carbamoyl, methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 4-methylaminobutyl, dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl and 4-dimethylaminobutyl, or from a group of the formula :

$$Q^4\text{-}X^2\text{-}$$

wherein X^2 is a direct bond or is NHCO or N(Me)CO and Q^4 is imidazolylmethyl, 2-imidazolylethyl, 3-imidazolylpropyl, pyridylmethyl, 2-pyridylethyl, 3-pyridylpropyl, pyrrolidin-1-ylmethyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 4-pyrrolidin-1-ylbutyl, pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-pyrrolidin-2-ylethyl, 3-pyrrolidin-2-ylpropyl, morpholinomethyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 4-morpholinobutyl, piperidinomethyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 4-piperidinobutyl, piperidin-3-ylmethyl, 2-piperidin-3-ylethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-piperidin-4-ylethyl, piperazin-1-ylmethyl, 2-piperazin-1-ylethyl, 3-piperazin-1-ylpropyl or 4-piperazin-1-ylbutyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino,

and wherein any phenyl, pyridyl or heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, methyl, ethyl and methoxy, and a piperidin-3-ylmethyl or piperidin-4-ylmethyl group within a R^1 substituent is optionally N-substituted with 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl,

2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-piperazin-1-ylethyl or 3-piperazin-1-ylpropyl, the last 8 of which substituents each optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, methyl and methoxy,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(d) m is 1 and the R^1 group is located at the 6- or 7-position and is selected from hydroxy, amino, methyl, ethyl, propyl, methoxy, ethoxy, propoxy, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, acetamido, propionamido, benzyloxy, 2-imidazol-1-ylethoxy, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 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-yloxy, piperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-piperidin-3-ylethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 2-piperidin-4-ylethoxy, 2-homopiperidin-1-ylethoxy, 3-homopiperidin-1-ylpropoxy, 2-piperazin-1-ylethoxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, 2-homopiperazin-1-ylethoxy or 3-homopiperazin-1-ylpropoxy,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, NH, CH=CH and C≡C,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino,

and wherein any phenyl or heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, methyl, ethyl and methoxy,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(e) m is 0;

(f) R^2 is hydrogen;

(g) R^3 is hydrogen;

(h) Z is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^{11})$ and CO;

(i) Z is selected from $CON(R^{11})$, $N(R^{11})CO$, $SO_2N(R^{11})$, $N(R^{11})SO_2$, $OC(R^{11})_2$, $SC(R^{11})_2$ and $N(R^{11})C(R^{11})_2$, wherein R^{11} is hydrogen or (1-6C)alkyl;

(j) the Q^1-Z- group is selected from (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-8C)alkenyloxy, (2-8C)alkynyloxy, halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, cyano-(1-6C)alkoxy, amino-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkoxy and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkoxy,

or Z is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^{11})$ and CO wherein R^{11} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^1 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within the Q^1-Z- group are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, $N(R^{12})$, $CON(R^{12})$, $N(R^{12})CO$, CH=CH and C≡C wherein R^{12} is hydrogen or (1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2=CH- or HC≡C- group within the Q^1-Z- group optionally bears at the terminal CH_2= or HC≡ position a substituent selected from carbamoyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl or from a group of the formula :

$$Q^7-X^6-$$

wherein X^6 is a direct bond or is CO or $N(R^{13})CO$, wherein R^{13} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^7 is heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within the Q^1-Z- group optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino, or from a group of the formula :

$$-X^7-Q^8$$

wherein X^7 is a direct bond or is selected from O, $N(R^{14})$, $CON(R^{14})$, $N(R^{14})CO$ and $C(R^{14})_2O$, wherein R^{14} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^8 is heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, N-(1-6C)alkylcarbamoyl and N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, or optionally bears 1 substituent selected from a group of the formula :

$$-X^8-R^{15}$$

wherein X^4 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{16})$, wherein R^{16} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^{15} is hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl, and a group of the formula :

$$-X^9-Q^9$$

wherein X^9 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{17})$, wherein R^{17} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^9 is heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, (1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(k) the Q^1-Z- group is selected from methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, 2-hydroxyethoxy, 3-hydroxypropoxy, 2-methoxyethoxy, 3-methoxypropoxy, 2-aminoethoxy, 3-aminopropoxy, 2-methylaminoethoxy, 3-methylaminopropoxy, 2-ethylaminoethoxy, 3-ethylaminopropoxy, 2-dimethylaminoethoxy, 3-dimethylaminopropoxy, cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cycloheptyloxy, cyclopropylmethoxy, cyclobutylmethoxy, cyclopentylmethoxy, cyclohexylmethoxy and cycloheptylmethoxy,

or Z is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO_2 and NH and Q^1 is phenyl, benzyl, 2-thienyl, 1-imidazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-imidazol-1-ylethyl, 3-imidazol-1-ylpropyl, 2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, 3-(1,2,3-triazol-1-yl)propyl, 3-(1,2,4-triazol-1-yl)propyl, 2-, 3- or 4-pyridylmethyl, 2-(2-, 3- or 4-pyridyl)ethyl, 3-(2-, 3- or 4-pyridyl)propyl, oxetan-3-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 3- or 4-tetrahydropyranyl, 3- or 4-oxepanyl, 1-, 2- or 3-pyrrolidinyl, morpholino, 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl, piperidino, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 1-, 3- or 4-homopiperidinyl, piperazin-1-yl, homopiperazin-1-yl, 1-, 2- or 3-pyrrolidinylmethyl, morpholinomethyl, piperidinomethyl, 3- or 4-piperidinylmethyl, 1-, 3- or 4-homopiperidinylmethyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl,

3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-pyrrolidin-2-ylethyl, 3-pyrrolidin-2-ylpropyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethyl, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-piperidin-3-ylethyl, 2-piperidin-4-ylethyl, 2-homopiperidin-1-ylethyl, 3-homopiperidin-1-ylpropyl, 2-piperazin-1-ylethyl, 3-piperazin-1-ylpropyl, 2-homopiperazin-1-ylethyl or 3-homopiperazin-1-ylpropyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within the Q^1-Z- group are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, NH, CONH, NHCO, CH=CH and C≡C,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within the Q^1-Z- group optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino, or from a group of the formula :

$$-X^7-Q^8$$

wherein X^7 is a direct bond or is selected from O, NH, CONH, NHCO and CH_2O and Q^8 is pyridyl, pyridylmethyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, morpholino, piperidino, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-pyrrolidin-2-ylethyl, 3-pyrrolidin-2-ylpropyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, piperidin-3-ylmethyl, 2-piperidin-3-ylethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-piperidin-4-ylethyl, 2-piperazin-1-ylethyl or 3-piperazin-1-ylpropyl,

and wherein any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, methyl, ethyl and methoxy, or optionally bears 1 substituent selected from a group of the formula :

$$-X^8-R^{15}$$

wherein X^8 is a direct bond or is selected from O and NH and R^{15} is 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 2-ethylaminoethyl, 3-ethylaminopropyl, dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, acetamidomethyl, methoxycarbonylaminomethyl, ethoxycarbonylaminomethyl or tert-butoxycarbonylaminomethyl, and from a group of the formula :

$-X^9-Q^9$

wherein X^9 is a direct bond or is selected from O and NH and Q^9 is pyrrolidin-1-ylmethyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, morpholinomethyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, piperidinomethyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, piperazin-1-ylmethyl, 2-piperazin-1-ylethyl or 3-piperazin-1-ylpropyl, each of which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, methyl and methoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(l) the Q^1-Z- group is selected from methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, 2-hydroxyethoxy, 3-hydroxypropoxy, 2-methoxyethoxy, 3-methoxypropoxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cycloheptyloxy, phenoxy, phenylthio, anilino, benzyloxy, cyclopropylmethoxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, 3- or 4-tetrahydropyranyloxy, 2-imidazol-1-ylethoxy, 3-imidazol-1-ylpropoxy, 2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 3-(1,2,3-triazol-1-yl)propoxy, 3-(1,2,4-triazol-1-yl)propoxy, pyrrolidin-1-yl, morpholino, piperidino, piperazin-1-yl, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 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-yloxy, piperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-piperidin-3-ylethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 2-piperidin-4-ylethoxy, homopiperidin-3-yloxy, homopiperidin-4-yloxy, homopiperidin-3-ylmethoxy, 2-homopiperidin-1-ylethoxy, 3-homopiperidin-1-ylpropoxy, 2-piperazin-1-ylethoxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, 2-homopiperazin-1-ylethoxy, 3-homopiperazin-1-ylpropoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethylamino, 3-pyrrolidin-1-ylpropylamino, pyrrolidin-3-ylamino, pyrrolidin-2-ylmethylamino, 2-pyrrolidin-2-ylethylamino, 3-pyrrolidin-2-ylpropylamino, 2-morpholinoethylamino, 3-morpholinopropylamino, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethylamino, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propylamino, 2-piperidinoethylamino, 3-piperidinopropylamino, piperidin-3-ylamino, piperidin-4-ylamino, piperidin-3-ylmethylamino, 2-piperidin-3-ylethylamino, piperidin-4-ylmethylamino, 2-piperidin-4-ylethylamino, homopiperidin-3-ylamino, homopiperidin-4-ylamino, homopiperidin-3-ylmethylamino, 2-homopiperidin-1-ylethylamino,

3-homopiperidin-1-ylpropylamino, 2-piperazin-1-ylethylamino, 3-piperazin-1-ylpropylamino, 2-homopiperazin-1-ylethylamino or 3-homopiperazin-1-ylpropylamino,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within the Q^1-Z- group are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, NH, CH=CH and C≡C,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within the Q^1-Z- group optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino,

and wherein any phenyl or heterocyclyl group within the Q^1-Z group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, methyl, ethyl and methoxy, and a piperidin-3-ylmethyl or piperidin-4-ylmethyl group within the Q^1-Z group is optionally N-substituted with 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-piperazin-1-ylethyl or 3-piperazin-1-ylpropyl, the last 8 of which substituents each optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, methyl and methoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(m) the Q^1-Z- group is selected from propoxy, isopropoxy, 2-hydroxyethoxy, 3-hydroxypropoxy, 2-methoxyethoxy, 3-methoxypropoxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, phenoxy, benzyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, 2-imidazol-1-ylethoxy, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 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-yloxy, piperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-piperidin-3-ylethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 2-piperidin-4-ylethoxy, 2-homopiperidin-1-ylethoxy, 3-homopiperidin-1-ylpropoxy, homopiperidin-3-yloxy,

444

homopiperidin-4-yloxy, homopiperidin-3-ylmethoxy, 2-piperazin-1-ylethoxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, 2-homopiperazin-1-ylethoxy or 3-homopiperazin-1-ylpropoxy,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within the Q^1-Z- group optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino,

and wherein any phenyl or heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, methyl, ethyl and methoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(n) Z is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^{11})$ and CO wherein R^{11} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^1 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within the Q^1-Z- group are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, $N(R^{12})$, $CON(R^{12})$, $N(R^{12})CO$, CH=CH and C≡C wherein R^{12} is hydrogen or (1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2=CH- or HC≡C- group within the Q^1-Z- group optionally bears at the terminal CH_2= or HC≡ position a substituent selected from carbamoyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl or from a group of the formula :

$$Q^7-X^6-$$

wherein X^6 is a direct bond or is CO or $N(R^{13})CO$, wherein R^{13} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^7 is heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within the Q^1-Z- group optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino, or from a group of the formula :

$$-X^7-Q^8$$

wherein X^7 is a direct bond or is selected from O, $N(R^{14})$, $CON(R^{14})$, $N(R^{14})CO$ and $C(R^{14})_2O$, wherein R^{14} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^8 is heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, N-(1-6C)alkylcarbamoyl and N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, or optionally bears 1 substituent selected from a group of the formula :

$$-X^8-R^{15}$$

wherein X^4 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{16})$, wherein R^{16} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^{15} is hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl, and a group of the formula :

$$-X^9-Q^9$$

wherein X^9 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{17})$, wherein R^{17} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^9 is heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, (1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(o) Z is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO_2 and NH and Q^1 is phenyl, benzyl, 2-thienyl, 1-imidazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-imidazol-1-ylethyl, 3-imidazol-1-ylpropyl, 2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, 3-(1,2,3-triazol-1-yl)propyl, 3-(1,2,4-triazol-1-yl)propyl, 2-, 3- or 4-pyridylmethyl, 2-(2-, 3- or 4-pyridyl)ethyl, 3-(2-, 3- or 4-pyridyl)propyl, oxetan-3-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 3- or 4-tetrahydropyranyl, 3- or 4-oxepanyl, 1-, 2- or 3-pyrrolidinyl, morpholino, 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl, piperidino, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 1-, 3- or 4-homopiperidinyl, piperazin-1-yl, homopiperazin-1-yl, 1-, 2- or 3-pyrrolidinylmethyl, morpholinomethyl, piperidinomethyl, 3- or 4-piperidinylmethyl, 1-, 3- or 4-homopiperidinylmethyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-pyrrolidin-2-ylethyl, 3-pyrrolidin-2-ylpropyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethyl, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-piperidin-3-ylethyl, 2-piperidin-4-ylethyl, 2-homopiperidin-1-ylethyl, 3-homopiperidin-1-ylpropyl, 2-piperazin-1-ylethyl, 3-piperazin-1-ylpropyl, 2-homopiperazin-1-ylethyl or 3-homopiperazin-1-ylpropyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within the Q^1-Z- group are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, NH, CONH, NHCO, CH=CH and C≡C,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within the Q^1-Z- group optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino, or from a group of the formula :

$$-X^7-Q^8$$

wherein X^7 is a direct bond or is selected from O, NH, CONH, NHCO and CH_2O and Q^8 is pyridyl, pyridylmethyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, morpholino, piperidino, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-pyrrolidin-2-ylethyl, 3-pyrrolidin-2-ylpropyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, piperidin-3-ylmethyl, 2-piperidin-3-ylethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-piperidin-4-ylethyl, 2-piperazin-1-ylethyl or 3-piperazin-1-ylpropyl,

and wherein any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, methyl, ethyl and methoxy, or optionally bears 1 substituent selected from a group of the formula :

$$-X^8-R^{15}$$

wherein X^8 is a direct bond or is selected from O and NH and R^{15} is 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 2-ethylaminoethyl, 3-ethylaminopropyl, dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, acetamidomethyl, methoxycarbonylaminomethyl, ethoxycarbonylaminomethyl or tert-butoxycarbonylaminomethyl, and from a group of the formula :

$$-X^9-Q^9$$

wherein X^9 is a direct bond or is selected from O and NH and Q^9 is pyrrolidin-1-ylmethyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, morpholinomethyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, piperidinomethyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, piperazin-1-ylmethyl, 2-piperazin-1-ylethyl or 3-piperazin-1-ylpropyl, each of which

optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, methyl and methoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(p) the Q^1-Z- group is selected from phenoxy, phenylthio, anilino, benzyloxy, cyclopropylmethoxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, 3- or 4-tetrahydropyranyloxy, 2-imidazol-1-ylethoxy, 3-imidazol-1-ylpropoxy, 2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 3-(1,2,3-triazol-1-yl)propoxy, 3-(1,2,4-triazol-1-yl)propoxy, pyrrolidin-1-yl, morpholino, piperidino, piperazin-1-yl, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 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-yloxy, piperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-piperidin-3-ylethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 2-piperidin-4-ylethoxy, homopiperidin-3-yloxy, homopiperidin-4-yloxy, homopiperidin-3-ylmethoxy, 2-homopiperidin-1-ylethoxy, 3-homopiperidin-1-ylpropoxy, 2-piperazin-1-ylethoxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, 2-homopiperazin-1-ylethoxy, 3-homopiperazin-1-ylpropoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethylamino, 3-pyrrolidin-1-ylpropylamino, pyrrolidin-3-ylamino, pyrrolidin-2-ylmethylamino, 2-pyrrolidin-2-ylethylamino, 3-pyrrolidin-2-ylpropylamino, 2-morpholinoethylamino, 3-morpholinopropylamino, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethylamino, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propylamino, 2-piperidinoethylamino, 3-piperidinopropylamino, piperidin-3-ylamino, piperidin-4-ylamino, piperidin-3-ylmethylamino, 2-piperidin-3-ylethylamino, piperidin-4-ylmethylamino, 2-piperidin-4-ylethylamino, homopiperidin-3-ylamino, homopiperidin-4-ylamino, homopiperidin-3-ylmethylamino, 2-homopiperidin-1-ylethylamino, 3-homopiperidin-1-ylpropylamino, 2-piperazin-1-ylethylamino, 3-piperazin-1-ylpropylamino, 2-homopiperazin-1-ylethylamino or 3-homopiperazin-1-ylpropylamino,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within the Q^1-Z- group are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, NH, CH=CH and C≡C,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within the Q^1-Z- group optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino,

and wherein any phenyl or heterocyclyl group within the Q^1-Z group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, methyl, ethyl and methoxy, and a piperidin-3-ylmethyl or piperidin-4-ylmethyl group within the Q^1-Z group is optionally N-substituted with 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-piperazin-1-ylethyl or 3-piperazin-1-ylpropyl, the last 8 of which substituents each optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, methyl and methoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(q) the Q^1-Z- group is selected from phenoxy, benzyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, 2-imidazol-1-ylethoxy, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 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-yloxy, piperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-piperidin-3-ylethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 2-piperidin-4-ylethoxy, 2-homopiperidin-1-ylethoxy, 3-homopiperidin-1-ylpropoxy, homopiperidin-3-yloxy, homopiperidin-4-yloxy, homopiperidin-3-ylmethoxy, 2-piperazin-1-ylethoxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, 2-homopiperazin-1-ylethoxy or 3-homopiperazin-1-ylpropoxy,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within the Q^1-Z- group optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino,

and wherein any phenyl or heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, methyl, ethyl and methoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(r) Z is selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^{11})$ and CO wherein R^{11} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^1 is (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within the Q^1-Z- group are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, $N(R^{12})$, $CON(R^{12})$, $N(R^{12})CO$, CH=CH and C≡C wherein R^{12} is hydrogen or (1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within the Q^1-Z- group optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino, or from a group of the formula :

$$-X^7-Q^8$$

wherein X^7 is a direct bond or is selected from O, $N(R^{14})$, $CON(R^{14})$, $N(R^{14})CO$ and $C(R^{14})_2O$, wherein R^{14} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^8 is heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, N-(1-6C)alkylcarbamoyl and N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, or optionally bears 1 substituent selected from a group of the formula :

$$-X^8-R^{15}$$

wherein X^4 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{16})$, wherein R^{16} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^{15} is hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl, and a group of the formula :

$$-X^9-Q^9$$

wherein X^9 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{17})$, wherein R^{17} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^9 is heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, (1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(s) Z is selected from O, S, SO, SO_2 and NH and Q^1 is oxetan-3-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 3- or 4-tetrahydropyranyl, 3- or 4-oxepanyl, 1-, 2- or 3-pyrrolidinyl, morpholino, 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl, piperidino, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 1-, 3- or 4-homopiperidinyl, piperazin-1-yl, homopiperazin-1-yl, 1-, 2- or 3-pyrrolidinylmethyl, morpholinomethyl, piperidinomethyl, 3- or 4-piperidinylmethyl, 1-, 3- or 4-homopiperidinylmethyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-pyrrolidin-2-ylethyl, 3-pyrrolidin-2-ylpropyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethyl, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-piperidin-3-ylethyl, 2-piperidin-4-ylethyl, 2-homopiperidin-1-ylethyl, 3-homopiperidin-1-ylpropyl, 2-piperazin-1-ylethyl, 3-piperazin-1-ylpropyl, 2-homopiperazin-1-ylethyl or 3-homopiperazin-1-ylpropyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within the Q^1-Z- group are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, NH, CONH, NHCO, CH=CH and C≡C,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within the Q^1-Z- group optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino, or from a group of the formula :

$$-X^7-Q^8$$

wherein X^7 is a direct bond or is selected from O, NH, CONH, NHCO and CH_2O and Q^8 is pyridyl, pyridylmethyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, morpholino, piperidino, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-pyrrolidin-2-ylethyl, 3-pyrrolidin-2-ylpropyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, piperidin-3-ylmethyl, 2-piperidin-3-ylethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-piperidin-4-ylethyl, 2-piperazin-1-ylethyl or 3-piperazin-1-ylpropyl,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, methyl, ethyl and methoxy, or optionally bears 1 substituent selected from a group of the formula :

$-X^8-R^{15}$

wherein X^8 is a direct bond or is selected from O and NH and R^{15} is 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 2-ethylaminoethyl, 3-ethylaminopropyl, dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, acetamidomethyl, methoxycarbonylaminomethyl, ethoxycarbonylaminomethyl or tert-butoxycarbonylaminomethyl, and from a group of the formula :

$-X^9-Q^9$

wherein X^9 is a direct bond or is selected from O and NH and Q^9 is pyrrolidin-1-ylmethyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, morpholinomethyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, piperidinomethyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, piperazin-1-ylmethyl, 2-piperazin-1-ylethyl or 3-piperazin-1-ylpropyl, each of which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, methyl and methoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(t) the Q^1-Z- group is selected from cyclopropylmethoxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, 3- or 4-tetrahydropyranyloxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 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-yloxy, piperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-piperidin-3-ylethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 2-piperidin-4-ylethoxy, homopiperidin-3-yloxy, homopiperidin-4-yloxy, homopiperidin-3-ylmethoxy, 2-homopiperidin-1-ylethoxy, 3-homopiperidin-1-ylpropoxy, 2-piperazin-1-ylethoxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, 2-homopiperazin-1-ylethoxy, 3-homopiperazin-1-ylpropoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethylamino, 3-pyrrolidin-1-ylpropylamino, pyrrolidin-3-ylamino, pyrrolidin-2-ylmethylamino, 2-pyrrolidin-2-ylethylamino, 3-pyrrolidin-2-ylpropylamino, 2-morpholinoethylamino, 3-morpholinopropylamino, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethylamino, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propylamino, 2-piperidinoethylamino, 3-piperidinopropylamino, piperidin-3-ylamino, piperidin-4-ylamino, piperidin-3-ylmethylamino,

2-piperidin-3-ylethylamino, piperidin-4-ylmethylamino, 2-piperidin-4-ylethylamino, homopiperidin-3-ylamino, homopiperidin-4-ylamino, homopiperidin-3-ylmethylamino, 2-homopiperidin-1-ylethylamino, 3-homopiperidin-1-ylpropylamino, 2-piperazin-1-ylethylamino, 3-piperazin-1-ylpropylamino, 2-homopiperazin-1-ylethylamino or 3-homopiperazin-1-ylpropylamino,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within the Q^1-Z- group are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, NH, CH=CH and C≡C,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within the Q^1-Z- group optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, methyl, ethyl and methoxy, and a piperidin-3-ylmethyl or piperidin-4-ylmethyl group within the Q^1-Z group is optionally N-substituted with 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-piperazin-1-ylethyl or 3-piperazin-1-ylpropyl, the last 8 of which substituents each optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, methyl and methoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(u) the Q^1-Z- group is selected from tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 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-yloxy, piperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-piperidin-3-ylethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 2-piperidin-4-ylethoxy, 2-homopiperidin-1-ylethoxy, 3-homopiperidin-1-ylpropoxy, homopiperidin-3-yloxy, homopiperidin-4-yloxy, homopiperidin-3-ylmethoxy,

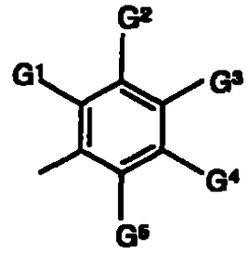
2-piperazin-1-ylethoxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, 2-homopiperazin-1-ylethoxy or 3-homopiperazin-1-ylpropoxy,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within the Q^1-Z- group optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, methyl, ethyl and methoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(v) Q^2 is an aryl group of formula Ia



Ia

wherein G^1 is selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (1-6C)alkoxy,

and each of G^2, G^3, G^4 and G^5, which may be the same or different, is selected from hydrogen, halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (1-6C)alkoxy;

(w) Q^2 is an aryl group of formula Ia wherein G^1 and G^2 together form a group of formula :- -CH=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, -CH=CH-CH=N-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -O-CH_2-O- or -O-CH_2-CH_2-O-,

and the 9- or 10-membered bicyclic heteroaryl or heterocyclic ring formed when G^1 and G^2 together are linked optionally bears on the heteroaryl or heterocyclic portion of the bicyclic ring 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (1-6C)alkoxy, and any bicyclic heterocyclic ring so formed optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo groups,

and each of G^3, G^4 and G^5, which may be the same or different, is selected from hydrogen, halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (1-6C)alkoxy;

(x) Q^2 is an aryl group of formula Ia wherein G^1 is selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (1-6C)alkoxy,

and G^2 and G^3 together or G^3 and G^4 together form a group of formula :- -CH=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, -CH=CH-CH=N-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -O-CH_2-O- or -O-CH_2-CH_2-O-,

and the 9- or 10-membered bicyclic heteroaryl or heterocyclic ring formed when G^2 and G^3 together or G^3 and G^4 together are linked optionally bears on the heteroaryl or heterocyclic portion of the bicyclic ring 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (1-6C)alkoxy, and any bicyclic heterocyclic ring so formed optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo groups,

and each of G^4 and G^5 or G^2 and G^5 as appropriate, which may be the same or different, is selected from hydrogen, halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (1-6C)alkoxy;

(y) Q^2 is an aryl group of formula Ia wherein G^1 is selected from fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, vinyl, allyl, isopropenyl, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, methoxy and ethoxy,

and each of G^2, G^3, G^4 and G^5, which may be the same or different, is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, vinyl, allyl, isopropenyl, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, methoxy and ethoxy;

(z) Q^2 is an aryl group of formula Ia wherein G^1 is selected from fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluoromethyl, cyano, methyl, ethyl, vinyl, allyl, isopropenyl, ethynyl, methoxy and ethoxy,

and each of G^2, G^3, G^4 and G^5, which may be the same or different, is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, vinyl, allyl, isopropenyl, ethynyl, methoxy and ethoxy;

(aa) Q^2 is an aryl group of formula Ia wherein G^1 and G^2 together form a group of formula :- -CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- or -O-CH_2-O-,

and the 9- or 10-membered bicyclic heteroaryl or heterocyclic ring so formed optionally bears on the heteroaryl or heterocyclic portion of the bicyclic ring 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy and ethoxy, and any bicyclic heterocyclic ring so formed optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo groups,

and each of G^3, G^4 and G^5, which may be the same or different, is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy and ethoxy; and

(bb) Q^2 is an aryl group of formula Ia wherein G^1 is selected from fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluoromethyl, cyano, methyl, ethyl, methoxy and ethoxy,

and G^2 and G^3 together or G^3 and G^4 together form a group of formula :- -CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- or -O-CH_2-O-,

and the 9- or 10-membered bicyclic heteroaryl or heterocyclic ring so formed optionally bears on the heteroaryl or heterocyclic portion of the bicyclic ring 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy and ethoxy, and any bicyclic heterocyclic ring so formed optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo groups,

and each of G^4 and G^5 or G^2 and G^5 as appropriate, which may be the same or different, is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy and ethoxy.

A preferred compound of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein :

m is 0 or m is 1 and the R^1 group is located at the 6- or 7-position and is selected from hydroxy, amino, methyl, ethyl, propyl, methoxy, ethoxy, propoxy, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, acetamido, propionamido, benzyloxy, 2-imidazol-1-ylethoxy, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 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-yloxy, piperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-piperidin-3-ylethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 2-piperidin-4-ylethoxy, 2-homopiperidin-1-ylethoxy, 3-homopiperidin-1-ylpropoxy,

2-piperazin-1-ylethoxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, 2-homopiperazin-1-ylethoxy and 3-homopiperazin-1-ylpropoxy,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, NH, CH=CH and C≡C,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino,

and wherein any phenyl or heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, methyl, ethyl and methoxy,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

the Q^1-Z- group is selected from propoxy, isopropoxy, 2-hydroxyethoxy, 3-hydroxypropoxy, 2-methoxyethoxy, 3-methoxypropoxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, phenoxy, benzyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, 2-imidazol-1-ylethoxy, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 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-yloxy, piperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-piperidin-3-ylethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 2-piperidin-4-ylethoxy, 2-homopiperidin-1-ylethoxy, 3-homopiperidin-1-ylpropoxy, homopiperidin-3-yloxy, homopiperidin-4-yloxy, homopiperidin-3-ylmethoxy, 2-piperazin-1-ylethoxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, 2-homopiperazin-1-ylethoxy or 3-homopiperazin-1-ylpropoxy,

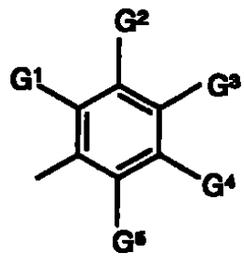
and wherein any CH_2 or CH_3 group within the Q^1-Z- group optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino,

and wherein any phenyl or heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, methyl, ethyl and methoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

each of R^2 and R^3 is hydrogen; and

Q^2 is an aryl group of formula Ia



Ia

wherein G^1 is selected from fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluoromethyl, cyano, methyl, ethyl, vinyl, allyl, isopropenyl, ethynyl, methoxy and ethoxy, and each of G^2, G^3, G^4 and G^5, which may be the same or different, is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, vinyl, allyl, isopropenyl, ethynyl, methoxy and ethoxy,

or G^1 and G^2 together form a group of formula :- -CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- or -O-CH_2-O-, and the 9- or 10-membered bicyclic heteroaryl or heterocyclic ring so formed optionally bears on the heteroaryl or heterocyclic portion of the bicyclic ring 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy and ethoxy, and any bicyclic heterocyclic ring so formed optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo groups, and each of G^3, G^4 and G^5, which may be the same or different, is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy and ethoxy;

or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.

A further preferred compound of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein :

m is 1 and the R^1 group is located at the 7-position and is selected from hydroxy, methoxy, ethoxy, propoxy, benzyloxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, 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, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-hydroxyethoxy, 3-hydroxypropoxy, 2-methoxyethoxy, 3-methoxypropoxy, 2-methylsulphonylethoxy, 3-methylsulphonylpropoxy and 2-(2-methoxyethoxy)ethoxy;

and wherein any CH_2 group within a R^1 substituent that is attached to two carbon atoms optionally bears a hydroxy group on said CH_2 group;

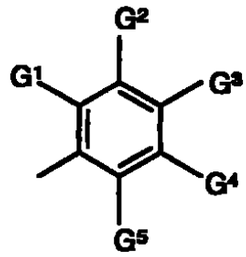
the Q^1-Z- group is selected from propoxy, isopropoxy, 2-hydroxyethoxy, 3-hydroxypropoxy, 2-methoxyethoxy, 3-methoxypropoxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, 2-imidazol-1-ylethoxy, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-3-yloxy, N-methylpyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 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-yloxy, N-methylpiperidin-3-yloxy, piperidin-4-yloxy, N-methylpiperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, N-methylpiperidin-3-ylmethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, N-methylpiperidin-4-ylmethoxy, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy and 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy,

and wherein any CH_2 group within the Q^1-Z- group that is attached to two carbon atoms optionally bears a hydroxy group on said CH_2 group;

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

each of R^2 and R^3 is hydrogen; and

Q^2 is an aryl group of formula Ia



Ia

wherein G^1 is selected from fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluoromethyl, cyano, methyl, ethyl, vinyl, isopropenyl and ethynyl, each of G^3 and G^4, which may be the same or different, is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, vinyl, allyl, isopropenyl, ethynyl, methoxy and ethoxy, and each of G^2 and G^5 is hydrogen, or G^1 and G^2 together form a group of formula :- -CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- or -O-CH_2-O-, and the 9- or 10-membered bicyclic heteroaryl or heterocyclic ring so formed optionally bears on the heteroaryl or heterocyclic portion of the bicyclic ring 1 or 2

substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl and methoxy, and each of G^3, G^4 and G^5, which may be the same or different, is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl and methoxy;

or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.

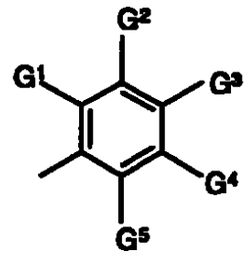
A further preferred compound of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein :

m is 1 and the R^1 group is located at the 7-position and is selected from hydroxy, methoxy, benzyloxy, 3-morpholinopropoxy, 2-hydroxy-3-morpholinopropoxy, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-hydroxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-methoxyethoxy and 2-(2-methoxyethoxy)ethoxy;

the Q^1-Z- group is selected from isopropoxy, 2-methoxyethoxy, cyclohexyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, 2-imidazol-1-ylethoxy, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, N-methylpyrrolidin-3-yloxy, 3-morpholinopropoxy, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-piperidinoethoxy, N-methylpiperidin-4-yloxy, piperidin-4-ylmethoxy, N-methylpiperidin-4-ylmethoxy and 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy,

each of R^2 and R^3 is hydrogen; and

Q^2 is an aryl group of formula Ia



Ia

wherein G^1 is selected from fluoro, chloro, bromo and iodo, each of G^3 and G^4, which may be the same or different, is selected from hydrogen, chloro and methoxy, and each of G^2 and G^5 is hydrogen,

or G^1 and G^2 together form a group of formula :- -CH=CH-CH=C(Cl)-, -O-CH=C(Cl)- or -O-CH_2-O-, and each of G^3, G^4 and G^5 is hydrogen;

or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.

A further preferred compound of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein :

m is 0 or m is 1 and the R^1 group is located at the 6- or 7-position and is selected from hydroxy, amino, methyl, ethyl, propyl, methoxy, ethoxy, propoxy, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, acetamido, propionamido, benzyloxy, 2-imidazol-1-ylethoxy, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 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-yloxy, piperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-piperidin-3-ylethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 2-piperidin-4-ylethoxy, 2-homopiperidin-1-ylethoxy, 3-homopiperidin-1-ylpropoxy, 2-piperazin-1-ylethoxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, 2-homopiperazin-1-ylethoxy and 3-homopiperazin-1-ylpropoxy,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, NH, CH=CH and C≡C,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino,

and wherein any phenyl or heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, methyl, ethyl and methoxy,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

the Q^1-Z- group is selected from phenoxy, benzyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, 2-imidazol-1-ylethoxy, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 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-yloxy, piperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-piperidin-3-ylethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 2-piperidin-4-ylethoxy, 2-homopiperidin-1-ylethoxy, 3-homopiperidin-1-ylpropoxy,

homopiperidin-3-yloxy, homopiperidin-4-yloxy, homopiperidin-3-ylmethoxy, 2-piperazin-1-ylethoxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, 2-homopiperazin-1-ylethoxy or 3-homopiperazin-1-ylpropoxy,

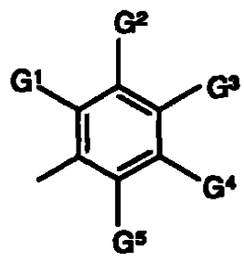
and wherein any CH_2 or CH_3 group within the Q^1-Z- group optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino,

and wherein any phenyl or heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, methyl, ethyl and methoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

each of R^2 and R^3 is hydrogen; and

Q^2 is an aryl group of formula Ia



Ia

wherein G^1 is selected from fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluoromethyl, cyano, methyl, ethyl, vinyl, allyl, isopropenyl, ethynyl, methoxy and ethoxy, and each of G^2, G^3, G^4 and G^5, which may be the same or different, is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, vinyl, allyl, isopropenyl, ethynyl, methoxy and ethoxy,

or G^1 and G^2 together form a group of formula :- -CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- or -O-CH_2-O-, and the 9- or 10-membered bicyclic heteroaryl or heterocyclic ring so formed optionally bears on the heteroaryl or heterocyclic portion of the bicyclic ring 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy and ethoxy, and any bicyclic heterocyclic ring so formed optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo groups, and each of G^3, G^4 and G^5, which may be the same or different, is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy and ethoxy;

or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.

A further preferred compound of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein :

m is 1 and the R^1 group is located at the 7-position and is selected from hydroxy, methoxy, ethoxy, propoxy, benzyloxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, 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, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-hydroxyethoxy, 3-hydroxypropoxy, 2-methoxyethoxy, 3-methoxypropoxy, 2-methylsulphonylethoxy, 3-methylsulphonylpropoxy and 2-(2-methoxyethoxy)ethoxy;

and wherein any CH_2 group within a R^1 substituent that is attached to two carbon atoms optionally bears a hydroxy group on said CH_2 group;

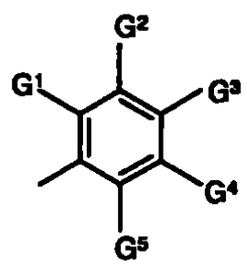
the Q^1-Z- group is selected from tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, 2-imidazol-1-ylethoxy, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-3-yloxy, N-methylpyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 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-yloxy, N-methylpiperidin-3-yloxy, piperidin-4-yloxy, N-methylpiperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, N-methylpiperidin-3-ylmethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, N-methylpiperidin-4-ylmethoxy, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy and 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy,

and wherein any CH_2 group within the Q^1-Z- group that is attached to two carbon atoms optionally bears a hydroxy group on said CH_2 group;

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

each of R^2 and R^3 is hydrogen; and

Q^2 is an aryl group of formula Ia



Ia

wherein G^1 is selected from fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluoromethyl, cyano, methyl, ethyl, vinyl, isopropenyl and ethynyl, each of G^3 and G^4, which may be the same or different, is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, vinyl, allyl, isopropenyl, ethynyl, methoxy and ethoxy, and each of G^2 and G^5 is hydrogen, or G^1 and G^2 together form a group of formula :- -CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- or $-O-CH_2-O-$, and the 9- or 10-membered bicyclic heteroaryl or heterocyclic ring so formed optionally bears on the heteroaryl or heterocyclic portion of the bicyclic ring 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl and methoxy, and each of G^3, G^4 and G^5, which may be the same or different, is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl and methoxy;

or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.

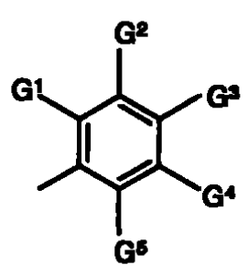
A further preferred compound of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein :

m is 1 and the R^1 group is located at the 7-position and is selected from hydroxy, methoxy, benzyloxy, 3-morpholinopropoxy, 2-hydroxy-3-morpholinopropoxy, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-hydroxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-methoxyethoxy and 2-(2-methoxyethoxy)ethoxy;

the $-Q^1-Z-$ group is selected from tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, 2-imidazol-1-ylethoxy, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, N-methylpyrrolidin-3-yloxy, 3-morpholinopropoxy, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-piperidinoethoxy, N-methylpiperidin-4-yloxy, piperidin-4-ylmethoxy, N-methylpiperidin-4-ylmethoxy and 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy,

each of R^2 and R^3 is hydrogen; and

Q^2 is an aryl group of formula Ia



Ia

wherein G^1 is selected from fluoro, chloro, bromo and iodo, each of G^3 and G^4, which may be the same or different, is selected from hydrogen, chloro and methoxy, and each of G^2 and G^5 is hydrogen,

or G^1 and G^2 together form a group of formula :- -CH=CH-CH=C(Cl)-, -O-CH=C(Cl)- or -O-CH_2-O-, and each of G^3, G^4 and G^5 is hydrogen;

or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.

A further preferred compound of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein :

m is 0 or m is 1 and the R^1 group is located at the 6- or 7-position and is selected from hydroxy, amino, methyl, ethyl, propyl, methoxy, ethoxy, propoxy, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, acetamido, propionamido, benzyloxy, 2-imidazol-1-ylethoxy, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 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-yloxy, piperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-piperidin-3-ylethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 2-piperidin-4-ylethoxy, 2-homopiperidin-1-ylethoxy, 3-homopiperidin-1-ylpropoxy, 2-piperazin-1-ylethoxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, 2-homopiperazin-1-ylethoxy and 3-homopiperazin-1-ylpropoxy,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, NH, CH=CH and C≡C,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino,

and wherein any phenyl or heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, methyl, ethyl and methoxy,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

the Q^1-Z- group is selected from tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 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-yloxy, piperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-piperidin-3-ylethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 2-piperidin-4-ylethoxy, 2-homopiperidin-1-ylethoxy, 3-homopiperidin-1-ylpropoxy, homopiperidin-3-yloxy, homopiperidin-4-yloxy, homopiperidin-3-ylmethoxy, 2-piperazin-1-ylethoxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, 2-homopiperazin-1-ylethoxy or 3-homopiperazin-1-ylpropoxy,

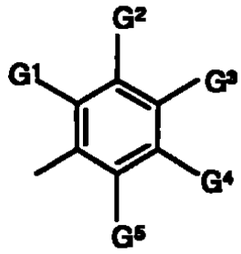
and wherein any CH_2 or CH_3 group within the Q^1-Z- group optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, methyl, ethyl and methoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

each of R^2 and R^3 is hydrogen; and

Q^2 is an aryl group of formula Ia



Ia

wherein G^1 is selected from fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluoromethyl, cyano, methyl, ethyl, vinyl, allyl, isopropenyl, ethynyl, methoxy and ethoxy, and each of G^2, G^3, G^4 and G^5, which may be the same or different, is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, vinyl, allyl, isopropenyl, ethynyl, methoxy and ethoxy,

or G^1 and G^2 together form a group of formula :- -CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- or -O-CH_2-O-, and the 9- or 10-membered bicyclic heteroaryl or heterocyclic ring so formed optionally bears on the heteroaryl or heterocyclic portion of the bicyclic ring 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy and ethoxy, and any bicyclic heterocyclic ring so formed optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo groups, and each of G^3, G^4 and G^5, which may be the same or different, is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy and ethoxy;
or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.

A further preferred compound of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein :

m is 1 and the R^1 group is located at the 7-position and is selected from hydroxy, methoxy, ethoxy, propoxy, benzyloxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, 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, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-hydroxyethoxy, 3-hydroxypropoxy, 2-methoxyethoxy, 3-methoxypropoxy, 2-methylsulphonylethoxy, 3-methylsulphonylpropoxy and 2-(2-methoxyethoxy)ethoxy;

and wherein any CH_2 group within a R^1 substituent that is attached to two carbon atoms optionally bears a hydroxy group on said CH_2 group;

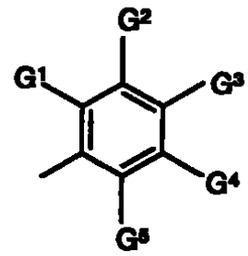
the Q^1-Z- group is selected from tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-3-yloxy, N-methylpyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-piperidinoethoxy, 3-piperidinopropoxy, piperidin-3-yloxy, N-methylpiperidin-3-yloxy, piperidin-4-yloxy, N-methylpiperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, N-methylpiperidin-3-ylmethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, N-methylpiperidin-4-ylmethoxy, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy and 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy,

and wherein any CH_2 group within the Q^1-Z- group that is attached to two carbon atoms optionally bears a hydroxy group on said CH_2 group;

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

each of R^2 and R^3 is hydrogen; and

Q^2 is an aryl group of formula Ia



Ia

wherein G^1 is selected from fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluoromethyl, cyano, methyl, ethyl, vinyl, isopropenyl and ethynyl, each of G^3 and G^4, which may be the same or different, is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, vinyl, allyl, isopropenyl, ethynyl, methoxy and ethoxy, and each of G^2 and G^5 is hydrogen, or G^1 and G^2 together form a group of formula :- -CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- or -O-CH_2-O-, and the 9- or 10-membered bicyclic heteroaryl or heterocyclic ring so formed optionally bears on the heteroaryl or heterocyclic portion of the bicyclic ring 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl and methoxy, and each of G^3, G^4 and G^5, which may be the same or different, is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl and methoxy;

or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.

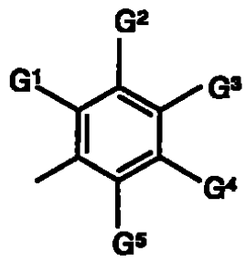
A further preferred compound of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein :

m is 1 and the R^1 group is located at the 7-position and is selected from hydroxy, methoxy, benzyloxy, 3-morpholinopropoxy, 2-hydroxy-3-morpholinopropoxy, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-hydroxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-methoxyethoxy and 2-(2-methoxyethoxy)ethoxy;

the Q^1-Z- group is selected from tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, N-methylpyrrolidin-3-yloxy, 3-morpholinopropoxy, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-piperidinoethoxy, N-methylpiperidin-4-yloxy, piperidin-4-ylmethoxy, N-methylpiperidin-4-ylmethoxy and 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy,

each of R^2 and R^3 is hydrogen; and

Q^2 is an aryl group of formula Ia



Ia

wherein G^1 is selected from fluoro, chloro, bromo and iodo, each of G^3 and G^4, which may be the same or different, is selected from hydrogen, chloro and methoxy, and each of G^2 and G^5 is hydrogen,

or G^1 and G^2 together form a group of formula :- -CH=CH-CH=C(Cl)-, -O-CH=C(Cl)- or $-O-CH_2-O-$, and each of G^3, G^4 and G^5 is hydrogen;

or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.

A particular preferred compound of the invention is, for example, a quinazoline derivative of the Formula I selected from:-

4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5,7-di-(3-morpholinopropoxy)quinazoline,

4-(2-bromo-5-methoxyanilino)-7-methoxy-5-(N-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline,

4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-7-methoxy-5-(N-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline,

4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-5-tetrahydropyran-4-yloxyquinazoline,

4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-7-(3-morpholinopropoxy)-5-tetrahydropyran-4-yloxyquinazoline,

4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-7-[2-hydroxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-5-tetrahydropyran-4-yloxyquinazoline,

4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-7-(2-hydroxy-3-morpholinopropoxy)-5-tetrahydropyran-4-yloxyquinazoline,

4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-5-tetrahydrofuran-3-yloxyquinazoline,

4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-7-(3-morpholinopropoxy)-5-tetrahydrofuran-4-yloxyquinazoline,

4-(5-chloronaphth-1-ylamino)-7-methoxy-5-(N-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline and

4-(3-chlorobenzofuran-7-ylamino)-7-methoxy-5-(N-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline,

or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.

A further particular preferred compound of the invention is, for example, a quinazoline derivative of the Formula I selected from:-

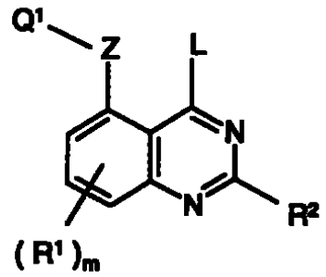
4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5-isopropoxy-7-(3-morpholinopropoxy)quinazoline and

4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5-isopropoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]quinazoline,

or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.

A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, may be prepared by any process known to be applicable to the preparation of chemically-related compounds. Such processes, when used to prepare a quinazoline derivative of the Formula I are provided as a further feature of the invention and are illustrated by the following representative process variants in which, unless otherwise stated, Q^1, Z, m, R^1, R^2, R^3 and Q^2 have any of the meanings defined hereinbefore. Necessary starting materials may be obtained by standard procedures of organic chemistry. The preparation of such starting materials is described in conjunction with the following representative process variants and within the accompanying Examples. Alternatively necessary starting materials are obtainable by analogous procedures to those illustrated which are within the ordinary skill of an organic chemist.

(a) The reaction, conveniently in the presence of a suitable base, of a quinazoline of the Formula II



II

wherein L is a displaceable group and Q^1, Z, m, R^1 and R^2 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, with an aniline of the Formula

$$Q^2NHR^3$$

wherein Q^2 and R^3 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

A suitable base is, for example, an organic amine base such as, for example, pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, morpholine, N-methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, or, for example, an alkali or alkaline earth metal carbonate or hydroxide, for example sodium carbonate, potassium carbonate, calcium carbonate, sodium hydroxide or potassium hydroxide, or, for example, an alkali metal hydride, for example sodium hydride.

A suitable displaceable group L is, for example, a halogeno, alkoxy, aryloxy or sulphonyloxy group, for example a chloro, bromo, methoxy, phenoxy, pentafluorophenoxy, methanesulphonyloxy or toluene-4-sulphonyloxy group. The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent, for example an alcohol or ester such as methanol, ethanol, isopropanol or ethyl acetate, a halogenated solvent such as methylene chloride, chloroform or carbon tetrachloride, an ether such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxan, an aromatic solvent such as toluene, or a dipolar aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidin-2-one or dimethylsulphoxide. The reaction is conveniently carried out at a temperature in the range, for example, 10 to 250°C, preferably in the range 40 to 80°C.

Typically, the quinazoline of the Formula II may be reacted with an aniline of the formula Q^2NHR^3 in the presence of a protic solvent such as isopropanol, conveniently in the presence of an acid, for example hydrogen chloride gas in diethyl ether, or hydrochloric acid, and at a temperature in the range , for example, 0 to 150°C, preferably at or near the reflux temperature of the reaction solvent.

The quinazoline derivative of the Formula I may be obtained from this process in the form of the free base or alternatively it may be obtained in the form of a salt with the acid of the formula H-L wherein L has the meaning defined hereinbefore. When it is desired to obtain the free base from the salt, the salt may be treated with a suitable base, for example, an organic amine base such as, for example, pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, morpholine, N-methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, or, for example, an alkali or alkaline earth metal carbonate or hydroxide, for example sodium carbonate, potassium carbonate, calcium carbonate, sodium hydroxide or potassium hydroxide.

Protecting groups may in general be chosen from any of the groups described in the literature or known to the skilled chemist as appropriate for the protection of the group in question and may be introduced by conventional methods. Protecting groups may be removed

by any convenient method as described in the literature or known to the skilled chemist as appropriate for the removal of the protecting group in question, such methods being chosen so as to effect removal of the protecting group with minimum disturbance of groups elsewhere in the molecule.

Specific examples of protecting groups are given below for the sake of convenience, in which "lower", as in, for example, lower alkyl, signifies that the group to which it is applied preferably has 1-4 carbon atoms. It will be understood that these examples are not exhaustive. Where specific examples of methods for the removal of protecting groups are given below these are similarly not exhaustive. The use of protecting groups and methods of deprotection not specifically mentioned are, of course, within the scope of the invention.

A carboxy protecting group may be the residue of an ester-forming aliphatic or arylaliphatic alcohol or of an ester-forming silanol (the said alcohol or silanol preferably containing 1-20 carbon atoms). Examples of carboxy protecting groups include straight or branched chain (1-12C)alkyl groups (for example isopropyl, and tert-butyl); lower alkoxy- lower alkyl groups (for example methoxymethyl, ethoxymethyl and isobutoxymethyl); lower acyloxy-lower alkyl groups, (for example acetoxymethyl, propionyloxymethyl, butyryloxymethyl and pivaloyloxymethyl); lower alkoxycarbonyloxy-lower alkyl groups (for example 1-methoxycarbonyloxyethyl and 1-ethoxycarbonyloxyethyl); aryl-lower alkyl groups (for example benzyl, 4-methoxybenzyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, benzhydryl and phthalidyl); tri(lower alkyl)silyl groups (for example trimethylsilyl and tert-butyldimethylsilyl); tri(lower alkyl)silyl-lower alkyl groups (for example trimethylsilylethyl); and (2-6C)alkenyl groups (for example allyl). Methods particularly appropriate for the removal of carboxyl protecting groups include for example acid-, base-, metal- or enzymically-catalysed cleavage.

Examples of hydroxy protecting groups include lower alkyl groups (for example tert-butyl), lower alkenyl groups (for example allyl); lower alkanoyl groups (for example acetyl); lower alkoxycarbonyl groups (for example tert-butoxycarbonyl); lower alkenyloxycarbonyl groups (for example allyloxycarbonyl); aryl-lower alkoxycarbonyl groups (for example benzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 2-nitrobenzyloxycarbonyl and 4-nitrobenzyloxycarbonyl); tri(lower alkyl)silyl (for example trimethylsilyl and tert-butyldimethylsilyl) and aryl-lower alkyl (for example benzyl) groups.

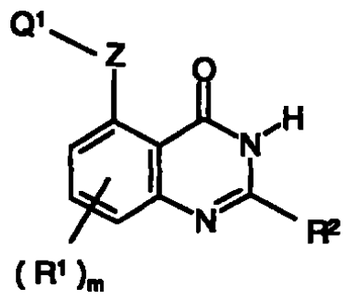
Examples of amino protecting groups include formyl, aryl-lower alkyl groups (for example benzyl and substituted benzyl, 4-methoxybenzyl, 2-nitrobenzyl and

2,4-dimethoxybenzyl, and triphenylmethyl); di-4-anisylmethyl and furylmethyl groups; lower alkoxycarbonyl (for example tert-butoxycarbonyl); lower alkenyloxycarbonyl (for example allyloxycarbonyl); aryl-lower alkoxycarbonyl groups (for example benzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 2-nitrobenzyloxycarbonyl and 4-nitrobenzyloxycarbonyl); trialkylsilyl (for example trimethylsilyl and tert-butyldimethylsilyl); alkylidene (for example methylidene) and benzylidene and substituted benzylidene groups.

Methods appropriate for removal of hydroxy and amino protecting groups include, for example, acid-, base-, metal- or enzymically-catalysed hydrolysis for groups such as 2-nitrobenzyloxycarbonyl, hydrogenation for groups such as benzyl and photolytically for groups such as 2-nitrobenzyloxycarbonyl.

The reader is referred to Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, by J. March, published by John Wiley & Sons 1992, for general guidance on reaction conditions and reagents and to Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, by T. Green *et al.*, also published by John Wiley & Son, for general guidance on protecting groups.

Quinazoline starting materials of the Formula II may be obtained by conventional procedures. For example, a 3,4-dihydroquinazolin-4-one of Formula III



III

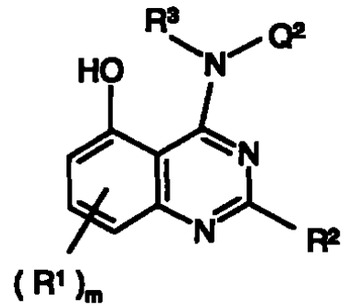
wherein m, R^1, Q^1, Z and R^2, have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, may be reacted with a halogenating agent such as thionyl chloride, phosphoryl chloride or a mixture of carbon tetrachloride and triphenylphosphine whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

The 4-chloroquinazoline so obtained may be converted, if required, into a 4-pentafluorophenoxyquinazoline by reaction with pentafluorophenol in the presence of a suitable base such as potassium carbonate and in the presence of a suitable solvent such as N,N-dimethylformamide.

(b) For the production of those compounds of the Formula I wherein Z is an oxygen atom, the coupling, conveniently in the presence of a suitable dehydrating agent, of an alcohol of the Formula

$$Q^1\text{-OH}$$

wherein Q^1 has any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary with a quinazoline of the Formula IV

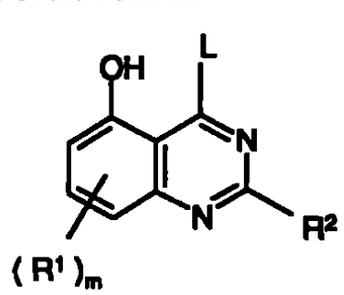


IV

wherein m, R^1, R^2, R^3 and Q^2 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

A suitable dehydrating agent is, for example, a carbodiimide reagent such as dicyclohexylcarbodiimide or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide or a mixture of an azo compound such as diethyl or di-tert-butyl azodicarboxylate and a phosphine such as triphenylphosphine. The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent, for example a halogenated solvent such as methylene chloride, chloroform or carbon tetrachloride and at a temperature in the range, for example, 10 to 150°C, preferably at or near ambient temperature.

The quinazoline of the Formula IV may be obtained by conventional procedures. For example, a quinazoline of the Formula V



V

wherein L is a displaceable group as defined hereinbefore and m, R^1 and R^2 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, may

be reacted with an aniline of the Formula

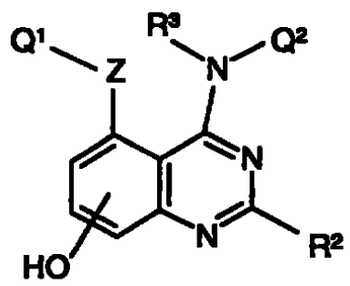
$$Q^2NHR^3$$

wherein Q^2 and R^3 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

(c) For the production of those compounds of the Formula I wherein m is 1 and R^1 is a group of the formula

$$Q^3\text{-}X^1\text{-}$$

wherein Q^3 is an aryl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl-(1-6C)alkyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl group and X^1 is an oxygen atom, the coupling, conveniently in the presence of a suitable dehydrating agent as defined hereinbefore, of a quinazoline of the Formula VI



VI

wherein Q^1, Z, R^2, R^3 and Q^2 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, with an appropriate alcohol wherein any functional group is protected if necessary whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent, for example a halogenated solvent such as methylene chloride, chloroform or carbon tetrachloride and at a temperature in the range, for example, 10 to 150°C, preferably at or near ambient temperature.

(c) For the production of those compounds of the Formula I wherein R^1 is a hydroxy group, the cleavage of a quinazoline derivative of the Formula I wherein R^1 is a (1-6C)alkoxy or arylmethoxy group.

The cleavage reaction may conveniently be carried out by any of the many procedures known for such a transformation. The cleavage reaction of a compound of the Formula I wherein R^1 is a (1-6C)alkoxy group may be carried out, for example, by treatment of the

quinazoline derivative with an alkali metal (1-6C)alkylsulphide such as sodium ethanethiolate or, for example, by treatment with an alkali metal diarylphosphide such as lithium diphenylphosphide. Alternatively the cleavage reaction may conveniently be carried out, for example, by treatment of the quinazoline derivative with a boron or aluminium trihalide such as boron tribromide. The cleavage reaction of a compound of the Formula I wherein R^1 is a arylmethoxy group may be carried out, for example, by hydrogenation of the quinazoline derivative in the presence of a suitable metallic catalyst such as palladium. Such reactions are preferably carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent as defined hereinbefore and at a suitable temperature, conveniently at or below ambient temperature.

(e) For the production of those compounds of the Formula I wherein Q^1, R^1 or Q^2 contains a primary or secondary amino group, the cleavage of the corresponding compound of Formula I wherein Q^1, R^1 or Q^2 contains a protected primary or secondary amino group.

Suitable protecting groups for an amino group are, for example, any of the protecting groups disclosed hereinbefore for an amino group. Suitable methods for the cleavage of such amino protecting groups are also disclosed hereinbefore. In particular, a suitable protecting group is a lower alkoxycarbonyl group such as a tert-butoxycarbonyl group which may be cleaved under conventional reaction conditions such as under acid-catalysed hydrolysis, for example in the presence of trifluoroacetic acid.

(f) For the production of those compounds of the Formula I wherein Q^1, R^1 or Q^2 contains a (1-6C)alkoxy or substituted (1-6C)alkoxy group or a (1-6C)alkylamino or substituted (1-6C)alkylamino group, the alkylation, conveniently in the presence of a suitable base as defined hereinbefore, of a quinazoline derivative of the formula I wherein Q^1, R^1 or Q^2 contains a hydroxy group or a primary or secondary amino group as appropriate.

A suitable alkylating agent is, for example, any agent known in the art for the alkylation of hydroxy to alkoxy or substituted alkoxy, or for the alkylation of amino to alkylamino or substituted alkylamino, for example an alkyl or substituted alkyl halide, for example a (1-6C)alkyl chloride, bromide or iodide or a substituted (1-6C)alkyl chloride, bromide or iodide, conveniently in the presence of a suitable base as defined hereinbefore, in a suitable inert solvent or diluent as defined hereinbefore and at a temperature in the range, for example, 10 to 140°C, conveniently at or near ambient temperature.

Conveniently for the production of those compounds of the Formula I wherein Q^1, R^1 or Q^2 contains a (1-6C)alkylamino or substituted (1-6C)alkylamino group, a reductive amination reaction may be employed. For example, for the production of those compounds of

the Formula I wherein Q^1, R^1 or Q^2 contains a N-methyl group, the corresponding compound containing a N-H group may be reacted with formaldehyde in the presence of a suitable reducing agent. A suitable reducing agent is, for example, a hydride reducting agent, for example an alkali metal aluminium hydride such as lithium aluminium hydride or, preferably, an alkali metal borohydride such as sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, sodium triethylborohydride, sodium trimethoxyborohydride and sodium triacetoxyborohydride. The reaction is conveniently performed in a suitable inert solvent or diluent, for example tetrahydrofuran and diethyl ether for the more powerful reducing agents such as lithium aluminium hydride, and, for example, methylene chloride or a protic solvent such as methanol and ethanol for the less powerful reducing agents such as sodium triacetoxyborohydride and sodium cyanoborohydride. The reaction is performed at a temperature in the range, for example, 10 to 80°C, conveniently at or near ambient temperature.

When a pharmaceutically-acceptable salt of a quinazoline derivative of the Formula I is required, for example an acid-addition salt, it may be obtained by, for example, reaction of said quinazoline derivative with a suitable acid using a conventional procedure.

Biological Assays

The following assays can be used to measure the effects of the compounds of the present invention as c-Src tyrosine kinase inhibitors, as inhibitors in vitro of the proliferation of c-Src transfected fibroblast cells, as inhibitors in vitro of the migration of A549 human lung tumour cells and as inhibitors in vivo of the growth in nude mice of xenografts of A549 tissue.

(a) In Vitro Enzyme Assay

The ability of test compounds to inhibit the phosphorylation of a tyrosine containing polypeptide substrate by the enzyme c-Src kinase was assessed using a conventional Elisa assay.

A substrate solution [100µl of a 20µg/ml solution of the polyamino acid Poly(Glu, Tyr) 4:1 (Sigma Catalogue No. P0275) in phosphate buffered saline (PBS) containing 0.2mg/ml of sodium azide] was added to each well of a number of Nunc 96-well immunoplates (Catalogue No. 439454) and the plates were sealed and stored at 4°C for 16 hours. The excess of substrate solution was discarded, and aliquots of Bovine Serum Albumin (BSA; 150µl of a 5% solution in PBS) were transferred into each substrate-coated assay well and incubated for 1 hour at ambient temperature to block non specific binding.

The assay plate wells were washed in turn with PBS containing 0.05% v/v Tween 20 (PBST) and with Hepes pH7.4 buffer (50mM, 300µl/well) before being blotted dry.

Each test compound was dissolved in dimethyl sulphoxide and diluted with distilled water to give a series of dilutions (from 100µM to 0.001µM). Portions (25µl) of each dilution of test compound were transferred to wells in the washed assay plates. "Total" control wells contained diluted DMSO instead of compound. Aliquots (25µl) of an aqueous magnesium chloride solution (80mM) containing adenosine-5'-triphosphate (ATP; 40µM) was added to all test wells except the "blank" control wells which contained magnesium chloride without ATP.

Active human c-Src kinase (recombinant enzyme expressed in Sf9 insect cells; obtained from Upstate Biotechnology Inc. product 14-117) was diluted immediately prior to use by a factor of 1:10,000 with an enzyme diluent which comprised 100mM Hepes pH7.4 buffer, 0.2mM sodium orthovanadate, 2mM dithiothreitol and 0.02% BSA. To start the reactions, aliquots (50µl) of freshly diluted enzyme were added to each well and the plates were incubated at ambient temperature for 20 minutes. The supernatant liquid in each well was discarded and the wells were washed twice with PBST. Mouse IgG anti-phosphotyrosine antibody (Upstate Biotechnology Inc. product 05-321; 100µl) was diluted by a factor of 1:6000 with PBST containing 0.5% w/v BSA and added to each well. The plates were incubated for 1 hour at ambient temperature. The supernatant liquid was discarded and each well was washed with PBST (x4). Horse radish peroxidase (HRP)-linked sheep anti-mouse Ig antibody (Amersham Catalogue No. NXA 931; 100µl) was diluted by a factor of 1:500 with PBST containing 0.5% w/v BSA and added to each well. The plates were incubated for 1 hour at ambient temperature. The supernatant liquid was discarded and the wells were washed with PBST (x4).

A PCSB capsule (Sigma Catalogue No. P4922) was dissolved in distilled water (100ml) to provide phosphate-citrate pH5 buffer (50mM) containing 0.03% sodium perborate. An aliquot (50ml) of this buffer was mixed with a 50mg tablet of 2,2'-azinobis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS; Boehringer Catalogue No. 1204 521). Aliquots (100µl) of the resultant solution were added to each well. The plates were incubated for 20 to 60 minutes at ambient temperature until the optical density value of the "total" control wells, measured at 405nm using a plate reading spectrophotometer, was

approximately 1.0. "Blank" (no ATP) and "total" (no compound) control values were used to determine the dilution range of test compound which gave 50% inhibition of enzyme activity.

(b) In Vitro c-Src transfected NIH 3T3 (c-src 3T3) Fibroblast Proliferation Assay

This assay determined the ability of a test compound to inhibit the proliferation of National Institute of Health (NIH) mouse 3T3 fibroblast cells that had been stably-transfected with an activating mutant (Y530F) of human c-Src.

Using a similar procedure to that described by Shalloway *et al.*, Cell, 1987, 49, 65-73, NIH 3T3 cells were transfected with an activating mutant (Y530F) of human c-Src. The resultant c-Src 3T3 cells were typically seeded at 1.5×10^4 cells per well into 96-well tissue-culture-treated clear assay plates (Costar) each containing an assay medium comprising Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM; Sigma) plus 0.5% foetal calf serum (FCS), 2mM glutamine, 100 units/ml penicillin and 0.1mg/ml streptomycin in 0.9% aqueous sodium chloride solution. The plates were incubated overnight at 37°C in a humidified (7.5% CO_2 : 95% air) incubator.

Test compounds were solubilised in DMSO to form a 10mM stock solution. Aliquots of the stock solution were diluted with the DMEM medium described above and added to appropriate wells. Serial dilutions were made to give a range of test concentrations. Control wells to which test compound was not added were included on each plate. The plates were incubated overnight at 37°C in a humidified (7.5% CO_2 : 95% air) incubator.

BrdU labelling reagent (Boehringer Mannheim Catalogue No. 647 229) was diluted by a factor of 1:100 in DMEM medium containing 0.5% FCS and aliquots (20µl) were added to each well to give a final concentration of 10µM). The plates were incubated at 37°C for 2 hours. The medium was decanted. A denaturating solution (FixDenat solution, Boehringer Mannheim Catalogue No. 647 229; 50µl) was added to each well and the plates were placed on a plate shaker at ambient temperature for 45 minutes. The supernatant was decanted and the wells were washed with PBS (200µl per well). Anti-BrdU-Peroxidase solution (Boehringer Mannheim Catalogue No. 647 229) was diluted by a factor of 1:100 in PBS containing 1% BSA and 0.025% dried skimmed milk (Marvel (registered trade mark), Premier Beverages, Stafford, GB) and an aliquot (100µl) of the resultant solution was added to each well. The plates were were placed on a plate shaker at ambient temperature for 90 minutes. The wells were washed with PBS (x5) to ensure removal of non bound antibody conjugate. The plates were blotted dry and tetramethylbenzidine substrate solution (Boehringer

Mannheim Catalogue No. 647 229; 100µl) was added to each well. The plates were gently agitated on a plate shaker while the colour developed during a 10 to 20 minute period. The absorbance of the wells was measured at 690nm. The extent of inhibition of cellular proliferation at a range of concentrations of each test compound was determined and an anti-proliferative IC_{50} value was derived.

(c) In Vitro Microdroplet Migration Assay

This assay determines the ability of a test compound to inhibit the migration of adherent mammalian cell lines, for example the human tumour cell line A549.

RPMI medium(Sigma) containing 10% FCS, 1% L-glutamine and 0.3% agarose (Difco Catalogue No. 0142-01) was warmed to 37°C in a waterbath. A stock 2% aqueous agar solution was autoclaved and stored at 42°C. An aliquot (1.5 ml) of the agar solution was added to RPMI medium (10 ml) immediately prior to its use. A549 cells (Accession No. ATCC CCL185) were suspended at a concentration of 2×10^7 cells/ml in the medium and maintained at a temperature of 37°C.

A droplet (2µl) of the cell/agarose mixture was transferred by pipette into the centre of each well of a number of 96-well, flat bottomed non-tissue-culture-treated microtitre plate (Bibby Sterilin Catalogue No. 642000). The plates were placed briefly on ice to speed the gelling of the agarose-cantaining droplets. Aliquots (90µl) of medium which had been cooled to 4°C were transferred into each well, taking care not to disturb the microdroplets. Test compounds were diluted from a 10mM stock solution in DMSO using RPMI medium as described above. Aliquots (10µl) of the diluted test compounds were transferred to the wells, again taking care not to disturb the microdroplets. The plates were incubated at 37°C in a humidified (7.5% CO_2 : 95% air) incubator for about 48 hours.

Migration was assessed visually and the distance of migration was measured back to the edge of the agar droplet. A migratory inhibitory IC_{50} was derived by plotting the mean migration measurement against test compound concentration.

(d) In Vivo A549 Xenograft Growth Assay

This test measures the ability of compounds to inhibit the growth of the A549 human carcinoma grown as a tumour in athymic nude mice (Alderley Park nu/nu strain). A total of about 5×10^6 A549 cells in matrigel (Beckton Dickinson Catalogue No. 40234) were injected subcutaneously into the left flank of each test mouse and the resultant tumours were allowed to grow for about 14 days. Tumour size was measured twice weekly using callipers and a

theoretical volume was calculated. Animals were selected to provide control and treatment groups of approximately equal average tumour volume. Test compounds were prepared as a ball-milled suspension in 1% polysorbate vehicle and dosed orally once daily for a period of about 28 days. The effect on tumour growth was assessed.

Although the pharmacological properties of the compounds of the Formula I vary with structural change as expected, in general activity possessed by compounds of the Formula I, may be demonstrated at the following concentrations or doses in one or more of the above tests (a), (b), (c) and (d):-

Test (a):- IC_{50} in the range, for example, 0.001 - 10 μM;

Test (b):- IC_{50} in the range, for example, 0.01 - 20 μM;

Test (c):- activity in the range, for example, 0.1-25 μM;

Test (d):- activity in the range, for example, 1-200 mg/kg/day;.

No physiologically-unacceptable toxicity was observed in Test (d) at the effective dose for compounds tested of the present invention. Accordingly no untoward toxicological effects are expected when a compound of Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore is administered at the dosage ranges defined hereinafter.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable thereof, as defined hereinbefore in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by inhalation (for example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for administration by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous, intramuscular or intramuscular dosing or as a suppository for rectal dosing).

The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures using conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, flavouring and/or preservative agents.

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the particular route of administration. For example, a formulation intended for oral administration to humans will generally contain, for example, from 0.5 mg to 0.5 g of active agent (more suitably from 0.5 to 100 mg, for example from 1 to 30 mg) compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition.

The size of the dose for therapeutic or prophylactic purposes of a compound of the Formula I will naturally vary according to the nature and severity of the conditions, the age and sex of the animal or patient and the route of administration, according to well known principles of medicine.

In using a compound of the Formula I for therapeutic or prophylactic purposes it will generally be administered so that a daily dose in the range, for example, 0.1 mg/kg to 75 mg/kg body weight is received, given if required in divided doses. In general lower doses will be administered when a parenteral route is employed. Thus, for example, for intravenous administration, a dose in the range, for example, 0.1 mg/kg to 30 mg/kg body weight will generally be used. Similarly, for administration by inhalation, a dose in the range, for example, 0.05 mg/kg to 25 mg/kg body weight will be used. Oral administration is however preferred, particularly in tablet form. Typically, unit dosage forms will contain about 0.5 mg to 0.5 g of a compound of this invention.

According to a further aspect of the invention there is provided a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

As stated above, it is known that the predominant role of c-Src non-receptor tyrosine kinase is to regulate cell motility which is necessarily required for a localised tumour to progress through the stages of dissemination into the blood stream, invasion of other tissues and initiation of metastatic tumour growth. We have found that the quinazoline derivatives of the present invention possess potent anti-tumour activity which it is believed is obtained by way of inhibition of one or more of the non-receptor tyrosine-specific protein kinases such as c-Src kinase that are involved in the signal transduction steps which lead to the invasiveness and migratory ability of metastasising tumour cells.

Accordingly the quinazoline derivatives of the present invention are of value as anti-tumour agents, in particular as selective inhibitors of the motility, dissemination and

invasiveness of mammalian cancer cells leading to inhibition of metastatic tumour growth. Particularly, the quinazoline derivatives of the present invention are of value as anti-invasive agents in the containment and/or treatment of solid tumour disease. Particularly, the compounds of the present invention are expected to be useful in the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of one or more of the multiple non-receptor tyrosine kinases such as c-Src kinase that are involved in the signal transduction steps which lead to the invasiveness and migratory ability of metastasising tumour cells. Further, the compounds of the present invention are expected to be useful in the prevention or treatment of those tumours which are mediated alone or in part by inhibition of the enzyme c-Src, *i.e.* the compounds may be used to produce a c-Src enzyme inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment. Specifically, the compounds of the present invention are expected to be useful in the prevention or treatment of solid tumour disease.

Thus according to this aspect of the invention there is provided the use of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use as an anti-invasive agent in the containment and/or treatment of solid tumour disease.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an anti-invasive effect by the containment and/or treatment of solid tumour disease in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the prevention or treatment of solid tumour disease in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for the prevention or treatment of solid tumour disease in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the prevention or

treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of non-receptor tyrosine kinases such as c-Src kinase that are involved in the signal transduction steps which lead to the invasiveness and migratory ability of metastasising tumour cells.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of non-receptor tyrosine kinases such as c-Src kinase that are involved in the signal transduction steps which lead to the invasiveness and migratory ability of metastasising tumour cells which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in providing a c-Src kinase inhibitory effect.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for providing a c-Src kinase inhibitory effect which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

The anti-invasive treatment defined hereinbefore may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the quinazoline derivative of the invention, conventional surgery or radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may include one or more of the following categories of anti-tumour agents :-

(i) other anti-invasion agents (for example metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function);

(ii) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as alkylating agents (for example cis-platin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan and nitrosoureas); antimetabolites (for example antifolates such as fluoropyrimidines like 5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside and hydroxyurea, or, for example, one of the preferred antimetabolites disclosed in European Patent Application No. 562734 such as (2*S*)-2-{o-fluoro-p-[*N*-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-ylmethyl)-*N*-(prop-2-ynyl)amino]benzamido}-4-(tetrazol-5-yl)butyric acid); antitumour antibiotics (for example anthracyclines like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin); antimitotic agents (for example

vinca alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine and taxoids like taxol and taxotere); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecin);

(iii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and iodoxyfene), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example goserelin, leuprorelin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrazole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5α-reductase such as finasteride;

(iv) inhibitors of growth factor function, for example such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies, tyrosine kinase inhibitors and serine/threonine kinase inhibitors, for example inhibitors of the epidermal growth factor family (for example the EGFR tyrosine kinase inhibitors N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (ZD1839), N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (CP 358774) and 6-acrylamido-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (CI 1033)), for example inhibitors of the platelet-derived growth factor family and for example inhibitors of the hepatocyte growth factor family; and

(v) antiangiogenic agents such as those which inhibit vascular endothelial growth factor such as the compounds disclosed in International Patent Applications WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354 and those that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin αvβ3 function and angiostatin).

Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate dosing of the individual components of the treatment. Such combination products employ the compounds of this invention within the dosage range described hereinbefore and the other pharmaceutically-active agent within its approved dosage range.

According to this aspect of the invention there is provided a pharmaceutical product comprising a quinazoline derivative of the formula I as defined hereinbefore and an additional anti-tumour agent as defined hereinbefore for the conjoint treatment of cancer.

Although the compounds of the Formula I are primarily of value as therapeutic agents for use in warm-blooded animals (including man), they are also useful whenever it is required to inhibit the effects of c-Src. Thus, they are useful as pharmacological standards for use in

the development of new biological tests and in the search for new pharmacological agents.

The invention will now be illustrated in the following Examples in which, generally :

(i) operations were carried out at ambient temperature, *i.e.* in the range 17 to 25°C and under an atmosphere of an inert gas such as argon unless otherwise stated;

(ii) evaporations were carried out by rotary evaporation *in vacuo* and work-up procedures were carried out after removal of residual solids by filtration;

(iii) column chromatography (by the flash procedure) and medium pressure liquid chromatography (MPLC) were performed on Merck Kieselgel silica (Art. 9385) or Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) reversed-phase silica obtained from E. Merck, Darmstadt, Germany or high pressure liquid chromatography (HPLC) was performed on C18 reverse phase silica, for example on a Dynamax C-18 60Å preparative reversed-phase column;

(iv) yields, where present, are not necessarily the maximum attainable;

(v) in general, the end-products of the Formula I have satisfactory microanalyses and their structures were confirmed by nuclear magnetic resonance (NMR) and/or mass spectral techniques; fast-atom bombardment (FAB) mass spectral data were obtained using a Platform spectrometer and, where appropriate, either positive ion data or negative ion data were collected; NMR chemical shift values were measured on the delta scale [proton magnetic resonance spectra were determined using a Jeol JNM EX 400 spectrometer operating at a field strength of 400MHz, Varian Gemini 2000 spectrometer operating at a field strength of 300MHz or a Bruker AM300 spectrometer operating at a field strength of 300MHz]; the following abbreviations have been used: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad;

(vi) intermediates were not generally fully characterised and purity was assessed by thin layer chromatographic, HPLC, infra-red (IR) and/or NMR analysis;

(vii) melting points are uncorrected and were determined using a Mettler SP62 automatic melting point apparatus or an oil-bath apparatus; melting points for the end-products of the Formula I were determined after crystallisation from a conventional organic solvent such as ethanol, methanol, acetone, ether or hexane, alone or in admixture;

(viii) the following abbreviations have been used:-

DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulphoxide
THF	tetrahydrofuran

Example 1 4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5-(3-morpholinopropoxy)quinazoline

Di-tert-butyl azodicarboxylate (0.208 g) was added dropwise to a stirred mixture of 4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5-hydroxy-7-methoxyquinazoline (0.2 g), 4-(3-hydroxypropyl)morpholine (Bull. Soc. Chim. Fr., 1962, 1117; 0.131 g), triphenylphosphine (0.237 g) and methylene chloride (3 ml). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour. The mixture was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica using a 99:1 mixture of methylene chloride and a saturated methanolic ammonia solution as eluent. The material so obtained was triturated under diethyl ether. The resultant solid was isolated, washed with diethyl ether and dried under vacuum to give the title compound (0.12 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$ and CF_3COOD) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 459 and 461; Elemental Analysis: Found C, 60.0; H, 6.0; N, 12.1; $C_{23}H_{27}ClN_4O_4$ requires C, 60.19; H, 5.93; N, 12.2%.

The 4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5-hydroxy-7-methoxyquinazoline used as a starting material was prepared as follows :-

A mixture of 3,5-dimethoxyaniline hydrochloride (54.7 g), oxalyl chloride (54 ml) and methanol (500 ml) was stirred and heated to reflux for 1.5 hours. The mixture was cooled to ambient temperature. The precipitate was isolated, washed in turn with methanol and diethyl ether and dried under vacuum to give 4,6-dimethoxy-2,3-dioxoindoline (55 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 3.85 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.0 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 10.9 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+Na^+$ 230.

Hydrogen peroxide (30 % solution in water, 30 ml) was added dropwise to a stirred solution of 4,6-dimethoxy-2,3-dioxoindoline (27 g) in a concentrated aqueous sodium hydroxide solution (33 %, 220 ml). The resultant mixture was stirred at ambient temperature for 10 minutes. Ice was added and the basicity of the mixture was reduced to pH9 by the addition of concentrated aqueous hydrochloric acid and the mixture was then acidified to pH3.5 by the addition of glacial acetic acid. The resultant precipitate was isolated, washed with water and dried overnight under vacuum to give 2-amino-4,6-dimethoxybenzoic acid (15.9 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 3.7 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.79 (s, 1H), 5.92 (s, 1H).

Using an analogous procedure to that described by Lombardi *et al.*, Chemistry & Industry, 1990, 708, diazomethane was generated from a mixture of N-methyl-N-nitroso-4-toluenesulphonamide (31 g), ethanol (200 ml) and a saturated aqueous sodium hydroxide

solution (35 ml) and bubbled though a solution of 2-amino-4,6-dimethoxybenzoic acid (15.9 g) in methylene chloride (280 ml) which had been cooled to 0°C. The resultant reaction mixture was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica using methylene chloride as eluent. There was thus obtained methyl 2-amino-4,6-dimethoxybenzoate (16.2 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 3.65 (s, 3H), 3.7 (s, 6H), 5.75 (s, 1H), 5.9 (s, 1H), 6.2 (br s, 2H).

A mixture of methyl 2-amino-4,6-dimethoxybenzoate (16 g), formamidine acetate (24 g) and 2-methoxyethanol (330 ml) was stirred and heated to reflux until all of the starting material had reacted. The mixture was evaporated and the residue was triturated under water (100 ml). The resultant solid was isolated, washed with water and dried under vacuum to give 5,7-dimethoxy-3,4-dihydroquinazolin-4-one (14.5 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

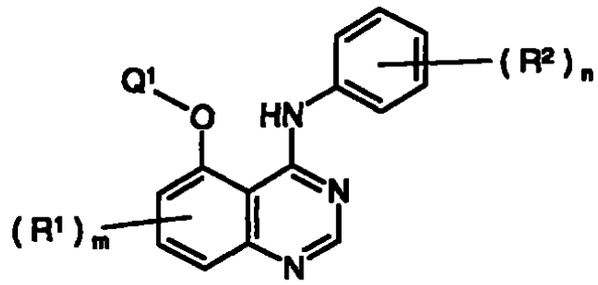
A mixture of a portion (0.35 g) of the material so obtained, phosphoryl chloride (0.95 ml) and acetonitrile (8 ml) was stirred and heated to reflux for 2 hours. The mixture was cooled to 0°C and isopropanol (8 ml) and 2-chloro-5-methoxyaniline (0.321 g) were added in turn. The resultant mixture was heated to reflux for 1.5 hours. The mixture was cooled to ambient temperature and the resultant precipitate was filtered, washed with isopropanol and with diethyl ether and dried under vacuum. There was thus obtained 4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5,7-dimethoxyquinazoline hydrochloride (0.365 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 346 and 348.

A mixture of 4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5,7-dimethoxyquinazoline hydrochloride (2.5 g), pyridine hydrochloride (0.76 g) and pyridine (50 ml) was stirred and heated to reflux for 9 hours. The mixture was cooled to ambient temperature and evaporated. The residue was suspended in water and the mixture was basified to pH10 by the addition of aqueous sodium bicarbonate solution. The resultant solid precipitate was isolated, washed in turn with water, with methylene chloride and with diethyl ether and dried overnight under vacuum at 50°C. There was thus obtained 4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5-hydroxy-7-methoxyquinazoline (2.1 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

Example 2

Using an analogous procedure to that described in Example 1, the appropriate 5-hydroxyquinazoline was reacted with the appropriate alcohol to give the compounds described in Table I.

Table I



No.	$(R^1)_m$	Q^1	$(R^2)_n$	Note
1	7-methoxy	3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl	2-chloro-5-methoxy	(a)
2	7-methoxy	2-piperidinoethyl	2-chloro-5-methoxy	(b)
3	7-methoxy	3-pyrrolidin-1-ylpropyl	2-chloro-5-methoxy	(c)
4	7-methoxy	2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethyl	2-chloro-5-methoxy	(d)
5	7-benzyloxy	3-morpholinopropyl	2-chloro-5-methoxy	(e)
6	7-benzyloxy	3-pyrrolidin-1-ylpropyl	2-chloro-5-methoxy	(f)
7	hydrogen	3-morpholinopropyl	2-bromo-5-methoxy	(g)
8	hydrogen	3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propyl	2-bromo-5-methoxy	(h)
9	hydrogen	2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl	2-bromo-5-methoxy	(i)
10	hydrogen	3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl	2-chloro-5-methoxy	(j)
11	hydrogen	2-imidazol-1-ylethyl	2-chloro-5-methoxy	(k)
12	7-methoxy	N-methylpiperidin-4-yl	2-chloro-5-methoxy	(l)
13	hydrogen	N-methylpiperidin-4-yl	2-chloro-5-methoxy	(m)
14	hydrogen	N-methylpiperidin-4-yl	2-bromo-5-methoxy	(n)
15	hydrogen	N-methylpiperidin-4-yl	2,5-dichloro	(o)
16	hydrogen	N-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-ylmethyl	2-chloro-5-methoxy	(p)
17	hydrogen	N-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-ylmethyl	2-bromo-5-methoxy	(q)

18	7-methoxy	2-methoxyethyl	2-chloro-5-methoxy	(r)

Notes

(a) The reaction product was triturated under a mixture of isopropanol and diethyl ether and a 6M solution of hydrogen chloride in isopropanol was added. The resultant precipitate was isolated, washed with diethyl ether and dried under vacuum to give the product as the dihydrochloride salt; NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 472 and 474.

The 1-(3-hydroxypropyl)-4-methylpiperazine used as a starting material was prepared as follows :-

A mixture of 3-bromopropanol (20 ml), N-methylpiperazine (29 ml), potassium carbonate (83 g) and ethanol (200 ml) was stirred and heated to reflux for 20 hours. The mixture was cooled to ambient temperature and filtered. The filtrate was evaporated and the residue was triturated under diethyl ether. The resultant mixture was filtered and the filtrate was evaporated. The residue was purified by distillation to give the required starting material as an oil; NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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).

(b) The reaction product was dissolved in a mixture of isopropanol and diethyl ether and a 6M solution of hydrogen chloride in isopropanol was added. The resultant precipitate was isolated, washed with diethyl ether and dried under vacuum to give the product as the dihydrochloride salt; NMR Spectrum: ($DMSOd_6$ and CF_3COOD) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 443 and 445.

(c) The reaction product was dissolved in a mixture of isopropanol and diethyl ether and a 6M solution of hydrogen chloride in isopropanol was added. The resultant precipitate was isolated, washed with diethyl ether and dried under vacuum to give the product as the dihydrochloride salt; NMR Spectrum: ($DMSOd_6$ and CF_3COOD) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 443 and 445.

The N-(3-hydroxypropyl)pyrrolidine used as a starting material was prepared as follows :-

A mixture of 3-chloropropanol (66 g), pyrrolidine (50 g), potassium carbonate (145 g) and acetonitrile (1 L) was stirred and heated to reflux for 20 hours. The mixture was cooled to ambient temperature and filtered. The filtrate was evaporated and the residue was purified by distillation to give the required starting material as an oil (62 g); NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.6-1.8 (m, 6H), 2.55 (br s, 4H), 2.75 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 5.5 (br s, 1H).

(d) The product was precipitated from the reaction mixture by the addition of further methylene chloride. The product was isolated, washed with diethyl ether and dried under vacuum. The product so obtained gave the following data: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$ and CF_3COOD) 3.82 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.8 (m, 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 427 and 429.

The N^1-(2-hydroxyethyl)-1,2,4-triazole used as a starting material was prepared according to the procedure disclosed in Ann. Pharm. Fr., 1977, 35, 503.

(e) The product gave the following data: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 535 and 537.

The 7-benzyloxy-4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5-hydroxyquinazoline used as a starting material was prepared as follows :-

A mixture of 3,5-dibenzyloxyaniline hydrochloride (J. Org. Chem., 1975, 40, 1556; 10 g) and oxalyl chloride (15 ml) was heated to 170°C for 3 hours. The mixture was cooled to ambient temperature, methanol (45 ml) was added and the mixture was heated to reflux for 1 hour. The mixture was cooled to ambient temperature and the precipitate was isolated, washed with methanol and dried under vacuum to give 4,6-dibenzyloxy-2,3-dioxoindoline (8.8 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

Hydrogen peroxide (30 % solution in water, 13 ml) was added dropwise to a stirred solution of 4,6-dibenzyloxy-2,3-dioxoindoline (14.3 g) in a concentrated aqueous sodium hydroxide solution (22.3 g in 90 ml of water) which had been heated to 70°C. The resultant mixture was stirred at 70°C for 30 minutes and then cooled to ambient temperature. Ice was added and the basicity of the mixture was reduced to pH9 by the addition of 2N aqueous

hydrochloric acid and the mixture was then acidified to pH3.7 by the addition of glacial acetic acid. The resultant precipitate was purified by column chromatography on silica using a 99:1 mixture of methylene chloride and methanol as eluent. There was thus obtained 2-amino-4,6-dibenzyloxybenzoic acid (8 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 5.05 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.3-7.6 (m, 10H).

Using an analogous procedure to that described by Lombardi *et al.*, Chemistry & Industry, 1990, 708, diazomethane was generated from a mixture of N-methyl-N-nitroso-4-toluenesulphonamide (11.5 g), ethanol (60 ml) and a saturated aqueous sodium hydroxide solution (30 ml) and bubbled though a solution of 2-amino-4,6-dibenzyloxybenzoic acid (8 g) in methylene chloride (170 ml) which had been cooled to 0°C. The resultant reaction mixture was evaporated and the residue was triturated under diethyl ether. There was thus obtained methyl 2-amino-4,6-dibenzyloxybenzoate (7.7 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

A mixture of methyl 2-amino-4,6-dibenzyloxybenzoate (7.7 g), formamidine acetate (7.2 g) and 2-methoxyethanol (100 ml) was stirred and heated to reflux until all of the starting material had reacted. The mixture was evaporated and the residue was triturated under water (60 ml). The resultant solid was isolated, washed with water and dried under vacuum to give 5,7-dibenzyloxy-3,4-dihydroquinazolin-4-one (6.8 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

A mixture of a portion (6 g) of the material so obtained, phosphoryl chloride (1.72 ml), diisopropylethylamine (7.3 ml) and 1,2-dichloroethane (60 ml) was stirred and heated to reflux for 2 hours. The mixture was evaporated and a mixture of the residue and isopropanol (80 ml) was cooled to 10°C and 2-chloro-5-methoxyaniline (3.4 g) and diisopropylethylamine (1.45 ml) were added in turn. The resultant mixture was heated to reflux for 1.5 hours. The mixture was cooled to ambient temperature and the resultant precipitate was isolated, washed with isopropanol and with diethyl ether and dried under vacuum. There was thus obtained 4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5,7-dibenzyloxyquinazoline hydrochloride (6.35 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 3.8 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 9H), 7.6 (d, 2H), 7.7 (s, 1H), 8.8 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 498 and 500.

A mixture of 4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5,7-dibenzyloxyquinazoline hydrochloride (4.3 g), pyridine hydrochloride (0.94 g) and pyridine (90 ml) was stirred and heated to reflux for 9 hours. The mixture was cooled to ambient temperature and evaporated.

The residue was triturated under water. The resultant solid precipitate was isolated, washed with water and dried overnight under vacuum. The material was then triturated under methanol. The resultant solid was isolated and dried under vacuum. There was thus obtained 7-benzyloxy-4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5-hydroxyquinazoline (3.1 g); NMR Spectrum: (DMSOd_6 and CF_3COOD) 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).

(f) The product gave the following data: NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 519.

(g) The reaction product was triturated under diethyl ether, a 6.3M solution of hydrogen chloride in isopropanol was added and the mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour. The resultant precipitate was isolated, washed with diethyl ether and dried under vacuum to give the product as a dihydrochloride salt which gave the following data: NMR Spectrum: (DMSOd_6 and CF_3COOD) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 473 and 475.

The 4-(2-bromo-5-methoxyanilino)-5-hydroxyquinazoline used as a starting material was prepared as follows :-

A mixture of 5-methoxy-3,4-dihydroquinazolin-4-one (International Patent Application WO 96/09294, pages 28 and 29; 2.1 g), phosphoryl chloride (1.23 ml), diisopropylethylamine (5.2 ml) and 1,2-dichloroethane (20 ml) was stirred and heated to 80°C for 3 hours. The mixture was evaporated. The residue was dissolved in isopropanol (20 ml) and 2-bromo-5-methoxyaniline (J. Amer. Chem. Soc., 1994, 116, 11797; 2.45 g) and a 6M solution of hydrogen chloride in isopropanol (0.33 ml) were added in turn. The resultant mixture was heated to 80°C for 1.5 hours. The mixture was cooled to ambient temperature and the resultant precipitate was isolated, washed with isopropanol and with diethyl ether and dried under vacuum. There was thus obtained 4-(2-bromo-5-methoxyanilino)-5-methoxyquinazoline hydrochloride (3.8 g); NMR Spectrum: (DMSOd_6 and CF_3COOD) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 360 and 362.

A mixture of 4-(2-bromo-5-methoxyanilino)-5-methoxyquinazoline hydrochloride (3.5 g), pyridine hydrochloride (2 g) and pyridine (30 ml) was stirred and heated to reflux for

18 hours. The mixture was cooled to ambient temperature and evaporated. The residue was suspended in water. the mixture was basified to pH11 by the addition of a concentrated ammonium hydroxide solution and stirred for 1 hour. The resultant precipitate was isolated, washed with water and with diethyl ether and dried under vacuum. There was thus obtained 4-(2-bromo-5-methoxyanilino)-5-hydroxyquinazoline (2.15 g); NMR Spectrum: (DMSOd_6 and CF_3COOD) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 346 and 348.

(h) Using a similar work-up to that described in Note (g) above, the product was obtained as a dihydrochloride salt which gave the following data: NMR Spectrum: (DMSOd_6 and CF_3COOD) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 521 and 523.

The 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propan-1-ol used as a starting material was prepared as follows :-

A mixture of 3-aminopropan-1-ol (0.650 ml) and divinyl sulphone (1 g) was heated to 110°C for 45 minutes. The mixture was allowed to cool to ambient temperature and was purified by column chromatography on silica using a 19:1 mixture of methylene chloride and methanol as eluent. There was thus obtained 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propan-1-ol (0.8 g); NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.7-1.8 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.06 (br s, 8H), 3.25 (s, 1H), 3.78 (t, 2H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 194.

(i) Using a similar work-up to that described in Note (g) above, the product was obtained as a dihydrochloride salt which gave the following data: Mass Spectrum: $M+H^+$ 472 and 474.

The 1-(2-hydroxyethyl)-4-methylpiperazine used as a starting material was prepared as follows :-

A mixture of 2-bromoethanol (2.36 g), N-methylpiperazine (1.26 g), potassium carbonate (5.0 g) and ethanol (150 ml) was stirred and heated to reflux for 18 hours. The mixture was cooled to ambient temperature and filtered. The filtrate was evaporated and the residue was triturated under a mixture of methylene chloride and acetone. The resultant mixture was filtered and the filtrate was evaporated to give the required starting material as an oil (0.87 g); NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 2.18 (s, 3H), 2.3-2.7 (br m, 8H), 2.56 (t, 2H), 3.61 (t, 2H).

(j) Using a similar work-up to that described in Note (g) above, the product was obtained as a dihydrochloride salt which gave the following data: NMR Spectrum: (DMSOd_6 and

CF_3COOD) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 442 and 444.

(k) Using a similar work-up to that described in Note (g) above, the product was obtained as a dihydrochloride salt which gave the following data: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$ and CF_3COOD) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 396 and 398.

The N-(2-hydroxyethyl)imidazole used as a starting material was prepared according to the procedure disclosed in J. Med. Chem., 1993, 25, 4052.

(l) The 4-hydroxy-1-methylpiperidine was added after the other reaction components had been stirred together at 0°C for 1 hour. The resultant reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours. The reaction mixture was filtered and the filtrate was washed with a 1N aqueous sodium hydroxide solution. The organic solution was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica using a 98:2 mixture of methylene chloride and methanol as eluent. The material so obtained was triturated under a 6M solution of hydrogen chloride in diethyl ether. The resultant solid was isolated, washed with diethyl ether and dried under vacuum to give the product as a dihydrochloride salt which gave the following data: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$ and CF_3COOD) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 429 and 431.

(m) Using a similar work-up to that described in Note (g) above, the product was obtained as a dihydrochloride salt which gave the following data: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$ and CF_3COOD) (two conformational isomers were noted in a ratio of about 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 minor conformer), 3.55-3.7 (d, 1H major conformer and 0.5H minor conformer), 2.8 (s, 3H), 5.1-5.2 (m, 1H major conformer), 5.2-5.3 (m, 1H minor conformer), 7.05 (m, 1H major conformer), 7.1 (m, 1H minor conformer), 7.4-7.8 (m, 4H), 8.05-8.15 (m, 1H), 8.95 (s, 1H minor conformer), 9.0 (s, 1H major conformer); Mass Spectrum: $M+H^+$ 399 and 401.

(n) Using a similar work-up to that described in Note (g) above, the product was obtained as a dihydrochloride salt which gave the following data: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$ and CF_3COOD) (two conformational isomers were noted in a ratio of about 3:2) 2.2-2.4 (m, 2H), 2.4-2.65 (m, 2H), 2.8 (s, 3H major conformer), 2.82 (s, 3H minor conformer), 3.1-3.3 (m, 2H),

3.45 (m, 0.5H minor conformer), 3.5-3.7 (m, 0.5H minor conformer), 3.8 (s, 3H), 5.1-5.2 (m, 1H major conformer), 5.25 (br s, 1H minor conformer), 7.0 (m, 1H major conformer), 7.05 (m, 1H minor conformer), 7.4-7.8 (m, 4H), 8.12 (m, 1H), 8.9 (s, 1H minor conformer), 9.0 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 443 and 445.

(o) Using a similar work-up to that described in Note (g) above, the product was obtained as a dihydrochloride salt which gave the following data: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$ and CF_3COOD) (two conformational isomers were noted in a ratio of about 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 minor conformer), 3.6-3.7 (m, 1H minor conformer, 0.5H minor conformer), 5.1-5.2 (m, 1H), 5.2-5.3 (m, 1H minor conformer), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.0-8.25 (m, 2H), 9.0 (s, 1H minor conformer), 9.1 (s, 1H major conformer); Mass Spectrum: $M+H^+$ 402 and 404.

The 4-(2,5-dichloroanilino)-5-hydroxyquinazoline used as a starting material was prepared as follows :-

A mixture of 5-methoxy-3,4-dihydroquinazolin-4-one (1.8 g), phosphoryl chloride (1.03 ml), diisopropylethylamine (4.4 ml) and 1,2-dichloroethane (20 ml) was stirred and heated to 80°C for 3 hours. The mixture was evaporated. The residue was dissolved in isopropanol (20 ml) and 2,5-dichloroaniline (1.95 g) and a 6M solution of hydrogen chloride in isopropanol (0.33 ml) were added in turn. The resultant mixture was heated to 80°C for 1.5 hours. The mixture was cooled to ambient temperature and the resultant precipitate was isolated, washed with isopropanol and with diethyl ether and dried under vacuum. There was thus obtained 4-(2,5-dichloroanilino)-5-methoxyquinazoline hydrochloride (3.2 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

A mixture of 4-(2,5-dichloroanilino)-5-methoxyquinazoline hydrochloride (3.2 g), pyridine hydrochloride (2.1 g) and pyridine (30 ml) was stirred and heated to reflux for 18 hours. The mixture was cooled to ambient temperature and evaporated. The residue was suspended in water. the mixture was basified to pH11 by the addition of a concentrated ammonium hydroxide solution and stirred for 1 hour. The resultant precipitate was isolated, washed with water and with diethyl ether and dried under vacuum. There was thus obtained 4-(2,5-dichloroanilino)-5-hydroxyquinazoline (1.3 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$ and CF_3COOD) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 306 and 308.

(p) The product gave the following data: NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 499 and 501.

The 4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5-hydroxyquinazoline used as a starting material was prepared as follows :-

A mixture of 5-methoxy-3,4-dihydroquinazolin-4-one (2.1 g), phosphoryl chloride (1.23 ml), diisopropylethylamine (5.2 ml) and 1,2-dichloroethane (20 ml) was stirred and heated to 80°C for 3 hours. The mixture was evaporated. The residue was dissolved in isopropanol (20 ml) and 2-chloro-5-methoxyaniline (1.9 g) and a 6M solution of hydrogen chloride in isopropanol (0.33 ml) were added in turn. The resultant mixture was heated to 80°C for 1.5 hours. The mixture was cooled to ambient temperature and the resultant precipitate was isolated, washed with isopropanol and with diethyl ether and dried under vacuum. There was thus obtained 4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5-methoxyquinazoline hydrochloride (3.4 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

A mixture of the material so obtained, pyridine hydrochloride (1.1 g) and pyridine (30 ml) was stirred and heated to reflux for 18 hours. The mixture was cooled to ambient temperature and evaporated. The residue was suspended in water. the mixture was basified to pH11 by the addition of a concentrated ammonium hydroxide solution and stirred for 1 hour. The resultant precipitate was isolated, washed with water and with diethyl ether and dried under vacuum. There was thus obtained 4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5-hydroxyquinazoline (1.4 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$ and CF_3COOD) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 302 and 304.

The N-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-ylmethanol used as a starting material was prepared as follows :-

A solution of di-tert-butyl dicarbonate (41.7 g) in ethyl acetate (75 ml) was added dropwise to a stirred solution of ethyl piperidine-4-carboxylate (30 g) in ethyl acetate (150 ml) which had been cooled to 0 to 5°C in an ice-bath. The resultant mixture was stirred at ambient temperature for 48 hours. The mixture was poured into water (300 ml). The organic layer was separated, washed in turn with water (200 ml), 0.1N aqueous hydrochloric acid solution (200 ml), a saturated aqueous sodium bicarbonate solution (200 ml) and brine (200 ml), dried over magnesium sulphate and evaporated. There was thus obtained ethyl

N-(tert-butoxycarbonyl)piperidine-4-carboxylate (48 g); NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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).

A solution of the material so obtained in THF (180 ml) was cooled at 0°C and lithium aluminium hydride (1M solution in THF; 133 ml) was added dropwise. The mixture was stirred at 0°C for 2 hours. Water (30 ml) and 2N aqueous sodium hydroxide solution (10 ml) were added in turn and the mixture was stirred for 15 minutes. The resultant mixture was filtered through diatomaceous earth and the solids were washed with ethyl acetate. The filtrate was washed in turn with water and with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated. There was thus obtained N-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-ylmethanol (36.3 g); NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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).

(q) The product gave the following data: NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 543 and 545.

(r) The product gave the following data: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 390 and 392.

Example 3 **4-(2-bromo-5-methoxyanilino)-7-methoxy-5-(N-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

A mixture of 4-chloro-7-methoxy-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (0.11 g), 2-bromo-5-methoxyaniline hydrochloride (0.099 g) and isopropanol (8 ml) was stirred and heated to 80°C for 30 minutes. The mixture was evaporated and the residue was triturated under the minimum volume of isopropanol. The resultant solid was isolated, washed with isopropanol and with diethyl ether and dried under vacuum. There was thus obtained the title compound as a dihydrochloride salt (0.06 g). A sample of the material was treated with a saturated methanolic ammonia solution. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated to give the title compound in free base form; NMR Spectrum ($CDCl_3$): 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 473 and 475.

The 4-chloro-7-methoxy-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline used as a starting material was prepared as follows :-

Pyridine (40 ml) was added dropwise to magnesium bromide (3.6 g) which had been cooled to 0°C. 5,7-Dimethoxy-3,4-dihydroquinazolin-4-one (4 g) was added and the mixture was heated to reflux for 15 minutes. The mixture was evaporated and the residue was stirred under a mixture of glacial acetic acid (12 ml) and water (80 ml) for 10 minutes The resultant solid was isolated, washed with water and dried under vacuum at 50°C. There was thus obtained 5-hydroxy-7-methoxy-3,4-dihydroquinazolin-4-one (3.75 g) ;NMR Spectrum:($DMSOd_6$) 3.95 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 8.1 (s, 1H).

A portion (1.8 g) of the material so obtained was added to a stirred suspension of sodium hydride (0.79 g of a 60 % dispersion in mineral oil which was washed with THF) in DMF (18 ml). The mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour. The mixture was cooled to 0°C and chloromethyl pivalate (1.62 ml) was added dropwise. The mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour, poured into a mixture of glacial acetic acid (50 ml) and water (200 ml) and stirred at ambient temperature for 5 minutes. The resultant precipitate was isolated, washed with water and dried overnight under vacuum. The solid was triturated under pentane, isolated and dried under vacuum. There was thus obtained 5-hydroxy-7-methoxy-3-pivaloyloxymethyl-3,4-dihydroquinazolin-4-one (2.5 g); NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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).

A solution of di-tert-butyl azodicarboxylate (1.7 g) in methylene chloride (5 ml) was added to a stirred mixture of 5-hydroxy-7-methoxy-3-pivaloyloxymethyl-3,4-dihydroquinazolin-4-one (1.5 g), triphenylphosphine (1.9 g), 4-hydroxy-1-methylpiperidine (0.675 g) and methylene chloride (20 ml) which had been cooled to 5°C. The mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour. The mixture was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica using a 9:10:1 mixture of methylene chloride, ethyl acetate and a saturated methanolic ammonia solution as eluent. The material so obtained was triturated under diethyl ether. The resultant solid was washed with diethyl ether and dried under vacuum to give 7-methoxy-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-3-pivaloyloxymethyl-3,4-dihydroquinazolin-4-one (1.75 g); NMR Spectrum: ($CDCl_3$) :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).

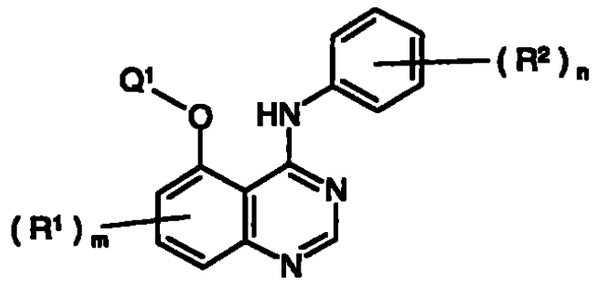
A mixture of the material so obtained and a saturated methanolic ammonia solution (100 ml) was stirred at ambient temperature for 15 hours. The mixture was evaporated and the residue was triturated under diethyl ether. The resultant precipitate was isolated, washed with diethyl ether and dried under vacuum. There was thus obtained 7-methoxy-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-3,4-dihydroquinazolin-4-one (0.855 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

A mixture of 7-methoxy-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-3,4-dihydroquinazolin-4-one (0.65 g), triphenylphosphine (1.18 g), carbon tetrachloride (0.45 ml) and methylene chloride (25 ml) was stirred and heated to reflux for 2 hours. The mixture was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica using a 10:9:1 mixture of ethyl acetate, methylene chloride and a saturated methanolic ammonia solution as eluent. The material so obtained was triturated under pentane and the resultant solid was isolated and dried under vacuum. There was thus obtained 4-chloro-7-methoxy-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (0.5 g); NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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).

Example 4

Using an analogous procedure to that described in Example 3, the appropriate 4-chloroquinazoline was reacted with the appropriate aniline to give the compound described in Table II.

Table II



No.	$(R^1)_m$	Q^1	$(R^2)_n$	Note
1	7-methoxy	N-methylpiperidin-4-yl	2,4-dichloro-5-methoxy	(a)

Note

(a) The reaction product was obtained as the dihydrochloride salt from which the free base was isolated using an analogous procedure to that described in Example 3. The free base gave the following data : NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 463 and 465.

Example 5 4-(5-chloronaphth-1-ylamino)-7-methoxy-5-(N-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline dihydrochloride

A mixture of 4-chloro-7-methoxy-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (0.08 g), 5-chloro-1-naphthylamine (0.055 g), 6.2M hydrogen chloride in isopropanol (0.044 ml) and isopropanol (3 ml) was stirred and heated to reflux for 2 hours. The mixture was cooled to ambient temperature and the precipitate was isolated, washed with diethyl ether and dried under vacuum. There was thus obtained the title compound (0.129 g), a portion of which was treated with a saturated methanolic ammonia solution. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated to give the free base; NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 449 and 451.

Example 6 4-(3-chlorobenzofuran-7-ylamino)-7-methoxy-5-(N-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline dihydrochloride

Using an analogous procedure to that described in Example 5, 4-chloro-7-methoxy-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline was reacted with 7-amino-3-chlorobenzofuran to give the title compound, a portion of which was treated with a saturated methanolic ammonia solution. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated to give the free base; NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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), 8.64 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 10.3 (br s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 439 and 441.

The 7-amino-3-chlorobenzofuran used as a starting material was prepared as follows :-

For a 30 minute period, chlorine gas was bubbled through a solution of 7-nitrobenzofuran (1.2 g) in glacial acetic acid (12 ml) which had been cooled at 18°C. The resultant mixture was evaporated and the residue was partitioned between diethyl ether and

water. The organic layer was washed in turn with a saturated aqueous sodium bicarbonate solution, water and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried ($MgSO_4$) and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica to give a mixture of cis and trans 2,3-dichloro-7-nitro-2,3-dihydrobenzofuran. The material so obtained was dissolved in ethanol (2 ml) and a solution of 0.8M potassium hydroxide in ethanol (2.7 ml) was added. The mixture was stirred at ambient temperature for 75 minutes. The mixture was evaporated to remove the ethanol. The residue was diluted with water and the mixture was acidified to pH2 by the addition of concentrated hydrochloric acid. The mixture was extracted with diethyl ether. The organic extract was washed with water and with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried ($MgSO_4$) and evaporated. There was thus obtained 3-chloro-7-nitrobenzofuran (0.7 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 7.63 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.65 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 197 and 199.

A suspension of hydrazine hydrate (0.049 ml) and Raney nickel (0.01 g) in methanol (2 ml) was heated to 60°C and added dropwise to a mixture of 3-chloro-7-nitrobenzofuran (0.04 g) and methanol (4 ml). The resultant mixture was heated to reflux for 10 minutes, filtered and evaporated. The residue was partitioned between methylene chloride and water. The organic layer was washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica using a 1:1 mixture of methylene chloride and petroleum ether as eluent. There was thus obtained 3-chloro-7-aminobenzofuran (0.021 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$ and CD_3COOD) 6.65 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 8.2 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 167.

Example 7 **4-(2,3-methylenedioxyanilino)-7-methoxy-5-(N-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline dihydrochloride**

Using an analogous procedure to that described in Example 5, 4-chloro-7-methoxy-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline was reacted with 2,3-methylenedioxyaniline (J. Med. Chem., 1979, 22, 1354) to give the title compound, a portion of which was treated with a saturated methanolic ammonia solution. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated to give the free base; NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 409.

Example 8 **4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5-(N-methylpiperidin-4-ylmethoxy)quinazoline**

A mixture of 5-[N-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-ylmethoxy]-4-(2-chloro-5-methoxyanilino)quinazoline (0.2 g), a concentrated aqueous formaldehyde solution (37 %, 0.4 ml) and formic acid (4 ml) was stirred and heated to 100°C for 2.5 hours. The mixture was cooled to ambient temperature and evaporated. The residue was triturated under diethyl ether and the resultant solid was isolated and dried under vacuum. There was thus obtained 4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5-(N-methylpiperidin-4-ylmethoxy)quinazoline, as a formic acid salt (0.09 g); NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.8-2.0 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.6 (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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 413.

Example 9 **4-(2-bromo-5-methoxyanilino)-5-(N-methylpiperidin-4-ylmethoxy)quinazoline**

Using an analogous procedure to that described in Example 8, 4-(2-bromo-5-methoxyanilino)-5-[N-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-ylmethoxy]quinazoline (0.22 g)was reacted with concentrated aqueous formaldehyde solution (0.4 ml) to give the title compound, as a formic acid salt (0.183 g); NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 457 and 459.

Example 10 **4-(2-bromo-5-methoxyanilino)-5-piperidin-4-ylmethoxyquinazoline**

A mixture of 4-(2-bromo-5-methoxyanilino)-5-[N-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-ylmethoxy]quinazoline (0.108 g), trifluoroacetic acid (1 ml) and methylene chloride (1 ml) was stirred at ambient temperature for 1.5 hours. The mixture was evaporated and the residue was triturated under diethyl ether. The resultant solid was isolated and dried under vacuum. The solid was dissolved in methylene chloride and few drops of a saturated methanolic ammonia solution was added. The solution was poured onto a chromatography column filled with silica and eluted with a 97:3 mixture of methylene chloride and a saturated methanolic ammonia solution. There was thus obtained the title compound (0.082 g); NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 443 and 445.

Example 11 **4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-7-hydroxy-5-(3-morpholinopropoxy)quinazoline**

A mixture of 7-benzyloxy-4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5-(3-morpholinopropoxy)quinazoline (0.185 g), 10 % palladium on charcoal catalyst (0.018 g), ethanol (2.5 ml), THF (2.5 ml) and DMF (1 ml) was stirred under an atmosphere pressure of hydrogen for 16 hours. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica using a 9:1 mixture of methylene chloride and a saturated methanolic ammonia solution as eluent. There was thus obtained the title compound (0.045 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 445.

Example 12 **4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5,7-di-(3-morpholinopropoxy)quinazoline**

Di-tert-butyl azodicarboxylate (0.035 g) was added dropwise to a stirred mixture of 4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-7-hydroxy-5-(3-morpholinopropoxy)quinazoline (0.045 g), 4-(3-hydroxypropyl)morpholine (0.016 g), triphenylphosphine (0.04 g) and methylene chloride (1 ml). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 10 minutes. The mixture was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica using a 9:10:1 mixture of methylene chloride, ethyl acetate and a saturated methanolic ammonia solution as eluent. The material so obtained was triturated under diethyl ether. The resultant solid was isolated, washed with diethyl ether and dried under vacuum to give the title compound (0.018 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$ and CF_3COOD) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 572 and 574.

Example 13 **4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-7-hydroxy-5-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)quinazoline**

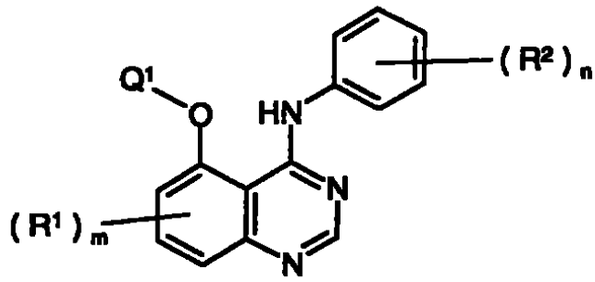
A mixture of 7-benzyloxy-4-(2-chloro-5-methoxyanilino)-5-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)quinazoline (0.68 g), 10 % palladium on charcoal catalyst (0.16 g), ethanol

(13 ml) and THF (13 ml) was stirred under 5 atmospheres pressure of hydrogen for 16 hours. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated. The residue was triturated under methanol. The resulatnt solid was isolated, washed with diethyl ether and dried under vacuum. There was thus obtained the title compound (0.405 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

Example 14

Using an analogous procedure to that described in Example 12, the appropriate hydroxy-substituted quinazoline was reacted with the appropriate alcohol to give the compounds described in Table III.

Table III



No.	$(R^1)_m$	Q^1	$(R^2)_n$	Note
1	7-(3-morpholinopropoxy)	3-pyrrolidin-1-ylpropyl	2-chloro-5-methoxy	(a)
2	7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]	3-pyrrolidin-1-ylpropyl	2-chloro-5-methoxy	(b)
3	7-(2-methoxyethoxy)	3-pyrrolidin-1-ylpropyl	2-chloro-5-methoxy	(c)
4	7-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]	3-pyrrolidin-1-ylpropyl	2-chloro-5-methoxy	(c)

Notes

(a) The reaction product was treated with a 6M solution of hydrogen chloride in diethyl ether (5 ml) at ambient temperature for 30 minutes. The resultant solid was isolated, washed with isopropanol and with diethyl ether and dried under vacuum to give the product as the trihydrochloride salt; NMR Spectrum: ($DMSOd_6$ and CF_3COOD) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 556 and 558.

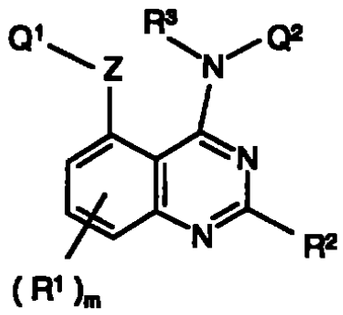
(b) The reaction product was treated with a 6M solution of hydrogen chloride in diethyl ether (5 ml) at ambient temperature for 30 minutes. The resultant solid was isolated, washed with isopropanol and with diethyl ether and dried under vacuum to give the product as the trihydrochloride salt; NMR Spectrum: (DMSOd_6 and CF_3COOD) 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).

(c) The reaction product was treated with a 6M solution of hydrogen chloride in diethyl ether (5 ml) at ambient temperature for 30 minutes. The resultant solid was isolated, washed with isopropanol and with diethyl ether and dried under vacuum to give the product as the dihydrochloride salt; NMR Spectrum: (DMSOd_6 and CF_3COOD) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 487 and 489.

(d) The reaction product was treated with a 6M solution of hydrogen chloride in diethyl ether (5 ml) at ambient temperature for 30 minutes. The resultant solid was isolated, washed with isopropanol and with diethyl ether and dried under vacuum to give the product as the dihydrochloride salt; NMR Spectrum: (DMSOd_6 and CF_3COOD) 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); Mass Spectrum: $M+H^+$ 531 and 533.

CLAIMS

1. A quinazoline derivative of the Formula I



I

wherein each of Q^1, Z, m, R^1, R^2, R^3 and Q^2 have any of the meanings defined hereinbefore in the description.

2. A process for the preparation of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, according to claim 1 which comprises any one of the process variants (a) to (f) defined hereinbefore in the description.

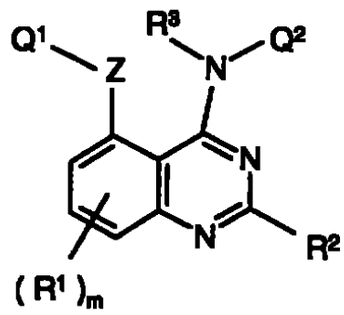
3. A pharmaceutical composition which comprises a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, according to claim 1 in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

4. The use of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, according to claim 1 in the manufacture of a medicament for use as an anti-invasive agent in the containment and/or treatment of solid tumour disease.

A B S T R A C T

TITLE : QUINAZOLINE DERIVATIVES

The invention concerns quinazoline derivatives of Formula I



I

wherein each of Q^1, Z, m, R^1, R^2, R^3 and Q^2 have any of the meanings defined hereinbefore in the description; processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in the manufacture of a medicament for use for use as an anti-invasive agent in the containment and/or treatment of solid tumour disease.

145

477

JULIO 01, 2005

EXPEDIENTE No. 02 117.241

TITULAR: ASTRAZENECA AB

ANEXO:

COPIA MEMORIAL RADICADO EL 24 DE FEBRERO DE 2003.

Brigard & Castro
Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

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

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

146
478

AS: 89.160

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02117241 00000001 Folios: 282
Fecha (AMD): 2003-02-24 16:11:36
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 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)

PTC

(10) Número Internacional de Publicación
WO 01/94341 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 413/12, 403/12, 401/12, 235/06, 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)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
00401581.4 6 de junio de 2000 (06.06.2000) 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 Sodertalje (SE)

(71) Solicitante *(para MG únicamente)*: ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN (GB)

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

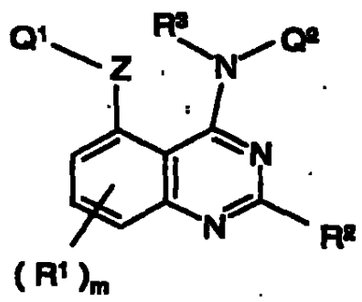
(81) Países destinatarios *(nacional)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU,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

(84) Países destinatarios *(regional)*: Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Euroasiática (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 "Nota 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 Q^1, Z, m, R^1, R^2, R^3 y Q^2 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

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

grupo de tirosina quinasas a identificarse surgió de dichos oncógenos virales, por ejemplo pp60$^{v\text{-}Scr}$ tirosina quinasa (conocida en otros aspectos como v-Src), y las correspondientes tirosina quinasas en células normales, por ejemplo pp60$^{c\text{-}Scr}$ 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 IGFI 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 PDGFα, PDGFβ 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, 203212, Bolen *y colaboradores*, FASEB J., 1992,.6 3403-3409, Brickell *y colaboradores*, Critical Reviews in Oncogenesis, 1992, 3 401-406, Bohlen

280
482

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

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

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.

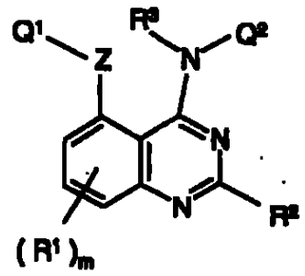
Se sabe igualmente que la enzima tirosina quinasa de no-receptor c-Src se encuentra comprometida en el control de reabsorción impulsada por osteoclasto (Soriano *y colaboradores*, Cell 1991, 64, 693-702; Boyce *y colaboradores*, J. Clin. Invest., 1992, 90, 1622-1627; Yoneda *y colaboradores*, J. Clin. 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

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, hidroxi, 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)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-

204
486

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

$$Q^3\text{-}X^1\text{-}$$

en donde X^1 es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO_2, $N(R^4)$, CO, $CH(OR^4)$, $CON(R^4)$, $N(R^4)CO$, $SO_2N(R^4)$, $N(R^4)SO_2$, $OC(R^4)_2$, $SC(R^4)_2$ y $N(R^4)C(R^4)_2$, en donde R^4 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^3 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 $(R^1)_m$ es (1-3C)alquilenodioxi,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO_2, $N(R^5)$, CO, $CH(OR^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, $SO_2N(R^5)$, $N(R^5)SO_2$, CH=CH y C≡C en donde R^5 es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2=CH- o HC≡C- en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal CH_2= o HC≡ un sustituyente seleccioado 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:

$$Q^4\text{-}X^2\text{-}$$

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)alquilo, 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 hidroxi, 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)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, 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:

$$-X^3-Q^5$$

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

$$-X^4-R^8$$

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, 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, (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxicarbonilamino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula

$$-X^5-Q^6$$

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 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 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, 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)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≡C en donde R^{12} es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2=CH- ó HC≡C- en el grupo Q^1-Z- lleva opcionalmente en la posición terminal CH_2= o HC≡ 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:

$$Q^7\text{-}X^6\text{-}$$

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 hidroxi, 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)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, 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:

$$-X^7\text{-}Q^8$$

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, hidroxi, 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)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, 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:

$$-X^8-Q^{15}$$

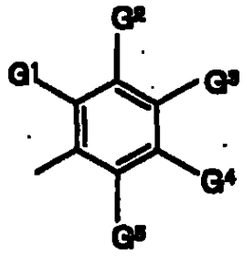
en donde X^8 es un enlace directo ó se selecciona de O y $N(R^{16})$, en donde R^{16} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^{15} es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo,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

$$-X^9-Q^9$$

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, 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-

209
491

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:

$$-X^{10}-R^{18}$$

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, 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:

$$-X^{11}-Q^{10}$$

en donde X^{11} es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO_2, $N(R^{20})$, CO, $CH(OR^{20})$, $CON(R^{20})$, $N(R^{20})CO$, $SO_2N(R^{20})$, $N(R^{20})SO_2$, $C(R^{20})_2O$, $C(R^{20})_2S$ 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 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, hidroxi, 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-, -CH_2-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-S-, -S-CH_2-CH_2-, -O-CH_2-O-, -O-

240
492

CH_2-CH_2-O-, -S-CH_2-S-, -S-CH_2-CH_2-S-, -CH=CH-NH-, -NH-CH=CH-, -CH_2-CH_2-NH-, -NH-CH_2-CH_2-, -N=CH-NH-, -NH-CH=N-, -NH-CH_2-NH-, -O-CH=N-, -N=CH-O-, -S-CH=N-, -N=CH-S-, -O-CH_2-NH-, -NH-CH_2-O-, -S-CH_2-NH-, -NH-CH_2-S-, -O-N=CH-, -CH=N-O-, -S-N=CH-, -CH=N-S-, -O-NH-CH_2-, -CH_2-NH-O-, -S-NH-CH_2-, -CH_2-NH-S-, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -NH-NH-CH_2-, -CH_2-NH-NH-, -N=N-NH-ó -NH-N=N-,

o G^1 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: --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-, -CH_2-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-S-, -S-CH_2-CH_2-, -O-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O-, -S-CH_2-S-, -S-CH_2-CH_2-S-, -CH=CH-NH-, -NH-CH=CH-, -CH_2-CH_2-NH-, -NH-CH_2-CH_2-, -N=CH-NH-, -NH-CH=N-, -NH-CH_2-NH-, -O-CH=N-, -N=CH-O-, -S-CH=N-, -N=CH-S-, -O-CH_2-NH-, -NH-CH_2-O-, -S-CH_2-NH-, -NH-CH_2-S-, -O-N=CH-, -CH=N-O-, -S-N=CH-, -CH=N-S-, -O-NH-CH_2-, -CH_2-NH-O-, -S-NH-CH_2-, -CH_2-NH-S-, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -NH-NH-CH_2-, -CH_2-NH-NH-, -N=N-NH-ó -NH-N=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 ó G^3 y G^4 juntos se enlazan, lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarílica del anillo bicíclico 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, 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 hetrocíclico 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, 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≡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-grupo 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 hidroxi, 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)alcoxicarbonilo, 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 :

$$-X^7-Q^8$$

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, 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)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, 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:

$$-X^8-R^{15}$$

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, 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:

$$-X^9-Q^9$$

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)alquil 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 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 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≡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 hidroxi, 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)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, 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:

$$-X^7-Q^8$$

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 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, 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)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, 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:

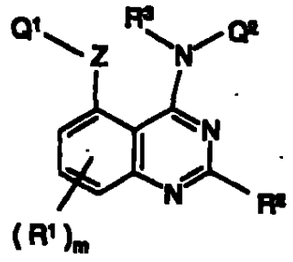
$$-X^8-R^{15}$$

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, 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:

$$-X^9-Q^9$$

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, hidroxi, 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)alcóxicarbonilo, 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:

$$Q^3\text{-}X^1\text{-}$$

en donde X^1 es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO_2, $N(R^4)$, CO, $CH(OR^4)$, $CON(R^4)$, $N(R^4)CO$, $SO_2N(R^4)$, $N(R^4)SO_2$, $OC(R^4)_2$, $SC(R^4)_2$ y $N(R^4)C(R^4)_2$, en donde R^4 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^3 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 $(R^1)_m$ es (1-3C)alquilenodioxi,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO_2, $N(R^5)$, CO, $CH(OR^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, $SO_2(R^5)$, $N(R^5)SO_2$, CH=CH y C≡C en donde R^5 es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2=CH- o HC≡C- en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal CH_2= o HC≡- 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:

Q^4-X^2-

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 hidroxi, 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)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, 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:

$-X^3$-Q^5

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, 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)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-

6C)alcanoil xi, (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:

$$-X^4-R^8$$

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, 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, (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxicarbonilamino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:

$$-X^5-Q^6$$

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, 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 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, 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)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≡C en donde R^{12} 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 CH_2= o HC≡ 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:

Q^7-X^6-

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 hidroxi, 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)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, 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:

-X^7-Q^8

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, 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)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, 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:

$$-X^8-R^{15}$$

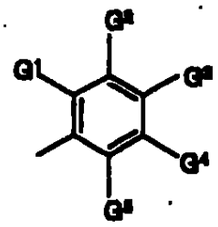
en donde X^8 es un enlace directo ó se selecciona de O y $N(R^{16})$, en donde R^{16} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^{15} es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo,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

$$-X^9-Q^9$$

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 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)alkoxi,

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, 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)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:

$$-X^{10}-R^{18}$$

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:

$$-X^{11}-Q^{10}$$

en donde X^{11} es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO_2, $N(R^{20})$, CO, $CH(OR^{20})$, $CON(R^{20})$, $N(R^{20})CO$, $SO_2N(R^{20})$, $N(R^{20})SO_2$, $C(R^{20})_2O$, $C(R^{20})_2S$ 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

halógeno,(1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi, y cualquier grupo heterociclilo en 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, hidroxi, 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-, $-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-S-$, $-S-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-S-CH_2-S-$, $-S-CH_2-CH_2-S-$, -CH=CH-NH-, -NH-CH=CH-, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-CH_2-$, -N=CH-NH-, -NH-CH=N-, $-NH-CH_2-NH-$, -O-CH=N-, -N=CH-O-, -S-CH=N-, -N=CH-S-, $-O-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-O-$, $-S-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-S-$, -O-N=CH-, -CH=N-O-, -S-N=CH-, -CH=N-S-, $-O-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-O-$, $-S-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-S-$, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, $-NH-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-NH-$, -N=N-NH- o -NH-N=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 formula: --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-, $-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-S-$, $-S-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-S-CH_2-S-$, $-S-CH_2-CH_2-S-$, -CH=CH-NH-, -NH-CH=CH-, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-CH_2-$, -N=CH-NH-, -NH-CH=N-, $-NH-CH_2-NH-$, -O-CH=N-, -N=CH-O-, -S-CH=N-, -N=CH-S-, $-O-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-O-$, $-S-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-S-$, -O-N=CH-, -CH=N-O-, -S-N=CH-, -CH=N-S-, $-O-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-O-$, $-S-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-S-$, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, $-NH-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-NH-$, -N=N-NH- o -NH-N=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,

lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarílica del anillo bicíclico 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, 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≡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 hidroxi, 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)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, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sufamoilo, (1-

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

$$-X^7-Q^8$$

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, 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)allcoxicarbonilo, 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:

$$-X^8-R^{15}$$

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, 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:

$$-X^9-Q^9$$

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 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 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 heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en 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≡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 hidroxi, 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)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, 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:

$$-X^7-Q^8$$

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 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, 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)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, 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:

$$-X^8-R^{15}$$

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, 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:

$$-X^9-Q^9$$

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 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.

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-[(1-6Calquil]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' (Q^1, Q^3 a Q^{10}) 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. I]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, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, 1,1-dioxotetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahidropirimidinilo, preferiblemente tetrahidrofaranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazinilo, piperidinilo o piperazinilo, más preferiblemente tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolino, 1,1-dioxotetrahidro-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 tioxo 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 heterociclil-(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 tert-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, N-etil-N-metilamino y diisopropilamino;
para (1-6C)alcoxicarbonilo:	metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y tert-butoxicarbonilo;
para N-(1-6C)alquilcarbamoilo:	N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo y N-propilcarbamoilo;
para N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo:	N,N-dimetilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo y N,N-dietilcarbamoilo;
para (2-6C)alcanoilo:	acetilo y propionilo;
para (2-6C)alcanoiloxi:	acetoxi y propioniloxi;
para (2-6C)alcanoilamino:	acetamido y propionamido;
para N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino:	N-metilacetamido y N-metilpropionamido;

230
512

para N-(1-6C)alquilsulfamoilo:	N-metilsulfamoilo y N-etilsulfamoilo;
para N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo:	N,N-dimetilsulfamoilo;
para (1-6C)alcanosulfonilamino:	metanosulfonilamino y etanosulfonilamino;
para N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino:	N-metilmetanosulfonilamino y N-metiletanosulfonilamino;
para (3-6C)alquenoilamino:	acrilamido, metacrilamido y crotonamido;
para N-(1-6C)alquil-(3-6C)alquenoilamino:	N-metilacrilamido y N-metilcrotonamido; propiolamido;
para (3-6C)alquinoilamino:	acrilamido, metacrilamido y crotonamido;
para N-(1-6C)alquil-(3-6C)alquinoilamino:	N-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 hidroxi-(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-(1-6C)alquilo:	metilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo, 2-metilsulfoniletilo, 1-metilsulfoniletilo y 3-metilsulfonilpropilo;
para (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo:	acetamidometilo, propionamidometilo y 2-acetamidoetilo; y
para (1-6C)alcoxicarbonilamino-(1-6C)alquilo:	metoxicarbonilaminometilo, etoxicarbonilaminometilo, tert-butoxicarbonilaminometilo y 2-metoxicarbonilaminoetilo.

Un valor apropiado para $(R^1)_m$ cuando éste es un grupo (1-3C)alquilenodioxi es, por ejemplo, metilenodioxi o etilenodioxi 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)alquileno 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≡C. Por ejemplo, la inserción de un grupo C≡C grupo en la cadena etileno en un grupo 2-morfolinoetoxi da origen a un grupo 4-morfolinobut-2-iniloxi y, por ejemplo, la inserción de un grupo

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 CH_2=CH- ó HC≡C- en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal CH_2= ó HC≡ 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 N-[heterociclil(1-6C)alquil]carbamoilvinilo tales como grupos N-(2-pirrolidin-1-iletil)carbamoilvinilo o grupos N-[heterociclil-(1-6C)alquil]carbamoiletinilo tales como N-(2-pirrolidin-1-iletil)carbamoiletinilo.

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 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-sustituidos tales como 2-hidroxi-3-piperidinopropoxi y 2-hidroxi-3-morfolinopropoxi, grupos amino-(2-6C)alcoxi hidroxi-sustituidos tales como 3-amino-2-hidroxipropoxi, grupos (1-6C)alquilamino-(2-6C)alcoxi hidroxi-sustituidos tales como 2-hidroxi-3-metilaminopropoxi, grupos di-[(1-6C)alquil]amino-(2-6C)alcoxi hidroxi-sustituidos tales como 3-dimetilamino-2-hidroxipropoxi, grupos heterociclil(1-6C)alquilamino hidroxi-sustituidos tales como 2-hidroxi-3-piperidinopropilamino y 2-hidroxi-3-morfolinopropilamino, grupos amino-(2-6C)alquilamino hidroxi-sustituidos tales como 3-amino-2-hidroxipropilamino, grupos (1-6C)alquilamino-(2-6C)alquilamino hidroxi-sustituidos tales como 2-

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

Consideraciones similares se aplican a las uniones y sustituciones en el grupo -Z-Q^1.

Cuando, como se definió más arriba en el texto, G^1 y G^2 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, G^2 y G^3 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- G^2 del anillo fenilo de fórmula Ia y el átomo de nitrógeno se une a la posición para- G^3 adyacente del anillo fenilo de fórmula Ia. Una convención similar se aplica a la unión de los grupos cuando, por ejemplo, G^3 y G^4 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 parágrafos (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, hidroxi, 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:

$$Q^3\text{-}X^1\text{-}$$

en donde $X^1$is 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)alquileno 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≡C en donde R^5 es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2-CH- ó HC≡C- en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal CH_2= ó 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 de un grupo de la fórmula:

$$Q^4\text{-}X^2\text{-}$$

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

936

CH_3 en un sustituyente R1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 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:

$$-X^3-Q^5$$

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 (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 oó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxi, 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:

$$-X^4-R^8$$

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 hidroxi-(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)alcoxicarbonilamino-(1-6C)alquilo, y de un grupo de la fórmula:

$$-X^5-Q^6$$

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 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;

(b) m es 1 ó 2, y cada grupo R^1, que puede ser el mismo o diferente, se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, 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:

$$Q^3\text{-}X^1\text{-}$$

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, l-, 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-ilmetliilo, 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)alquileno 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≡C,

y en donde cualquier grupo CH_2=CH- ó HC≡C- en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal CH_2= o HC≡ 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:

Q^4-X^2-

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 hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino, o de un grupo de la fórmula

$-X^3-Q^5$

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, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etilo y metoxi, o lleva opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:

$-X^4-R^8$

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,

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:

$$-X^5-Q^6$$

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-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, piperidinometilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazin-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 hidroxi, 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-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-

240 522

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-tWazin-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 CH_2= 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:

$$Q^4\text{-}X^2\text{-}$$

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-ilpropiol, 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 dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo, piridilo 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, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etilo y metoxi, y un grupo piperidin-3-ilmetilo o piperidin-4-ilmetilo en un sustituyente R^1 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 R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(d) m es 1 y el grupo R^1 se encuentra localizado en la posición 6- ó 7- y se selecciona de hidroxi, 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 o 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno 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 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 hidroxi, 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, hidroxi, amino, metilo, etilo y metoxi,

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

(e) m es 0;

(f) R^2 es hidrógeno;

(g) R^3 es hidrógeno;

(h) Z es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO_2, $N(R^{11})$ y CO;

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

(j) el grupo Q^1-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, 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, halógeno-(1-6C)alcoxi, hidroxi-(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, SO_2, $N(R^{11})$ y CO en donde R^{11} es hidrógeno ó (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 ó 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, $N(R^{12})$, $CON(R^{12})$, $N(R^{12})CO$, CH=CH y C≡C en donde R^{12} es hidrógeno ó (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2=CH- ó HC≡C- en el grupo Q^1-Z- lleva opcionalmente en la posición terminal CH_2= 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:

$$Q^7\text{-}X^6\text{-}$$

en donde X^6 es un enlace directo ó es CO ó $N(R^{13})CO$, en donde R^{13} es hidrógeno ó (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 hidroxi, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, o de un grupo de la fórmula

$$-X^7\text{-}Q^8$$

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 ó (1-6C)alquilo, y Q^8 es heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo ó heterociclil-(1-6C)alquilo,

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 halógeno, trifluorometilo, hidroxi, 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

$$-X^8\text{-}R^{15}$$

en donde X^4 es un enlace directo ó se selecciona de O y $N(R^{16})$, en donde R^{16} es hidrógeno ó (1-6C)alquilo, y R^{15} es hidroxi-(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)alcoxicarbonilamino-(1-6C)alquilo, y un grupo de la fórmula:

$$-X^9-Q^9$$

en donde X^9 es un enlace directo ó se selecciona de O y $N(R^{17})$, en donde R^{17} es hidrógeno ó (1-6C)alquilo, y Q^9 es heterociclilo ó heterociclil-(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, SO_2 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, 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- ó 3-pirrolidinilmetilo, morfolinometilo, piperidinometilo, 3- ó 4-piperidinilmetilo, 1-, 3- ó 4-homopipeidinilmetilo, 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-

945 527

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

$$-X^7-Q^8$$

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 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, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etil y metoxi, o lleva opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:

$$-X^8-R^{15}$$

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,

246
528

acetamidometilo, metoxicarbonilaminometilo, etoxicarbonilaminometilo ó tert-butoxicarbonilaminometilo, y de un grupo de la fórmula:

$$-X^9-Q^9$$

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, tetrahidrofuran-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-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, 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-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, 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 Q^1-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 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 hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo ó heterociclilo en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etilo y metoxi, y un grupo piperidin-3-ilmetilo ó piperidin-4-ilmetilo en el grupo Q^1-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 Q^1-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(m) el grupo Q^1-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-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 CH_2 o CH_3 en el Q^1-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino; y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en el grupo Q^1-Z- 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 el grupo Q^1-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(n) Z es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO_2, $N(R^{11})$ 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 Q^1-Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, $N(R^{12})$, $CON(R^{12})$, $N(R^{12})CO$, CH=CH y C≡C en donde R^{12} es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2=CH- ó HC≡C- en el grupo Q^1-Z- lleva opcionalmente en la posición terminal CH_2= ó 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 de un grupo de la fórmula :

$$Q^7\text{-}X^6\text{-}$$

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

$$-X^7\text{-}Q^8$$

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, hidroxi, 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:

$$-X^8\text{-}R^{15}$$

en donde X^4 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 hidroxi-(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)alcoxicarbonilamino-(1-6C)alquilo, y a grupo de la fórmula:

$$-X^9\text{-}Q^9$$

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 heterociclico en el grupo Q^1-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(o) Z es un enlace directo ó se selecciona de O, S, SO, SO_2 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, 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- 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 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 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 hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino, o de un grupo de la fórmula:

$$-X^7-Q^8$$

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, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etilo y metoxi, o lleva opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:

$$-X^8-R^{15}$$

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-dimetilaninopropilo, acetamidometilo, metoxicarbonilaminometilo, etoxicarbonilaminometilo o tert-butoxicarbonilaminometilo, y de un grupo de la fórmula:

$$-X^9-Q^9$$

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 Q^1-Z- se selecciona de fenoxi, feniltio, anilino, benciloxi, ciclopropilmetoxi, tetrahidrofuran-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-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, 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-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, 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 Q^1-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 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 hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo ó heterociclilo en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etilo y metoxi, y un grupo piperidin-3-ilmetilo o pipendin-4-ilmetilo en el grupo Q^1-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 Q^1-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(q) el grupo Q^1-Z- se selecciona de 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-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 o 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

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 hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

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

(r) Z se selecciona de O, S, SO, SO_2, $N(R^{11})$ y CO en donde R^{11} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^1 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)alquileno en el grupo Q^1-Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, $N(R^{12})$, $CON(R^{12})$, $N(R^{12})CO$, CH=CH y C≡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 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:

$$-X^7-Q^8$$

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 ó heterociclilo-(1-6C)alquilo,

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 halógeno, trifluorometilo, hidroxi, 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:

$$-X^8-R^{15}$$

en donde X^4 (sic) 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 hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-

255
537

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

$$-X^9-Q^9$$

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 heterociclil-(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≡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 hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino, o de un grupo de la fórmula:

$-X^7-Q^8$

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, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etil y metoxi, o lleva opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:

$-X^8-R^{15}$

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:

$-X^9-Q^9$

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;

257
539

(t) el grupo Q^1-Z- se selecciona de ciclopropilmetoxi, tetrahidrofuran-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-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, 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-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, 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 Q^1-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 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 hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

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

metilo, etilo y metoxi, y un grupo piperidin-3-ilmetilo ó piperidin-4-ilmetilo en el grupo Q^1-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 Q^1-Z grupo lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(u) el grupo Q^1-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-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 o 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

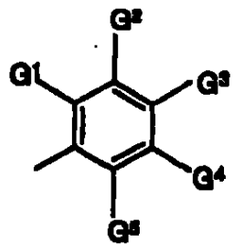
y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en el grupo Q^1-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

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

959
541

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



Ia

en donde G^1 se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxi, (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, hidroxi, (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: --CH=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, -CH=CH-CH=N-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, $-O-CH_2-O-$ ó $-O-CH_2-CH_2-O-$,

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, hidroxi, (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, hidroxi, (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, hidroxi, (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 formula: -CH=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, -CH=CH-CH=N-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, $-O-CH_2-O-$ ó $-0-CH_2-CH_2-O-$,

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, hidroxi, (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^5, según sea apropiado, que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxi, (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, hidroxi, metilo, etilo, 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, hidroxi, 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, hidroxi, 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 formula: --CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- ó -O-CH_2-O-,

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

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, hidroxi, 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 -0-CH_2-O-,

y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10-miembros así formado lleva opcionalmenteon 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, hidroxi, 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, hidroxi, 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 formula: --0-CH_2-O-,

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

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

(dd) m es 1 ó 2, y cada grupo R^1, que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, hidroxi, 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:

$$Q^3\text{-}X^1\text{-}$$

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)alquileno 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≡C en donde R^5 es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH2=CH- o HC≡C- en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal CH_2= 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 de un grupo de la fórmula:

$$Q^4\text{-}X^2\text{-}$$

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

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:

$$-X^3-Q^5$$

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 un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxi, 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:

$$-X^4-R^8$$

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 hidroxi-(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)alcoxicarbonilamino-(1-6C)alquilo, y de un grupo de la fórmula:

$$-X^5-Q^6$$

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)allcoxi,

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, 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, halógeno-(1-6C)alcoxi, hidroxi-(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, SO_2, $N(R^{11})$ 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 Q^1-Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, $N(R^{12})$, $CON(R^{12})$, $N(R^{12})CO$, CH=CH y C≡C en donde R^{12} es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2=CH- ó HC≡C- en el grupo Q^1-Z- grupo lleva opcionalmente en la posición terminal CH_2= 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:

$$Q^7\text{-}X^6\text{-}$$

en donde X^6 es un enlace directo ó es CO o $N(R^{13})CO$, 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 hidroxi, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, o de un grupo de la fórmula:

$$X^7\text{-}Q^8\text{-}$$

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 Q^1-Z- lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o

diferentes, seleccionados de halógeno,trifluorometilo, hidroxi, 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:

$$-X^8-R^{15}$$

en donde X^4 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 hidroxi-(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)alcoxicarbonilamino-(1-6C)alquilo, y a grupo de la fórmula:

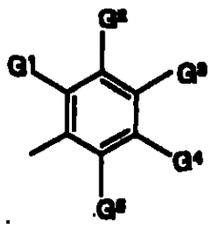
$$-X^9-Q^9$$

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



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, hidroxi, (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, hidroxi, 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 formula: --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, hidroxi, (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 formula: --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, hidroxi, 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 hidroxi, 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-tiazin4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidi-n-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 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 sustituyente lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi, 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, hidroxi, 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-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-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,

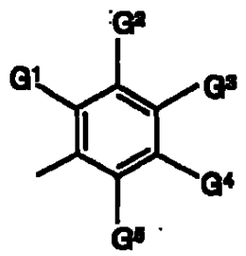
y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en el grupo Q^1-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en el grupo Q^1-Z- 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 el grupo Q^1-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, hidroxi, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi,

o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: --CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- ó -O-CH_2-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, hidroxi, 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, hidroxi, 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 hidroxi, 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 hidroxi 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-

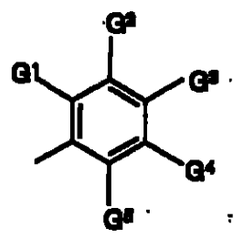
piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, N-metilpiperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, N-metilpiperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi,

y en donde cualquier grupo CH_2 en el grupo Q^1-Z- que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxi grupo en dicho grupo CH_2;

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

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, hidroxi, metilo, etilo, vinilo, arilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, y cada uno de G^2 y G^5 es hidrógeno, o G^1 y G^2 juntos forma un grupo de fórmula: --CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- ó -O-CH_2-O-, y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10- miembros así formado lleva opcionalmente en la proción heterocíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxi, 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, hidroxi, metilo y metoxi;

o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

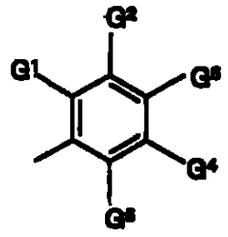
Un compuesto adicional preferido de la invención es un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde

m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de hidroxi, metoxi, benciloxi, 3-morfolinopropoxi, 2-hidroxi-3-morfolinopropoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-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-pirrolidin-1-ilpropoxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, 3-morfolinopropoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpipelidin-4-ilmetoxi y 3-(4-metilpiperazin-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: --CH=CH-CH=C(Cl)-, -O-CH=C(Cl)- ó -O-CH_2-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 hidroxi, 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 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 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 hidroxi, 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, hidroxi, 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 Q^1-Z- se selecciona de 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-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,

973
555

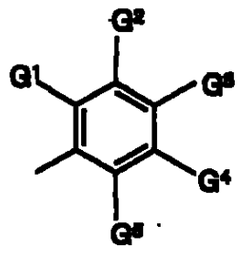
y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en el grupo Q^1-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en el grupo Q^1-Z-grupo 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 el grupo Q^1-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, hidroxi, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi,
o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: –CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- ó -O-CH_2-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, hidroxi, 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, hidroxi, 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 hidroxi, 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 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;

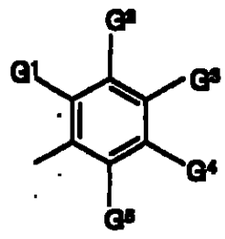
el grupo Q^1-Z- se selecciona de tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 2-imidazol-i-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 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 CH_2 en el grupo Q^1-Z- que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxi en dicho grupo CH_2;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-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, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxi, 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: --CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- ó -O-CH_2-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, hidroxi, 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, hidroxi, 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:

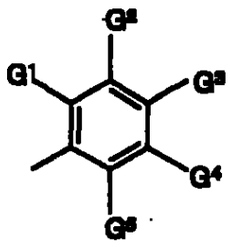
m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de hidroxi, metoxi, benciloxi, 3-morfolinopropoxi, 2-hidroxi-3-morfolinopropoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 2-metoxietoxi y 2-(2-metoxietoxi)etoxi;

el grupo Q^1-Z- se selecciona de tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, 3-morfolinopropoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-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: --CH=CH-CH=C(Cl)-, -O-CH=C(Cl)- ó -O-CH_2-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 hidroxi, 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 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 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 hidroxi, 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, hidroxi, 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 Q^1-Z- se selecciona de tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 2-pirrolidin-1-iltoxi, 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-iletoxi, 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, homopipelidin-3-ilmetoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi o 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

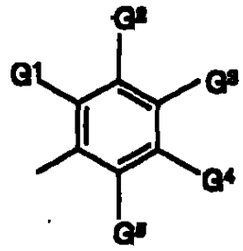
y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en el grupo Q^1-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-Z- 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 el grupo Q^1-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, hidroxi, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi,
o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de formula: --CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- ó -O-CH_2-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, hidroxi, 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 de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxi, 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 hidroxi, 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 hidroxi en dicho grupo CH_2;

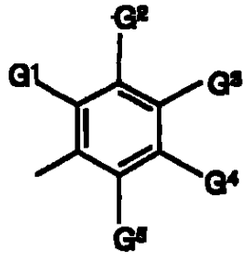
el grupo Q^1-Z- se selecciona de tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 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 CH_2 en el grupo Q^1-Z- que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxi en dicho grupo CH_2;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-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,

cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxi, 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: –CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- ó -O-CH_2-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, hidroxi, 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, hidroxi, 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, 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-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 hidroxi en dicho grupo CH_2;

el grupo Q^1-Z- se selecciona de tetrahidrofuran-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-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-

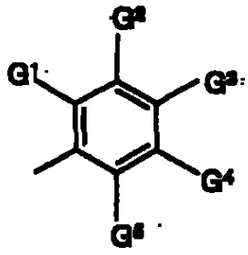
dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 3-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-3-iloxi, 4-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, N-metilpiperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi,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

y en donde cualquier grupo CH_2 en el grupo Q^1-Z- que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxi en dicho grupo CH_2;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-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 selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxi, 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 formula: --CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- ó -O-CH_2-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, hidroxi, 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, hidroxi, 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-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-piperidin-4-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 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, 2-tetrahidropiran-4-iletoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metilsulfoniletoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, 2-(2-metoxietoxi)etoxi, piperidin-4-ilmetlioxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-(4-piridiloxi)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 tetrahidrofuran-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-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-metilpipexidin-3-iloxi, 4-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, N-metilpiperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-

283
565

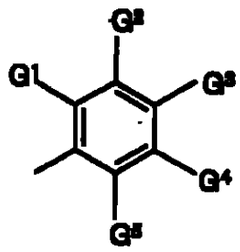
ilmetoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi,

y en donde cualquier CH_2 en el grupo Q^1-Z- que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxi en dicho grupo CH_2;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-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 selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxi, 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 formula: --CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- ó -O-CH_2-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, hidroxi, 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, hidroxi, 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:

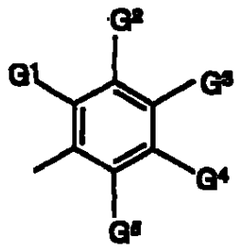
284
566

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

el grupo Q'-Z- se selecciona de tetrahidrofuran-3-iloxi, 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, 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;

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 metoxi, y cada uno de G^2 y G^5 es hidrógeno,

o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de formula: --CH=CH-CH=C(Cl)-, -O-CH=C(Cl)- ó -O-CH_2-O-, y cada uno de G3, G^4 y G^5 es hidrógeno;

o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

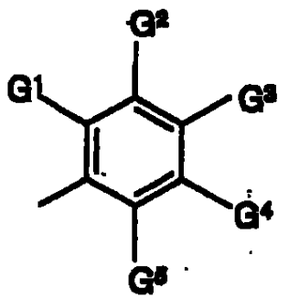
Un compuesto adicional preferido de la invención es un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde:

m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de 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, 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 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 formula: --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-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-

286
588

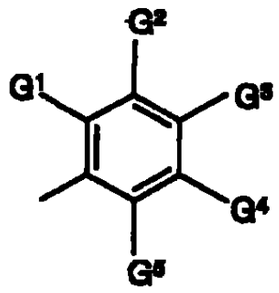
cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[(2S)-2-carbamoilpirrolidin-1-illetoxi, 2-[(2S)-2-(N-metilcarbamoil)pirrolidin1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-(4-piridiloxi)etoxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi, 4-piridilmetoxi y 2-cianopirid-4-ilmetoxi,

y en donde cualquier grupo 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 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 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: --OCH=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.

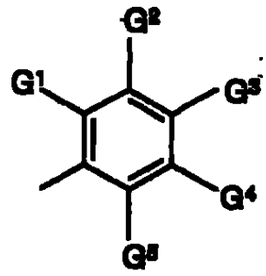
Un compuesto adicional preferido de la invención es un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde

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-pirrolidi-n-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)pirrolidin1-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 formula: --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 :

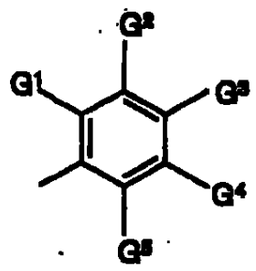
m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, benciloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 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-piridyhnetoxi 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



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 G5 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-tetrahidropiran4-iloxiquinazolina,

4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidrofuran3-iloxiquinazolina,

4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-(3-morfolinopropoxi)-5-tetrahidrofaran-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-piperidin4-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.

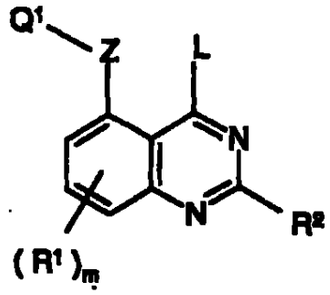
Un compuesto particular adicional preferido de la invención es, por ejemplo, un derivado de quinazolina de la fórmula I seleccionado de:
4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-ciclopentiloxi-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina,
4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-piperidin-4-iloxiquinazolina,
4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-metoxi-5-piperidin-4-iloxiquinazolina,
4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin4-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-tetrahidropiran4-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,

291
523

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-tetrahidropiran4-iloxiquinazolina,
4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-piperidin-4-ilmetoxi-5-tetrahidropiran4-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



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

$$Q^2NHR^3$$

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 diazabiciclo[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 diazabiciclo[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.

294
536

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, benzhidrilo 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 hidroxi incluyen grupos alquilo inferior (por ejemplo tert-butilo), grupos alquenilo inferior (por ejemplo alilo); grupos alcanoilo 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).

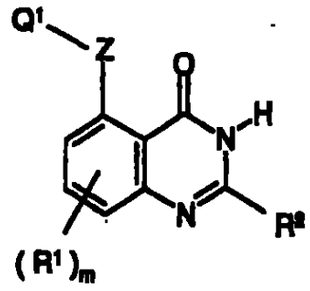
Ejemplos de grupos protectores amino incluyen grupos formilo, arilo-alquilo inferior (por ejemplo bencilo y bencilo sustituido, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo, y trifenilmetilo); grupos di-4-anisilmetilo y furilmetilo; grupos alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo tert-butoxicarbonilo);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



III

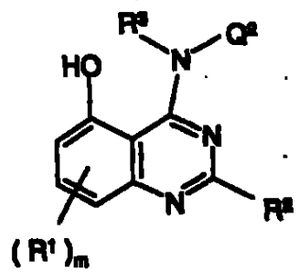
en donde m, R^1, Q^1, Z y R^2 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en el texto excepto que cualquier grupo funcional protegido, si es necesario, puede hacerse reaccionar con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo, cloruro de fosfonilo o una mezcla de tetracloruro de 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

$$Q^1\text{-OH}$$

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

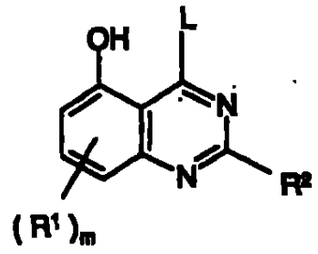


IV

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 diciclohexilcarbodiimida 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 procedimeitnos 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, R^1 y R^2 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

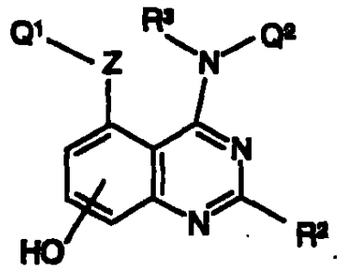
$$Q^2NHR^3$$

en donde Q^2 y Q^3 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 R^1 es a grupo de la fórmula

$$Q^3\text{-}X^1\text{-}$$

en donde Q^3 es un grupo aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo-(1-6C)alquilo o heterociclil-(1-6C)alquilo y X^1 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 tàquellos compuestos de la fórmula I en donde R^1 es un grupo hidroxi, 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 alcalinoe tal como etanotiolato de sodio o, por ejemplo, por tratamiento con un diarilfosfuro de un metal alcalino tal 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 ene 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 alcoxicarbonilo 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 hidroxi 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 hidroxi 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.

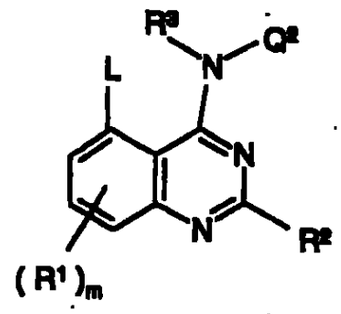
Convenientemente para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde Q^1, R^1 o Q^2 contiene un grupo (1-6C)alquilamino o (1-6C)alquilamino sustituido, puede emplearse una reacción de aminación

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, R^1, R^2, R^3 y Q^2 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

$$Q^1ZH$$

en donde Q^1 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 Q^1, R^1 o Q^2 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 Q^1, R^1 o Q^2 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 inmunoplacas 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 diluído 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 ditiotreitol 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 contenía0.5% 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 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 405mn 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 estreptomicina 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% CO_2: 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% CO_2: 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 desnaturizante (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 pozol). Se diluyó solución anti-BrdU-peroxidasa (Boehringer Mannheim Catálogo No. 647 229) por un factor de 1:100 en PBS que contenía1% 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 IC_{50} 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 gelitinización 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 humidiicado (7.5% CO_2: 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 IC_{50} 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 x 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 o 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

308
540

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.

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 comosuch as fluoropyrimidines como 5-fluorouracil y tegafur, ralitrexed, metotrexato, citosina arabinósida e hidroxiurea, o, por ejemplo, uno d elos antimetabolitos preferidos divulgados en la Solicitud de Patente Europea No. 562734 tal como ácido

371
593

(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, letrazole, vorazole y exemestane) e inhibidores de 5α-reductasa tal com 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

342
394

97/32856 y WO 98/13354 y aquellos que operan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función αvβ3 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 rendimiento, 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	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
TBF	tetrahidrofurano
DMA	N,N-dimetilacetamida

344

Ejemplo 1 **4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-(3-morfolinopropoxi) quinazolina** 596

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 metilen (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: (DMSOd_6 y CF_3COOD) 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; $C_{23}H_{27}ClN_4O_4$ 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: (DMSOd_6) 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

215
597

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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 3.8 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.2 (s, 3H), 7.0 (m,

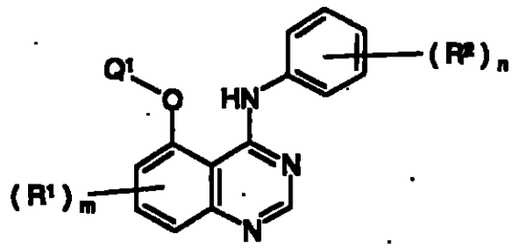
3H), 7.6 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 10.9 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 346 y 348.

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: ($DMSOd_6$) 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	$(R^1)_m$	Q1	$(R^2)_n$
[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

347
599

[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-tetrahidropiranilo	2-cloro-5-metoxi
[21]	hidrógeno	4-tetrahidropiranilo	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-tetrahidropiranilo	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: ($DMSOd_6$) 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 matèrial inicial requerido como un aceite; Espectro NMR: ($CDCl_3$) 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: ($DMSOd_6$ y CF_3COOD) 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: ($DMSOd_6$ y CF_3COOD) 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:-

Una mezcla de 3-cloropropanol (66 g), pirrolidina (50 g), carbonato de potasio (145 g) y acetonitrile (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: ($DMSOd_6$ y CF_3COOD) 3.82(s,3H), 4.0(s,3H), 4.8(na,2H), 4.85(m,21- 1), 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: $M+H^+$ 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: ($DMSOd_6$) 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: $M+H^+$ 535 y 537.

La 7-benciloxi-4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-hidroxiquinazolina ussada 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: ($DMSOd_6$) 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).

320
602

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-amino4,6-dibenciloxibenzoico (8 g); Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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 formamidina (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: ($DMSOd_6$) 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).

321
603

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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$ y CF_3COOD) 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: ($CDCl_3$) 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:

(DMSOd_6 y CF_3COOD) 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.

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: (DMSOd_6 y CF_6COOD) 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: (DMSOd_6 y CF_3COOD) 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: (DMSOd_6 y CF_3COOD) 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, 25 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.

El 3-(1,1-dioxotetrahidro-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-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin- 4-il)propan-l-ol (0.8 g); Espectro NMR: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 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: (DMSOd_6 y CF_3COOD) 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

324
606

datos: Espectro NMR: ($DMSOd_6$ y CF_3COOD) 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: ($DMSOd_6$ y CF_3COOD) 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: ($DMSOd_6$ y CF_3COOD) (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.

[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: $M+H^+$ 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: ($DMSOd_6$ 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: $M+H^+$ 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-

326
608

metoxiquinazolina (3.2 g); Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 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 ($DMSOd_6$ y CF_3COOD) 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: ($CDCl_3$) 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: ($DMSOd_6$) 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

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: (DMSOd_6 y CF_3COOD) 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: ($CDCl_3$) 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 (18O 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: ($CDCl_3$)

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: ($CDCl_3$) 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: ($DMSOd_6$) 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: ($CDCl_3$) 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: ($DMSOd_6$) 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, clohidrato 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: (DMSOd_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: (DMSOd_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 (8, 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: (DMSOd_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: (DMSOd_6 y CF_3CO_2D) 2-2- 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), 7.5 5 (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: (DMSOd_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),

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: ($DMSOd^6$) 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: ($DMSOd_6$ 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: ($DMSOd_6$ 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 trituró bajo [... y] 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: ($DMSOd_6$ 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:-

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: ($DMSOd_6$) 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 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: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 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

resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para generar el producto como la sal diclorhidrato; Espectro NMR: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 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 ($CDCl_3$): 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: ($DMSOd_6$) 3.95 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 8.1 (s, 1H).

Una porción (1.8 g) del material así obtenido se agregó a una suspension 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 e secó durante la noche bajo vacío. El sólido se trituró 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: ($CDCl_3$) 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 trituró 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: ($CDCl_3$): 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 trituró bajo éter dietílico. El precipitado resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo

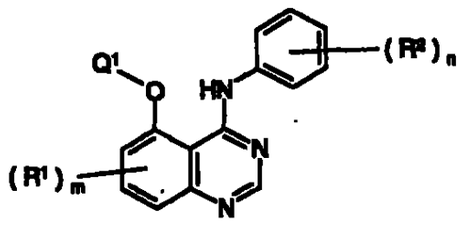
vacío. Se obtuvo así 7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.855 g); Espectro NMR: ($DMSO_6$) 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.15-1.25 (m, 2H), 2.55-2.7 (m, 2H), 3.85 (s,3H), 4.5(m,1H), 6.55(d,1H), 6.65(d,1H), 7.89 (s,1H), 11.62(br s,1H).

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: ($CDC1_3$) 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	N-metilpiperidin-4-ilo	2,4-dicloro-5-metoxi
[2]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-fluoro-4-cloro-5-

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

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: ($CDCl_3$) 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: ($DMSOd_6$ 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-fluoro-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-metoxicarboniloxi-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-

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: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 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: $M+H^+$ 495.

La 4-cloro-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina 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,

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: ($DMSOd_6$) 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-

4,6-difluorobenzoico (12 g); Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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

339
621

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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 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: ($CDCl_3$) 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

producto de reacción así obtenido se obtuvo como sal diclorhidrato; Espectro NMR: (DMSOd_6 y CF_3CO_2D) 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-metilpiperidin4-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: ($CDCl_3$) 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-metilpiperidin4-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: ($CDCl_3$) 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),

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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$ y CF_3COOD) 6.65

(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

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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

344
626

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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$ y CF_3COOD) 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

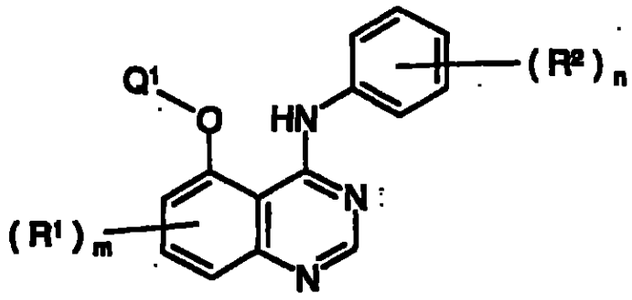
Una mezcla de 7-benciloxi-4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (0.68 g), 10% de paladio sobre catalizador de carbón vegetal (0.16 g), etanol (13 ml) y THF (13 ml) se agitó bajo presión de hidrógeno de 5 atmósferas durante 16 horas. La

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: ($DMSOd_6$) 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	$(R^1)_m$	Q1	$(R^2)_n$
[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

[6]	7-(3-metilsulfonil)propoxi	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-iloxi)	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-pyiridiloxi)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

[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-tetrahidropiranilo	2,3-metilenodioxi
[26]	7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)	4-tetrahidropiranilo	2,3-metilenodioxi
[27]	7-(3-piridilmetoxi)	4-piperidinilo	2-bromo-5-metoxi
[28]	7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)	4-tetrahidropiranilo	2,4-dicloro-5-metoxi
[29]	7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)	4-tetrahidropiranilo	2,4-dicloro-5-metoxi
[30]	7-(2-piperidinoetoxi)	4-tetrahidropiranil	2,4-dicloro-5-metoxi
[31]	7-[2-(4-metilpiperazin-1-iletoxi]	4-tetrahidropiranilo	2,4-dicloro-5-metoxi
[32]	7-(2-moifolinoetoxi)	4-tetrahidropiranilo	2,4-dicloro-5-metoxi
[33]	7-{2-[2-(N-,N-dimetilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]etoxi}	4-tetrahidropiranilo	2,4-dicloro-5-metoxi
[34]	7-[2-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)etoxi]	4-tetrahidropiranil	2,4-dicloro-5-metoxi
[35]	7-[2-(2-morfolinocarbonil-pirrolidin-1-il)etoxi]	4-tetrahidropiranilo	2,4-dicloro-5-metoxi
[36]	7-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)pirrolidin-1-il]etoxi}	4-tetrahidropiranilo	2,4-dicloro-5-metoxi
[37]	7-{2-[2-(pirrolidin-1-	4-tetrahidropiranilo	2,4-dicloro-5-

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

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

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

[77]	7-[N-(tert-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: (DMSOd_6 y CF_3COOD) 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

352
634

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: ($DMSOd_6$ y CF_3COOD) 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, lo 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: ($DMSOd_6$ y CF_3COOD) 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: ($DMSOd_6$ y CF_3COOD) 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-bromo5-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: ($CDCl_3$) 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: $M+H^+$ 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: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 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: $M+H^+$ 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 amonfaco 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: $M+H^+$ 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 amonfaco 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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,

386

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-l-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 trituró 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.

El residu 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), 15 6.6 (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: $M+H^+$ 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: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$ 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: ($DMSOd_6$ 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.

362
644

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: (DMSOd_6 y CF_3CO_2D) 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: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 1.55 (br s, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.9 (br s, 1H), 6.5

(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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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: ($CDCl_3$) 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-

(2,4-dicloro-5-metoxianilino)quinazolina (1.2 g); Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 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: $M+H^+$ 478 y 5 480.

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: ($DMSOd_6$) 1.75-1.9 (m, 2H), 2.18 (d,

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:-

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: (DMSOd_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

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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 242.

[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, 611),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:-

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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 527 y 529.

[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.

[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-

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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 461 y 463.

[59] (2R, 5R)-1-(2-hidroxietil)-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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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

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: $M+H^+$ 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 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. El sólido se trató con una solución de amoníaco metanólico saturado. La mezcla se filtró, el filtrado se evaporó y el residuo se trituró 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: ($DMSOd_6$) 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: $M-H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: ($DMSOd_6$ 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: ($CDCl_3$)

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.

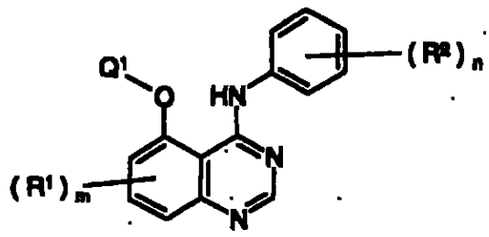
[83] N-(tert-Butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetanol se usó como reactivo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se agregó una solución 6M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. 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.

Ejemplo 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	$(R^1)_m$	Q^1	$(R^2)_n$
[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 metilenodioxi
[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-tetrahidropiranilo	2-bromo-5-metoxi
[14]	7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]	4-tetrahidropiranilo	4-cloro-2-fluoro- 5-metoxi
[15]	7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]	4-tetrahidropiranilo	4-bromo-5-fluoro
[16]	7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]	4-tetrahidropiranilo	2-pirrolidin-1-il-5-metoxi
[17]	7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]	4-tetrahidropiranilo	2,3-metilenodioxi
[18]	7-benciloxi	N-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-ilo	6-cloro-2,3-metilenodioxi
[19]	7-hidroxi	ciclopentilo	2,3-metilenodioxi

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: ($CDCl_3$) 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,

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-yhmetoxi]-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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 425.

[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: ($CDCl_3$) 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

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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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-hidroxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1.5 g); Espectro NMR: ($DMSOd_6$)

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, IH), 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: ($DMSOd_6$) 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: ($CDCl_3$) 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: ($DMSOd_6$) 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: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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-cloro7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (0.5 g), trifenilfosfina (0.75 g), 1-(3-hidroxipropil)-4-metilpiperazina (0.34 g) y

3913
695

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 amonfaco 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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 amonfaco 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 amonfaco metanólico saturado como eluyente. Se obtuvo así 6-metoxi-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (2.3 g); Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 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: $M+H^+$ 277.

394
6*6

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: ($DMSOd_6$) 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: ($CDCl_3$) 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

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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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**

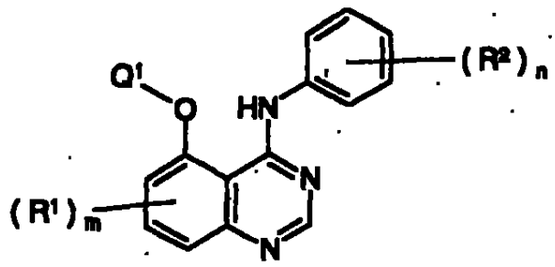
Una mezcla de 4-cloro-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (0.08 g), 2-yodoanilina (0.068 g), 6M de cloruro de hidrógeno en isopropanol (0.05 ml) e isopropanol (3 ml) se agitó y calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó éter dietílico. El precipitado resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío. El sólido así obtenido se disolvió in 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: ($CDCl_3$) 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.

3578
680

Tabla V



No. & Nota	$(R^1)_m$	Q^1	$(R^2)_n$
[1]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2,4-dicloro
[2]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	4-bromo-2-cloro
[3]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-cloro-4-cyano
[4]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-bromo-4-fluoro
[5]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-bromo-4-cloro
[6]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2,4-dibromo
[7]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-bromo
[8]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-bromo-4-metilo
[9]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-fluoro-4-cloro
[10]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-fluoro-4-bromo
[11]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-fluoro-4-bromo
[12]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2,4-dimetoxi
[13]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2,3-dimetoxi
[14]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-metoxi-5-metil
[15]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-metoxi-5-cloro
[16]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-metoxi
[17]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-etoxi
[18]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-metiltio
[19]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-acetil-4-cloro
[20]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-metil-5-cloro
[21]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-metil-3-cloro

[22]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-metil-4-cloro
[23]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-metil-5-metoxi
[24]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-isopropenilo
[25]	7-metoxi	N-metilpiperidin-4-ilo	2-(1-pirrolil)
[26]	7-metoxi	N-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-metilenodioxi
[31]	7-metoxi	piperidin-4-ilmetilo	6-cloro-2,3-metilenodioxi
[32]	7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)	4-tetrahidropiranilo	6-cloro-2,3-metilenodioxi
[33]	7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)	4-tetrahidropiranilo	6-cloro-2,3-metilenodioxi
[34]	7-benciloxi	4-tetrahidropiranilo	6-cloro-2,3-metilenodioxi

Notas

[1] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 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.

[18] La base libre arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 2.05-2.35 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.3 8 (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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 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-iletoxi)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-hidroxiquinazolina (0.67 g); Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 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: ($CDCl_3$) 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: $M+H^+$ 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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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-metilenodioxi)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: ($DMSOd_6$) 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-butílico (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: ($DMSOd_6$) 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), di-isopropiletilamina (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

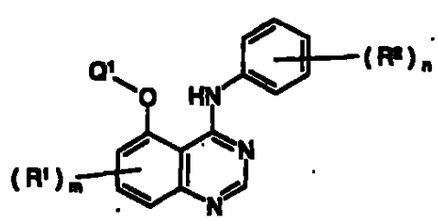
691 409

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: $M+H^+$ 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



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: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 521 y 523.

[6] La sal diclorhidrato arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 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: $M+H^+$ 537 y 539.

La 4-cloro-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina usada como material inicialse preparó en la siguiente forma:-

Azodicarboxilato di-tert-butílico (0.99 g) se agregó a una mezcla agitada de 4-cloro7-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 un 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: $M+H^+$ 378 y 380.

[7] La sal diclorhidrato arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 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: ($DMSOd_6$) 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 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: ($DMSOd_6$) 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: (DMSOd_6 y CF_3CO_2D) 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: ($CDCl_3$) 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: ($DMSOd_6$) 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-tetrahidropiran4-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: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 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: ($DMSOd_6$) 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

oxicloruro de fósforo (0.51 ml) y di-isopropiletilaminea(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: (DMSOd_6 y CF_3CO_2D) 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, lm, 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: (DMSOd_6 y CF_3CO_2D) 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-metilpiperidin4-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: ($CDCl_3$) 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: ($DMSOd_6$) 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 hixo 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: ($CDCl_3$) 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: (DMSOd_6 y CF_3CO_2H) 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 sílicie 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: $M+H^+$ 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-dicloro5-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: ($DMSOd_6$) 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: $M+H^+$ 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: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 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

NMR: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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-butílico (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: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 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: ($DMSOd_6$) 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: ($CDCl_3$) 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 agrgegó 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: $M+H^+$ 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-cloro7-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: $M+H^+$ 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: ($DMSOd_6$) 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: $M+H^+$ 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: ($DMSOd_6$) 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-butílico (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: ($CDCl_3$) 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-trifluoroetílico (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: ($CDCl_3$) 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 ambientey 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-

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: $M+H^+$ 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: ($DMSOd_6$) 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: $M+H^+$ 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-piperidin4-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-metilpiperidin4-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.

427
709

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:-

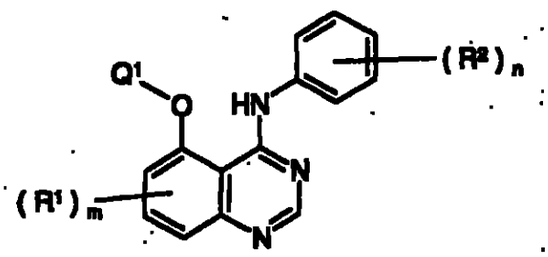
Azodicarboxilato di-tert-butílico (1.66 g) se agregó a una mezcla agitada de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxi-5-tetrahydiopiran-4-iloxiquinazolina (1.5 g), 3-bromopropan-1-ol (0.49 ml), trifenilfosfina (1.9 g) y cloruro de metileno (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 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

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-tetrahydiopiranilo	6-cloro-2,3-metilenodioxi

Nota

[1] 4-Hidroxipiperidina se usó como la amina. El producto arrojó los siguientes datos: Espectro NMR: ($CDCl_3$) 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

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: ($CDCl_3$ y D_2O) 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: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 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 in 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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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-triazabiciclo[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: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$)

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°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°C) y cloruro de metileno como eluyente. Se obtuvo así 6-clorobenzofuran-7-carboxilato etílico (5.9 g); Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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

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-butílico. 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: ($DMSOd_6$) 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-amino3-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: ($CDCl_3$) 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.

435
747

Ejemplo 49 **Dicl rhidrato 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: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 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

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: ($CDCl_3$) 1.7-1.9 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.6-2.8 (m, 811), 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: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 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

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: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 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 20 (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: ($CDCl_3$) 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-nietilpiperazin-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: $M+H^+$ 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: $M+H^+$ 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 trituró 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: ($DMSOd_6$) 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 trituró 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: ($DMSOd_6$) 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.

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: (DMSOd_6 y CF_3CO_2D) 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 hodróxido 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

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

Polietilen 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

445
727

(k) Aerosol IV mg/ml

Compuesto X.....	2.5
Lecitina de soya.....	2.7
Triclorofluorometano.....	67.5
Diclorodifluorometano.....	1086.0
Diclorotetrafluoroetano.....	191.6

(l) Ungüento ml

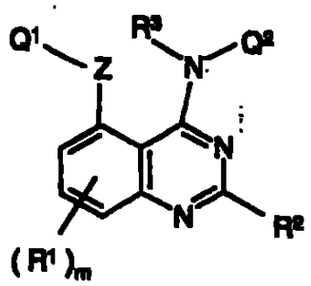
Compuesto X.....	40 mg
Etanol.....	300 µl
Agua	300 µl
1-Dodecilazacicloheptan-2-ona.....	50 µl
Propilen glicol.....a	1 ml

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, hidroxi, 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)alcoxicarbonilo, 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:

$$Q^3\text{-}X^1\text{-}$$

en donde X^1 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO_2, $N(R^4)$, CO, $CH(OR^4)$, $CON(R^4)$, $N(R^4)CO$, $SO_2N(R^4)$, $N(R^4)SO_2$, $OC(R^4)_2$, $SC(R^4)_2$ y $N(R^4)C(R^4)_2$, en donde R^4 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^3 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 $(R^1)_m$ es (1-3C)alquilenodioxi,

447
729

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO_2, $N(R^5)$, CO, $CH(OR^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, $SO_2N(R^5)$, $N(R^5)SO_2$, CH=CH y C≡C en donde R^5 es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2=CH- o HC≡C- en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal CH_2= o HC≡ 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:

$$Q^4\text{-}X^2\text{-}$$

en donde X^2 es un enlace directo o se selecciona de CO y $N(R^6)CO$, en donde R^6 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, 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 hidroxi, 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)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, 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:

$$-X^3\text{-}Q^5\text{-}$$

en donde X^3 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO_2, $N(R^7)$, CO, $CH(OR^7)$, $CON(R^7)$, $N(R^7)CO$, $SO_2N(R^7)$, $N(R7)SO_2$, $C(R^7)_2O$, $C(R^7)_2S$ 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, 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)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, 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:

$$-X^4-R^8$$

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, 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, (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxicarbonilamino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la Fórmula:

$$-X^5-Q^6$$

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;

R2 es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

R3 es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

Z es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO_2, $N(R^{11})$, CO, $CH(OR^{11})$, $CON(R^{11})$, $N(R^{11})CO$, $SO_2N(R^{11})$, $N(R^{11})SO_2$, $OC(R^{11})$, $SC(R^{11})_2$ 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, 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)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≡C en donde R^{12} es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2=CH- o HC≡C- en el grupo Q^1-Z- lleva opcionalmente en la posición terminal CH_2= o HC≡ 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:

$$Q^7\text{-}X^6\text{-}$$

en donde X^6 es un enlace directo o 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 hidroxi, 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)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, 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:

$$-X^7 - Q^8$$

en donde X^7 es un enlace directo o 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, 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)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, 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:

$$-X^8-R^{15}$$

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-

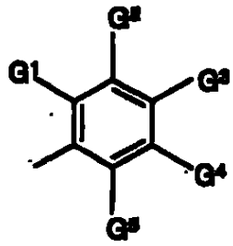
6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la Fórmula:

$$-X^9-Q^9$$

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

Q2 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)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:

$$-X^{10}-R^{18}$$

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, 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:

$$-X^{11}-Q^{10}$$

en donde X^{11} es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO_2, $N(R^{20})$, CO, $CH(OR^{20})$, $CON(R^{20})$, $N(R^{20})CO$, $SO_2N(R^{20})$, $N(R^{20})SO_2$, $C(R^{20})_2O$, $C(R^{20})_2S$ 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 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, hidroxi, 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-, $-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-S-$, $-S-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-S-CH_2-S-$, $-S-CH_2-CH_2-S-$, -CH=CH-NH-, -NH-CH=CH-, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-CH_2-$, -N=CH-NH-, -NH-CH=N-, $-NH-CH_2-NH-$, -O-CH=N-, -N=CH-O-, -S-CH=N-, -N=CH-S-, $-O-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-O-$, -S-CH,--NH-, $-NH-CH_2-S-$, -O-N=CH-, -CH=N-O-, -S-N=CH-, -CH=N-S-, $-O-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-O-$, $-S-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-S-$, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, $-NH-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-NH-$, -N=N-NH- o -NH-N=N-,

o G^1 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:- -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-, - CH_2- CH_2-O-, -O- CH_2- CH_2-, - CH_2- CH_2-S-, -S- CH_2- CH_2-, -O- CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O-, -S-CH_2-S-, -S-CH_2- CH_2-S-, -CH=CH-NH-, -NH-CH=CH-, - CH_2- CH_2-NH-, -NH- CH_2- CH_2-, -N=CH-NH-, -NH-CH=N-, -NH- CH_2-NH-, -O-CH=N-, -N=CH-O-, -S-CH=N-, -N=CH-S-, -O- CH_2-NH-, -NH- CH_2-O-, -S- CH_2-NH-, -NH- CH_2-S-, -O-N=CH-, -CH=N-O-, -S-N=CH-, -CH=N-S-, -O-NH- CH_2-, - CH_2-NH-O-, -S-NH-CH_2-, - CH_2-NH-S-, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -NH-NH- CH_2-, - CH_2-NH-NH-, -N=N-NH- o -NH-N=N-,

y el anillo heterocíclico o heteroarilo 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 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, hidroxi, 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, R^1, R^2, R^3 y Q^2 tiene cualquiera de los significados definidos en reivindicación 1 y

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; 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≡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 hidroxi, 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)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, 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:-

$$-X^7 - Q^8$$

en donde X^7 es un enlace directo o 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, 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)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, 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:

$$-X^8-R^{15}$$

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:

$$-X^9-Q^9$$

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)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≡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 hidroxi, 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)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, 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

$$-X^7-Q^8$$

en donde X^7 es un enlace directo o 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 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, 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)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, 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:

$$-X^8-R^{15}$$

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:

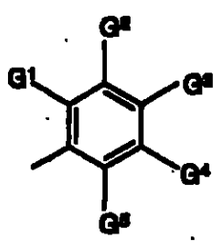
$$-X^9-Q^9$$

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,

G^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxi, (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-CH_2-O-,

cada uno de G^3 y G^4, que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxi, (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 hidroxi, 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,

459
741

y en donde cualquier grupo CH_2 o CH3 en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi, 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, hidroxi, 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 Q^1-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-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 o 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en donde cualquier grupo CH_2 o CH3 en el grupo Q^1-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

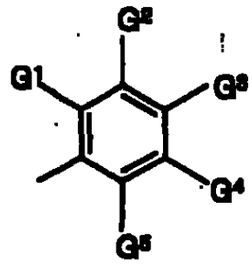
y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en el grupo Q^1-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, amino, metilo, etilo y metoxi,

460
742

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-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, hidroxi, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, o G^1 yd G^2 juntos forman un grupo de fórmula:- -CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- o -O-CH_2-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 bicíclico1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxi, 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, hidroxi, 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 R^1 se localiza en la posición 6- ó 7- y se selecciona de hidroxi, 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,

461
763

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 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 hidroxi, 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, hidroxi, 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 Q^1-Z- se selecciona de 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-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 o 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

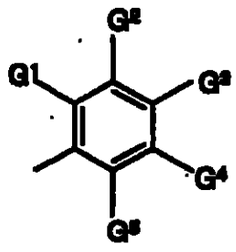
y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en el grupo Q^1-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en el grupo Q^1-Z- 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 donde el grupo Q^1-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, hidroxi, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula:- -CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- ó -O-CH_2-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, hidroxi, 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

de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxi, 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 R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de hidroxi, 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 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;

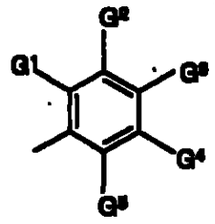
el grupo Q^1-Z- se selecciona de tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi,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

y en donde cualquier grupo CH_2 en el grupo Q^1-Z- que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxi en dicho grupo CH_2;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-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, hidroxi, 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:- -CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- ó -O-CH_2-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, hidroxi, 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, hidroxi, 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-

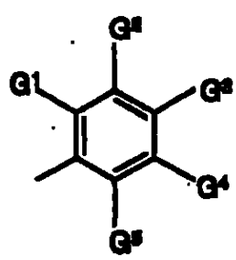
trifluoroetoxi, benciloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 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 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 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 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: - -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.

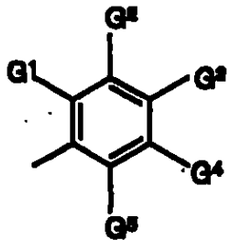
10. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

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 formula: - -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.

11. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

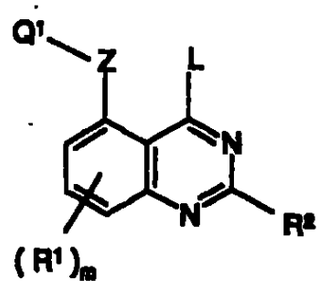
4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5,7-di-(3-morfolinopropoxi)quinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxil-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 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-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-metilpipetidin-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-tetrahidropiran4-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]etoxi}-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-{2-[(2S)-2-(N-metilcarbamoil)pirrolidin-l-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-pyirolidin-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.

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



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

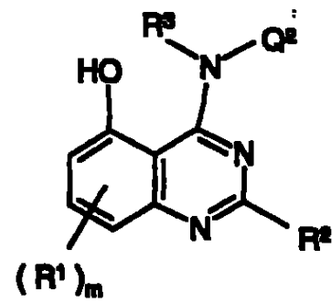
$$Q^2NHR^3$$

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

$$Q^1\text{-}OH$$

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



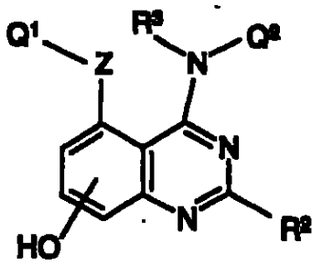
IV

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

$$Q^3\text{-}X^1\text{-}$$

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



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 1 en donde R^1 es un grupo hidroxi, la escisión de un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde R^1 es un grupo (1-6C)alcoxi o arilmetoxi;

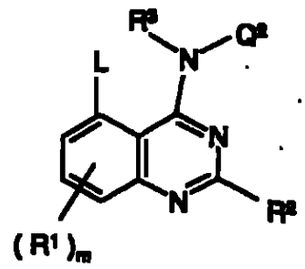
(e) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde Q^1, R^1 o Q^2 contiene un grupo amino primario o secundario, la escisión del compuesto correspondiente de Formula 1 en donde Q^1, R^1 o contiene un grupo amino primario o secundario protegido;

(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

un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde Q^1, R^1 o Q^2 contiene un grupo hidroxi 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-hidroxi-disustituido, la reacción de un compuesto de la Fórmula I en donde Q^1, R^1 o Q^2 contiene un gruo (1-6C)alcoxi epoxi-sustituido con un compuesto heterociclilo o una amina apropiada;

(h) la reacción de una quinazolina de la Fórmula VII



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

$$Q^1ZH$$

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 1 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 require una sal de aceptación farmacéutica de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, puede obtenerse un procedimiento convencional.

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

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	15-08-2001
		AU 712370 B	04-11-1999
		AU 1106197 A	14-07-1997
		BR 9612043 A	28-12-1999
		CZ 9801882 A	16-09-1998
		DE 69614147 D	30-08-2001
		EP 0873319 A	28-10-1998
		WO 9722596 A	26-06-1997
		HU 9901243 A	30-08-1999
		JP 2000515114 T	14-11-2000
		NO 982784 A	17-08-1998
		PL 327310 A	07-12-1998
		SK 82898 A	04-11-1998
		TR 9801115 T	21-08-1998
		TW 411274 B	11-11-2000
		US 6071921 A	06-06-2000
		US 6258951 B	10-07-2001
		ZA 9610597 A	18-06-1997
EP 0566226 A	20-10-1993	AT 130000 T	15-11-1995
		AU 661533 B	27-07-1995
		AU 3101093 A	22-07-1993
		CA 2086968 A,C	21-07-1993
		CZ 282038 B	16-04-1997
		DE 69300754 D	14-12-1995
		DE 69300754 T	28-03-1996
		DK 566226 T	18-03-1996
		ES 2078798 T	16-12-1995
		FI 930208 A	21-07-1993
		GR 3018143 T	29-02-1996
		HK 36497 A	04-04-1997
		HU 63153 A	28-07-1993
		HU 9500185 A	28-07-1995
		IL 104479 A	22-12-1999
		KR 229294 B	01-11-1999
		MX 9300277 A	30-06-1994
		NO 301541 B	10-11-1997
		NZ 245662 A	26-09-1995
		RU 2127263 C	10-03-1999
		SK 1693 A	09-09-1993
		US 5457105 A	10-10-1995
		US 5616582 A	01-04-1997
		ZA 9300015 A	20-07-1993
		JP 2994165 B	27-12-1999
		JP 6073025 A	15-03-1994
WO 9961428 A	02-12-1999	AU 4317399 A	13-12-1999
		EP 1082311 A	14-03-2001
		NO 20005864 A	29-01-2001
WO 9813354 A	02-04-1998	AU 729968 B	15-02-2001
		AU 4561397 A	17-04-1998
		BR 9711302 A	17-08-1999
		CN 1231662 A	13-10-1999
		CZ 9901039 A	16-06-1999
		EP 0929530 A	21-07-1999
		JP 2001500891 T	23-01-2001
		NO 991422 A	24-03-1999

INF RME INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA

Información sobre miembros de familia de patente

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 01/02424

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	13-09-1999
		SK 38999 A	08-10-1999
		TR 9900674 T	21-07-1999
		HU 9902850 A	28-04-2000
WO 0031048 A	02-06-2000	AU 6261299 A	13-06-2000
		EP 1131304 A	12-09-2001
		NO 20012465 A	13-07-2001
WO 9955683 A	04-11-1999	AU 2850999 A	16-11-1999
		BR 9910025 A	26-12-2000
		CN 1298396 T	06-06-2001
		EP 1076652 A	21-02-2001
		NO 20005453 A	20-12-2000
US 5955464 A	21-09-1999	AT 179708 T	15-05-1999
		AU 3933095 A	19-06-1996
		DE 69509553 D	10-06-1999
		DE 69509553 T	02-09-1999
		EP 0794953 A	17-09-1997
		WO 9616960 A	06-06-1996
		JP 10509972 T	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 *	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) Columna7, 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	Fecha de envío por correo del informe de búsqueda internacional
17 de septiembre de 2001	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

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 477 259

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE

Oficio N° 05973

ASUNTO:	Radicación N°	02-117241
	Solicitud internacional	PCT/GB2001/02424
	Fecha límite inicio fase nacional	06/01/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 22 JUL 2005.

202027

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 51 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia