



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

Q F

Delegatura de propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

PCT  
SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

04-5/621

54. TÍTULO DERIVADOS DE QUINAZOLINA COMO AGENTES  
ANTINEOPLASIA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AGIN 31/505

71. SOLICITANTE ASIRAZENKA AB

DOMICILIO SODERTÄLE, SUECIA

74. APODERADO RAMIRO CASTRO DUQUE

22. BOGOTÁ, D. C., 02/06/2004

SS

# PETITORIO

AS: 93.966



REGISTRARÍA Y CIENCIAS  
Radicación: 04031621 00000000 Folios: 498  
Fecha (IMP): 2004-05-02 17:15:24  
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

## FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE**  
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-151 85 Sodertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono:

Fax:

E-mail

**IDENTIFICACION**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual \_\_\_\_\_

Número

3

**REPRESENTANTE**  
**O APODERADO**

Nombre: **RAMIRO CASTRO DUQUE**

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200

Fax: 380-2700

E-mail:

**IDENTIFICACION**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual \_\_\_\_\_

Número 170.322 TP 1003

4

**INVENTOR (ES)**  
(72)

Nombre: Laurent Francois Andre Hennequin; Jason Grant Kettle; Martin Pass; Robert Hugh Bradbury

Dirección: Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Reino Unido (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB02/04931 Fecha 31-10-2002

Publicación Internacional No. WO 03/040108 A1 Fecha 15-05-2003

7 Título (54): DERIVADOS DE QUINAZOLINA COMO AGENTES ANTINEOPLASICOS

7 Clasificación Internacional (51) C07D 239 / 94 // A61K31/005

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de  
Origen

GB

GB

(32) Fecha

03-11-2001

05-12-2001

(31) Número de Solicitud

0126433.2

0129059.2

9 Comprobante de pago No. 04-29.664

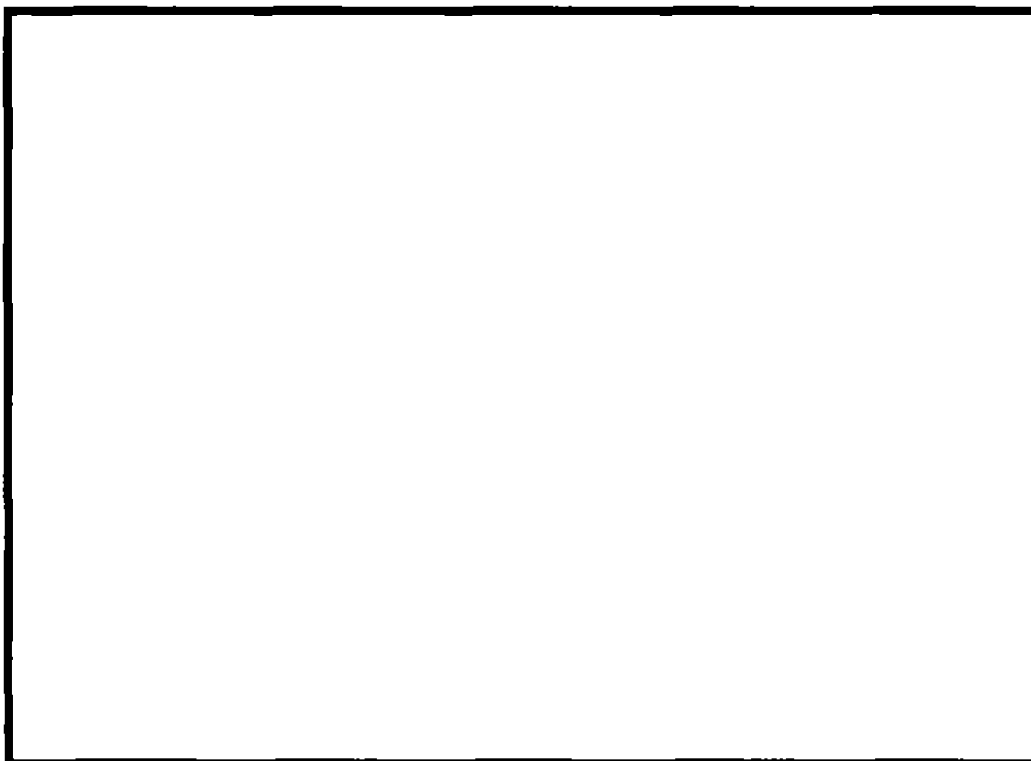
Fecha 31-05-2004

10

# ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$422.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada Anexa
- ☐ Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

## 11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170.322 de Bogotá, T.P. 1003 del C.S.J.

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04051621 00000000

Folios: 498

Fecha (RIB): 2004-06-02 17:15:24

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 29,664  
FECHA : ABRIL 14 DE 2004

##### CONSIGNACION #####

| DEPOSITANTE           | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO   |
|-----------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|------------|
| BRIGARD & CASTRO LTDA | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 21740204 | 14/04/2004 | 7,030,000. |

##### CONCEPTO #####

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO    | TOTAL CONCEPTO                    |
|-------|-------------|-------------|-----------------------------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES |                                   |
|       |             | 1           | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN |
|       |             |             | TOTAL :                           |
|       |             |             | 422,000.00                        |
|       |             |             | 422,000.00                        |

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_



AS: 93.94.6  
4

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
15 May 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/040108 A1

(51) International Patent Classification: C07D 239/94,  
401/14, 401/12, 409/12, 403/12, 417/14, 413/14, 409/14,  
A61K 31/505, A61P 35/00

Robert, Hugh [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield,  
Cheshire SK10 4TG (GB).

(21) International Application Number: PCT/GB02/04931

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property,  
Marlake, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10  
4TG (GB).

(22) International Filing Date: 31 October 2002 (31.10.2002)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (national): 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
0126433.2 3 November 2001 (03.11.2001) GB  
0129059.2 5 December 2001 (05.12.2001) GB

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): AS-  
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Sodertalje (SE).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,  
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIM-  
ITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater Lon-  
don W1K 1LN (GB).

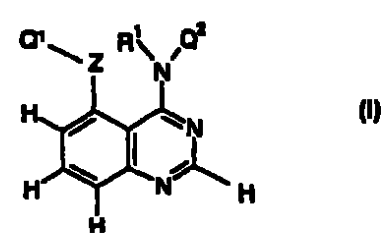
(72) Inventors; and

Published:  
— with international search report

(73) Inventors/Applicants (for US only): HENNEQUIN,  
Laurent, Francois, Andre [FR/GB]; Alderley Park, Mac-  
clesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). KETTLE, Jason,  
Grant [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire  
SK10 4TG (GB). PASS, Martin [GB/GB]; Alderley Park,  
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). BRADBURY,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: QUINAZOLINE DERIVATIVES AS ANTITUMOR AGENTS



(57) Abstract: The invention concerns quinazoline derivatives of Formula (I); wherein each of Q<sup>1</sup>, Z, R<sup>1</sup> and Q<sup>2</sup> have any of the meanings defined in the description; processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in the manufacture of a medicament for use in the prevention or treatment of tumours which are sensitive to inhibition of erbB receptor tyrosine kinases.

WO 03/040108 A1

5  
/6**QUINAZOLINE DERIVATIVES AS ANTITUMOR AGENTS**

The invention concerns certain novel quinazoline derivatives, or  
5 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  
10 a warm-blooded animal such as man.

Many of the current treatment regimes for diseases resulting from the abnormal regulation of cellular proliferation such as psoriasis and cancer, utilise compounds that inhibit DNA synthesis and cellular proliferation. To date, compounds used in such treatments are generally toxic to cells however their enhanced effects on rapidly dividing cells such as  
15 tumour cells can be beneficial. Alternative approaches to these cytotoxic anti-tumour agents are currently being developed, for example selective inhibitors of cell signalling pathways. These types of inhibitors are likely to have the potential to display an enhanced selectivity of action against tumour cells and so are likely to reduce the probability of the therapy possessing unwanted side effects.

20 Eukaryotic cells are continually responding to many diverse extracellular signals that enable communication between cells within an organism. These signals regulate a wide variety of physical responses in the cell including proliferation, differentiation, apoptosis and motility. The extracellular signals take the form of a diverse variety of soluble factors including growth factors as well as paracrine and endocrine factors. By binding to specific  
25 transmembrane receptors, these ligands integrate the extracellular signal to the intracellular signalling pathways, therefore transducing the signal across the plasma membrane and allowing the individual cell to respond to its extracellular signals. Many of these signal transduction processes utilise the reversible process of the phosphorylation of proteins that are involved in the promotion of these diverse cellular responses. The phosphorylation status of  
30 target proteins is regulated by specific kinases and phosphatases that are responsible for the regulation of about one third of all proteins encoded by the mammalian genome. As phosphorylation is such an important regulatory mechanism in the signal transduction process, it is therefore not surprising that aberrations in these intracellular pathways result in abnormal

cell growth and differentiation and so promote cellular transformation (reviewed in Cohen *et al.*, Curr Opin Chem Biol, 1999, 3, 459-465).

It has been widely shown that a number of these tyrosine kinases are mutated to constitutively active forms and/or when over-expressed result in the transformation of a variety of human cells. These mutated and over-expressed forms of the kinase are present in a large proportion of human tumours (reviewed in Kolibaba *et al.*, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248). As tyrosine kinases play fundamental roles in the proliferation and differentiation of a variety of tissues, much focus has centred on these enzymes in the development of novel anti-cancer therapies. This family of enzymes is divided into two groups - receptor and non-receptor tyrosine kinases e.g. EGF Receptors and the SRC family respectively. From the results of a large number of studies including the Human Genome Project, about 90 tyrosine kinase have been identified in the human genome, of this 58 are of the receptor type and 32 are of the non-receptor type. These can be compartmentalised in to 20 receptor tyrosine kinase and 10 non-receptor tyrosine kinase sub-families (Robinson *et al.*, Oncogene, 2000, 19, 5548-5557).

The receptor tyrosine kinases are of particular importance in the transmission of mitogenic signals that initiate cellular replication. These large glycoproteins, which span the plasma membrane of the cell possess an extracellular binding domain for their specific ligands (such as Epidermal Growth Factor (EGF) for the EGF Receptor). Binding of ligand results in the activation of the receptor's kinase enzymatic activity that is encoded by the intracellular portion of the receptor. This activity phosphorylates key tyrosine amino acids in target proteins, resulting in the transduction of proliferative signals across the plasma membrane of the cell.

It is known that the erbB family of receptor tyrosine kinases, which include EGFR, erbB2, erbB3 and erbB4, are frequently involved in driving the proliferation and survival of tumour cells (reviewed in Olayioye *et al.*, EMBO J., 2000, 19, 3159). One mechanism in which this can be accomplished is by overexpression of the receptor at the protein level, generally as a result of gene amplification. This has been observed in many common human cancers (reviewed in Klapper *et al.*, Adv. Cancer Res., 2000, 77, 25) such as breast cancer (Sainsbury *et al.*, Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458; Guerin *et al.*, Oncogene Res., 1988, 3, 21; Slamon *et al.*, Science, 1989, 244, 707; Klijn *et al.*, Breast Cancer Res. Treat., 1994, 29, 73 and reviewed in Salomon *et al.*, Crit. Rev. Oncol. Hematol., 1995, 19, 183), non-small cell lung cancers (NSCLCs) including adenocarcinomas (Cerny *et al.*, Brit. J. Cancer, 1986, 54,

265; Reubi *et al.*, Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; Rusch *et al.*, Cancer Research, 1993, 53, 2379; Brabender *et al.*, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850) as well as other cancers of the lung (Hendler *et al.*, Cancer Cells, 1989, 7, 347; Ohsaki *et al.*, Oncol. Rep., 2000, 7, 603), bladder cancer (Neal *et al.*, Lancet, 1985, 366; Chow *et al.*, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1957, Zhan *et al.*, Mol. Carcinog., 3, 254), oesophageal cancer (Mukaida *et al.*, Cancer, 1991, 68, 142), gastrointestinal cancer such as colon, rectal or stomach cancer (Bolen *et al.*, Oncogene Res., 1987, 1, 149; Kapitanovic *et al.*, Gastroenterology, 2000, 112, 1103; Ross *et al.*, Cancer Invest., 2001, 19, 554), cancer of the prostate (Visakorpi *et al.*, Histochem. J., 1992, 24, 481; Kumar *et al.*, 2000, 32, 73; Scher *et al.*, J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1866), leukaemia (Konaka *et al.*, Cell, 1984, 37, 1035, Martin-Subero *et al.*, Cancer Genet. Cytogenet., 2001, 127, 174), ovarian (Hellstrom *et al.*, Cancer Res., 2001, 61, 2420), head and neck (Shiga *et al.*, Head Neck, 2000, 22, 599) or pancreatic cancer (Ovotny *et al.*, Neoplasma, 2001, 48, 188).

As more human tumour tissues are tested for expression of the erbB family of receptor tyrosine kinases it is expected that their widespread prevalence and importance will be further enhanced in the future.

As a consequence of the mis-regulation of one or more of these receptors (in particular erbB2), it is widely believed that many tumours become clinically more aggressive and so correlate with a poorer prognosis for the patient (Brabender *et al.*, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850; Ross *et al.*, Cancer Investigation, 2001, 19, 554, Yu *et al.*, Bioassays, 2000, 22, 7, 673). In addition to these clinical findings, a wealth of pre-clinical information suggests that the erbB family of receptor tyrosine kinases are involved in cellular transformation. This includes the observations that many tumour cell lines overexpress one or more of the erbB receptors and that EGFR or erbB2 when transfected into non-tumour cells have the ability to transform these cells. This tumorigenic potential has been further verified as transgenic mice that overexpress erbB2 spontaneously develop tumours in the mammary gland. In addition to this, a number of pre-clinical studies have demonstrated that anti-proliferative effects can be induced by knocking out one or more erbB activities by small molecule inhibitors, dominant negatives or inhibitory antibodies (reviewed in Mendelsohn *et al.*, Oncogene, 2000, 19, 6550). Thus it has been recognised that inhibitors of these receptor tyrosine kinases should be of value as a selective inhibitor of the proliferation of mammalian cancer cells (Yaish *et al.*, Science, 1988, 242, 933, Kolibaba *et al.*, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi *et al.*, 2000, Oncogene, 19, 5690-5701; Mendelsohn *et al.*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565). In addition to this pre-clinical data, findings using inhibitory

antibodies against EGFR and erbB2 (c-225 and trastuzumab respectively) have proven to be beneficial in the clinic for the treatment of selected solid tumours (reviewed in Mendelsohn *et al.*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

Amplification and/or activity of members of the ErbB type receptor tyrosine kinases have been detected and so have been implicated to play a role in a number of non-malignant proliferative disorders such as psoriasis (Ben-Bassat, Curr. Pharm. Des., 2000, 6, 933; Elder *et al.*, Science, 1989, 243, 811), benign prostatic hyperplasia (BPH) (Kumar *et al.*, Int. Urol. Nephrol., 2000, 32, 73), atherosclerosis and restenosis (Bokemeyer *et al.*, Kidney Int., 2000, 58, 549). It is therefore expected that inhibitors of erbB type receptor tyrosine kinases will be useful in the treatment of these and other non-malignant disorders of excessive cellular proliferation.

International Patent Applications WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980 and WO 96/33981 disclose that certain quinazoline derivatives which bear an anilino substituent at the 4-position possess receptor tyrosine kinase inhibitory activity.

A review of the structure activity relationship of various quinazoline derivatives is disclosed by G. W. Rewcastle *et al.* (J. Med. Chem. 1995, 38, 3428-3487), including a number of 5-substituted compounds. However, such 5-substituted compounds are stated to have low *in-vitro* activity as EGFR tyrosine kinase inhibitors compared to quinazolines substituted at the 6- and 7- positions.

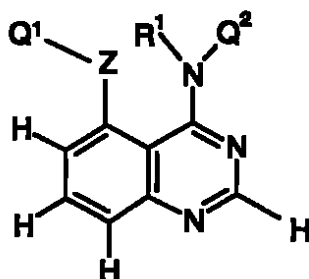
WO 96/09294 discloses 4-anilinoquinazoline derivatives, including 5-chloro and 5-methoxy substituted quinazoline derivatives as protein tyrosine kinase inhibitors.

Co-pending International Patent Application PCT/GB01/02424 discloses that certain quinazoline derivatives which carry a 5-substituent are inhibitors of the Src family of non-receptor tyrosine kinases, such as c-Src, c-Yes and c-Fyn.

We have now found that surprisingly certain 5-substituted 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 erbB family of receptor tyrosine kinases that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation of tumour cells. In particular, it is believed that the compounds of the present invention provide an anti-tumour effect by way of inhibition of EGFR and/or erbB2 receptor tyrosine kinases.

Generally the compounds of the present invention possess potent inhibitory activity against the erbB receptor tyrosine kinase family, for example by inhibition of EGFR and/or erbB2 and/or erbB4 receptor tyrosine kinases, whilst possessing less potent inhibitory activity against other kinases. Furthermore, generally the compounds of the present invention possess substantially better potency against the erbB2 over that of the EGFR tyrosine kinase, thus potentially providing effective treatment for erbB2 driven tumours. The invention also includes compounds that are active against all or a combination of EGFR, erbB2 and erbB4 receptor tyrosine kinases, thus potentially providing treatments for conditions mediated by one or more of these receptor tyrosine kinases.

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



wherein

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

Z is a direct bond or is selected from O, S and  $N(R^2)$ , wherein  $R^2$  is hydrogen or (1-6C)alkyl;

$Q^1$  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<sub>2</sub>,  $N(R^3)$ , CO,  $CH(OR^3)$ ,  $CON(R^3)$ ,  $N(R^3)CO$ ,  $SO_2N(R^3)$ ,  $N(R^3)SO_2$ ,  $CH=CH$  and  $C\equiv C$  wherein  $R^3$  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,

5 and wherein any heterocyclyl, (3-7C)cycloalkyl or (3-7C)cycloalkenyl group within the Q<sup>1</sup>-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, formyl, (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,

10 (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, amino(2-6C)alkanoyl, N-(1-6C)alkylamino(2-6C)alkanoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]amino(2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino,

15 N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, from a group of the formula:



wherein X<sup>1</sup> is a direct bond or is selected from O and N(R<sup>5</sup>), wherein R<sup>5</sup> is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R<sup>4</sup> is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, carboxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl,

20 di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl, and from a group of the formula:



25 wherein X<sup>5</sup> is a direct bond or is selected from O, CO and N(R<sup>10</sup>), wherein R<sup>10</sup> is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q<sup>6</sup> is heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl or (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, and wherein any heterocyclyl, (3-7C)cycloalkyl or (3-7C)cycloalkenyl group in Q<sup>6</sup> optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno,

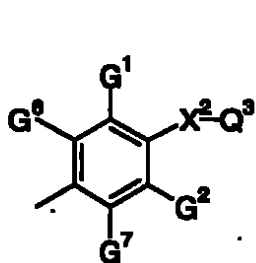
30 hydroxy, cyano, formyl, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylsulphonyl, carbamoyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl,

carboxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl,  
di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl,

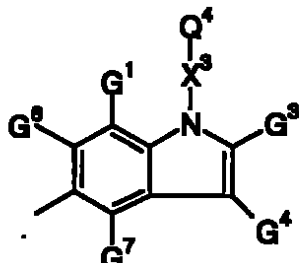
N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl and N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo  
5 or thioxo substituents; and

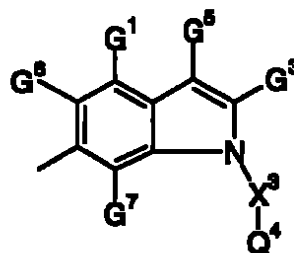
Q<sup>2</sup> is selected from a group of formula Ia, Ib, Ic, Id and Ie



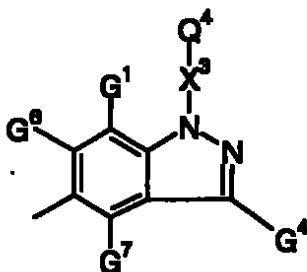
Ia



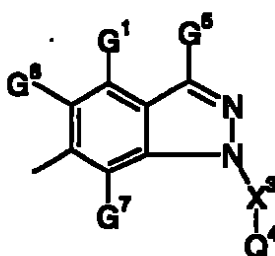
Ib



Ic



Id



Ie

- 10 wherein G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup>, G<sup>4</sup> and G<sup>5</sup> are each, independently, selected from hydrogen, 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)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,

G<sup>6</sup> and G<sup>7</sup> are each, independently, selected from hydrogen and halogeno,

- 15 X<sup>2</sup> is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>), CH(OR<sup>6</sup>), CON(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>, OC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O, SC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S, CO, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>) and N(R<sup>6</sup>)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> wherein each R<sup>6</sup> is, independently, hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q<sup>3</sup> is aryl, or heteroaryl,



or  $X^2$  is CO and  $Q^3$  is a nitrogen containing heterocyclyl group linked to  $X^2$  by a nitrogen atom,

$X^3$  is a direct bond or is selected from  $SO_2$ , CO,  $SO_2N(R^7)$  and  $C(R^7)_2$ , wherein each  $R^7$  is, independently, hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $Q^4$  is aryl or heteroaryl,

- 5 and any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group in the group  $-X^2-Q^3$  and  $-X^3-Q^4$  optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, formyl, carbamoyl, sulphamoyl, mercapto, (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 :

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

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, carboxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl,

- 20 N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl, or from a group of the formula



wherein  $Q^5$  is selected from aryl, heteroaryl or heterocyclyl which is optionally substituted by

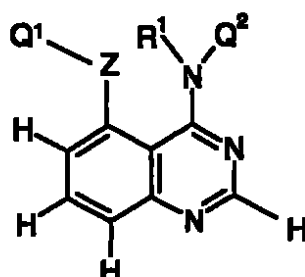
- 25 1 or 2 substituents selected from halogeno, hydroxy, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, amino, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,

and wherein any  $CH_2$  or  $CH_3$  group within a substituent on any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group in the group  $-X^2-Q^3$  and  $-X^3-Q^4$  optionally bears on each said  $CH_2$  or  $CH_3$  group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents,

- 30 and any heterocyclyl group represented by  $Q^3$  or  $Q^4$  optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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



5

wherein

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

Z is a direct bond or is selected from O, S and  $N(R^2)$ , wherein  $R^2$  is hydrogen or (1-6C)alkyl;

10  $Q^1$  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<sub>2</sub>,  $N(R^3)$ , CO, CH(OR<sup>3</sup>), CON(R<sup>3</sup>),  $N(R^3)CO$ , SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>),  $N(R^3)SO_2$ , CH=CH and C≡C

15 wherein  $R^3$  is hydrogen or (1-6C)alkyl,

and wherein any CH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> group within the  $Q^1$ -Z- group optionally bears on each said CH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> 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, 20 (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,

and wherein any heterocyclyl group within the  $Q^1$ -Z- group optionally bears 1, 2 or 3 25 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 :



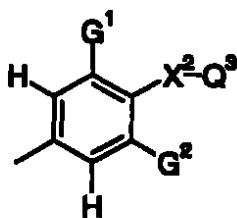
wherein  $X^1$  is a direct bond or is selected from O and N( $R^5$ ), wherein  $R^5$  is hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $R^4$  is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl,

10 N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl,

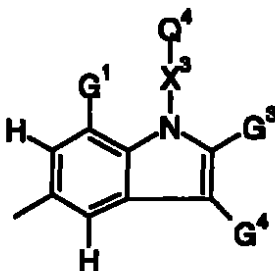
and wherein any heterocyclyl group within the  $Q^1$ -Z- group optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents;

$Q^2$  is selected from a group of formula Ia, Ib, Ic, Id and Ie

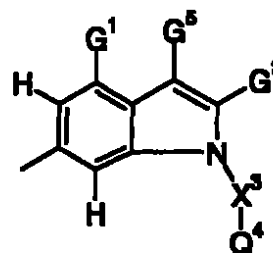
15



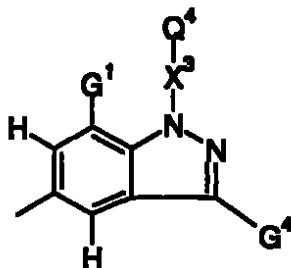
Ia



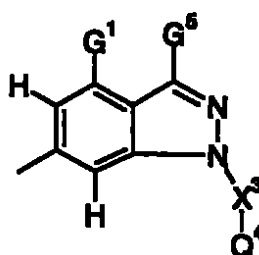
Ib



Ic



Id



Ie

wherein  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$ ,  $G^4$  and  $G^5$  are each, independently, selected from hydrogen, 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)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,

$X^2$  is a direct bond or is selected from O, S,  $N(R^6)$ ,  $CH(OR^6)$ ,  $CON(R^6)$ ,  $OC(R^6)_2$ ,  $C(R^6)_2O$ ,  $SC(R^6)_2$ ,  $C(R^6)_2S$ , CO,  $C(R^6)_2N(R^6)$  and  $N(R^6)C(R^6)_2$  wherein each  $R^6$  is, independently, hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $Q^3$  is aryl, or heteroaryl,

or  $X^2$  is CO and  $Q^3$  is a nitrogen containing heterocyclyl group linked to  $X^2$  by a nitrogen atom,

$X^3$  is a direct bond or is selected from  $SO_2$ , CO and  $C(R^7)_2$ , wherein each  $R^7$  is, independently, hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $Q^4$  is aryl or heteroaryl,

and any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group in the group  $-X^2-Q^3$  and  $-X^3-Q^4$  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 and di-[(1-6C)alkyl]amino,

and any heterocyclyl group represented by  $Q^3$  or  $Q^4$  optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents;

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  $R^1$  and  $Q^2$  has any of the meanings defined hereinbefore and

Z is O; and

$Q^1$  is (3-7C)cycloalkyl or heterocyclyl,

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,

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 :



wherein  $X^1$  is a direct bond or is selected from O and N( $R^5$ ), wherein  $R^5$  is hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $R^4$  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, carbamoyl-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl, 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  $R^1$  has any of the meanings defined hereinbefore and Z is O;

$Q^1$  is (3-7C)cycloalkyl, which optionally bears 1 or 2 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, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, from a group of the formula:



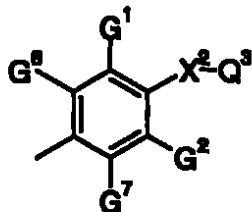
wherein  $X^1$  is a direct bond or is selected from O and N( $R^5$ ), wherein  $R^5$  is hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $R^4$  is amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl or N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, and from a group of the formula:



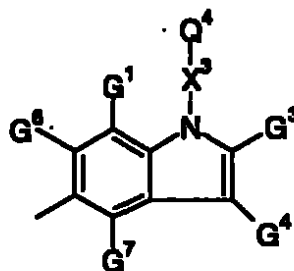
wherein  $X^5$  is a direct bond or is selected from O, CO and N( $R^{10}$ ), wherein  $R^{10}$  is hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $Q^6$  is heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl, which optionally bears 1 or 2

substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylsulphonyl, carbamoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkenyl, halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, carboxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl and *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, and wherein any heterocyclyl group within the  $Q^1$ -Z- group optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents; and

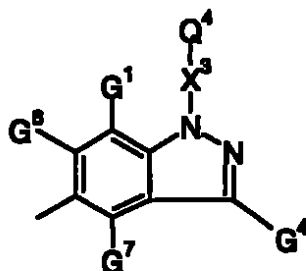
10  $Q^2$  is selected from a group of formula Ia, Ib and Id



Ia



Ib



Id

wherein  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$ ,  $G^4$  and  $G^5$  are each, independently, selected from hydrogen, 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)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,  $G^6$  and  $G^7$  are each, independently, selected from hydrogen and halogeno,

$X^2$  is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>), CH(OR<sup>6</sup>), CON(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>, OC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O, SC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S, CO, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>) and N(R<sup>6</sup>)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> wherein each R<sup>6</sup> is, independently, hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q<sup>3</sup> is aryl, or heteroaryl,

- 5 or  $X^2$  is CO and Q<sup>3</sup> is a nitrogen containing heterocyclyl group linked to  $X^2$  by a nitrogen atom,

$X^3$  is a direct bond or is selected from SO<sub>2</sub>, CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>), and C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, wherein each R<sup>7</sup> is, independently, hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q<sup>4</sup> is aryl or heteroaryl, and any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group in the group - $X^2$ -Q<sup>3</sup> and - $X^3$ -Q<sup>4</sup> optionally  
 10 bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, sulphamoyl, mercapto, (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,  
 15 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 :



- 20 wherein  $X^4$  is a direct bond or is selected from O and N(R<sup>9</sup>), wherein R<sup>9</sup> is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R<sup>8</sup> is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, carboxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl,  
 25 (2-6C)alkanoyl-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl, or from a group of the formula



- wherein Q<sup>5</sup> is selected from aryl, heteroaryl or heterocyclyl which is optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from halogeno, hydroxy, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, amino,  
 30 (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,

and wherein any CH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> group within a substituent on any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group in the group - $X^2$ -Q<sup>3</sup> and - $X^3$ -Q<sup>4</sup> optionally bears on each said CH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents,

- 15 -

and any heterocyclyl group represented by  $Q^3$  or  $Q^4$  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  $R^1$  and Z have any of the meanings defined hereinbefore  
5 and

$Q^1$  is (3-7C)cycloalkyl or heterocyclyl,

and wherein any heterocyclyl or (3-7C)cycloalkyl 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, formyl, (1-6C)alkyl,  
10 (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, amino(2-6C)alkanoyl, N-(1-6C)alkylamino(2-6C)alkanoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]amino(2-6C)alkanoyl,  
15 (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, from a group of the formula:



wherein  $X^1$  is a direct bond or is selected from O and N( $R^5$ ), wherein  $R^5$  is hydrogen or  
20 (1-6C)alkyl, and  $R^4$  is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, carboxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl,

25 and from a group of the formula:



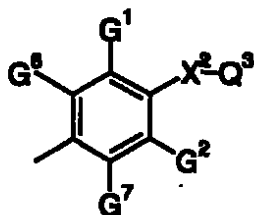
wherein  $X^3$  is a direct bond or is selected from O, CO and N( $R^{10}$ ), wherein  $R^{10}$  is hydrogen or  
(1-6C)alkyl, and  $Q^6$  is heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl,  
(3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl or (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, and  
30 wherein any heterocyclyl, (3-7C)cycloalkyl or (3-7C)cycloalkenyl group in  $Q^6$  optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, cyano, formyl, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxycarbonyl,



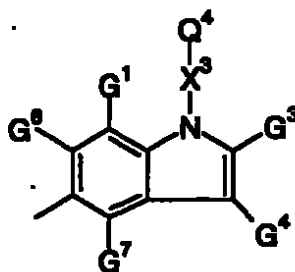
(1-6C)alkylsulphonyl, carbamoyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, carboxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl,

- 5 N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl and N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents; and

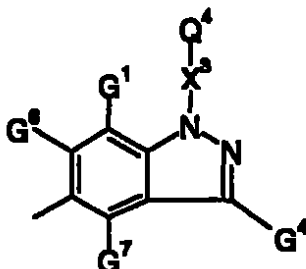
Q<sup>2</sup> is selected from a group of formula Ia, Ib and Id



Ia



Ib



Id

10

wherein G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup>, G<sup>4</sup> and G<sup>5</sup> are each, independently, selected from hydrogen, 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,

- 15 (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,

G<sup>6</sup> and G<sup>7</sup> are hydrogen,

X<sup>2</sup> is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>), CH(OR<sup>6</sup>), CON(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>, OC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O, SC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S, CO, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>) and

$N(R^6)C(R^6)_2$  wherein each  $R^6$  is, independently, hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $Q^3$  is aryl, or heteroaryl,

or  $X^2$  is CO and  $Q^3$  is a nitrogen containing heterocyclyl group linked to  $X^2$  by a nitrogen atom,

- 5  $X^3$  is a direct bond or is selected from  $SO_2$ , CO and  $C(R^7)_2$ , wherein each  $R^7$  is, independently, hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $Q^4$  is aryl or heteroaryl, and any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group in the group  $-X^2-Q^3$  and  $-X^3-Q^4$  optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, formyl, carbamoyl, sulphamoyl, mercapto, (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, 10 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 :



- 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, 20 cyano-(1-6C)alkyl, carboxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl,

- and wherein any  $CH_2$  or  $CH_3$  group within a substituent on any aryl, heteroaryl or 25 heterocyclyl group in the group  $-X^2-Q^3$  and  $-X^3-Q^4$  optionally bears on each said  $CH_2$  or  $CH_3$  group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents,

and any heterocyclyl group represented by  $Q^3$  or  $Q^4$  optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 30 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.

It is to be understood that the present invention includes in its definition any and all tautomeric forms of the compounds of the formula I which possess the above mentioned activity.

It is also to be understood that in so far as certain compounds of the formula 1 may exist in solvated forms as well as unsolvated forms, for example, hydrated forms, the present invention includes any and all such solvated forms, which possess the above mentioned activity.

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  $Q^5$ ) 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 ( $Q^1$  or  $Q^6$ ) 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 ( $Q^1$  or  $Q^6$ ) 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 ( $Q^3$  to  $Q^5$ ) 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, which, unless specified otherwise, may be carbon or nitrogen linked. Examples of suitable values of "heteroaryl" include furyl, pyrrolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazenyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, indolyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, indazolyl, benzofurazanyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl or naphthyridinyl. Such as furyl, pyrrolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,3-benzodioxolyl, 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<sup>1</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>5</sup> or Q<sup>6</sup>) 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, which, unless specified otherwise, may be carbon or nitrogen linked. Examples of suitable values of "heterocyclyl" include oxiranyl, oxetanyl, azetidiny, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, oxepanyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothienyl, tetrahydrothiopyranyl, decahydroisoquinolinyl or decahydroquinolinyl, preferably tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,4-oxazepanyl, 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazinyl, piperidinyl or piperazinyl, more preferably tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothien-3-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, pyrrolidin-3-yl, morpholino, 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl, piperidino, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl or piperazin-1-yl. A nitrogen or sulphur atom within a heterocyclyl group may be oxidized to give the corresponding N or S oxide, for example 1,1-dioxotetrahydrothienyl, 1-oxotetrahydrothienyl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyranyl or 1-oxotetrahydrothiopyranyl. 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 any one of the 'Q' groups (such as Q<sup>3</sup>) when it is a nitrogen containing heterocyclyl 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, provided at least one heteroatom is nitrogen. Suitable values include, for example, those heterocyclic groups mentioned above that contain at least one nitrogen atom, for example azetidiny, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl (including morpholino), tetrahydro-1,4-thiazinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl (including piperidino), homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyrimidinyl, decahydroisoquinolinyl or decahydroquinolinyl.

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

Suitable values for any of the 'R' groups (R<sup>1</sup> to R<sup>h</sup>), or for any of the 'G' groups (G<sup>1</sup> to G<sup>h</sup>) within Q<sup>2</sup>, or for various groups within Q<sup>2</sup>, or for Q<sup>1</sup> or for various groups within Q<sup>1</sup>, or for various groups within the Q<sup>1</sup>-Z- group include:-

|                            |                                                                      |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| for halogeno               | fluoro, chloro, bromo and iodo;                                      |
| for (1-6C)alkyl:           | methyl, ethyl, propyl, isopropyl and <u>tert</u> -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:      | vinylloxy 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, <u>N</u> -ethyl-                        |

- 21 -

- for (1-6C)alkoxycarbonyl: N-methylamino and diisopropylamino; methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl and tert-butoxycarbonyl;
- for N-(1-6C)alkylcarbamoyl: N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl and N-propylcarbamoyl;
- 5 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;
- 10 for (2-6C)alkanoylamino: acetamido and propionamido;
- for amino(2-6C)alkanoyl: aminoacetyl and 2-aminopropionyl;
- for N-(1-6C)alkylamino(2-6C)alkanoyl: N-methylaminoacetyl and 2-(N-methylaminopropionyl);
- for N,N-di-[(1-6C)alkyl]amino(2-6C)alkanoyl: N,N-di-methylaminoacetyl;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 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;
- 30 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

- 22 -

- 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 carboxy-(1-6C)alkyl: carboxymethyl, 2-carboxyethyl, 1-carboxyethyl and 3-carboxypropyl;
- 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;
- for (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl: methoxycarbonylmethyl, 2-methoxycarbonylethyl and 2-ethoxycarbonylethyl;
- for (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl: methoxycarbonylaminomethyl, ethoxycarbonylaminomethyl, tert-butoxycarbonylaminomethyl and 2-methoxycarbonylaminoethyl;
- for (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl: methoxycarbonylaminomethyl, ethoxycarbonylaminomethyl, tert-butoxycarbonylaminomethyl and 2-methoxycarbonylaminoethyl;
- for carbamoyl-(1-6C)alkyl: carbamoylmethyl, 1-carbamoylethyl, 2-carbamoylethyl and 3-carbamoylpropyl;

- 23 -

for (2-6C)alkanoyl-(1-6C)alkyl: acetylmethyl and 2-acetylethyl;  
 for N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl: N-methylcarbamoylmethyl,  
N-ethylcarbamoylmethyl, N-propylcarbamoylmethyl,  
 1-(N-methylcarbamoyl)ethyl,  
 1-(N-ethylcarbamoyl)ethyl,  
 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl,  
 2-(N-ethylcarbamoyl)ethyl and  
 3-(N-methylcarbamoyl)propyl; and  
 for N,N-di[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl: N,N-dimethylcarbamoylmethyl,  
N,N-diethylcarbamoylmethyl,  
 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, and  
 3-(N,N-dimethylcarbamoyl)propyl.

When in this specification reference is made to a (1-4C)alkyl group it is to be understood that such groups refer to alkyl groups containing up to 4 carbon atoms. A skilled person will realise that representative examples of such groups are those listed above under (1-6C)alkyl that contain up to 4 carbon atoms, such as methyl, ethyl, propyl and butyl. A similar convention is adopted for the other groups listed above such as (1-4C)alkoxy, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl and (2-4C)alkanoyl.

When, as defined hereinbefore, in the group of the formula  $-X^2-Q^3$ ,  $X^2$  is, for example, a  $OC(R^6)_2$  linking group, it is the oxygen atom, not the carbon atom, of the  $OC(R^6)_2$  linking group which is attached to the phenyl ring in the formula Ia and the carbon atom is attached to the  $Q^3$  group. It is to be understood that when  $X^3$  is  $SO_2N(R^7)$ , as defined hereinbefore, the sulphur atom of the  $SO_2N(R^7)$  linking group is attached to the nitrogen atom in formulae 1b, 1c, 1d or 1e and the nitrogen atom of the  $SO_2N(R^7)$  linking group is attached to  $Q^4$ .

As defined hereinbefore, adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a  $Q^1-Z$ - group may be optionally separated by the insertion into the chain of a group such as O,  $CON(R^3)$  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.

When, as defined hereinbefore, any  $CH_2$  or  $CH_3$  group within a  $Q^1-Z$ - group 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  $\text{CH}_2$  or  $\text{CH}_3$  group within a  $\text{Q}^1\text{-Z-}$  group optionally bears on each said  $\text{CH}_2$  or  $\text{CH}_3$  group a substituent as defined hereinbefore, suitable substituents so formed include, for example, hydroxy-substituted heterocycl-  
(1-6C)alkoxy groups such as 2-hydroxy-3-piperidinopropoxy and 2-hydroxy-  
5 3-morpholinopropoxy, hydroxy-substituted heterocycl-  
(1-6C)alkylamino groups such as 2-hydroxy-3-piperidinopropylamino and 2-hydroxy-  
3-morpholinopropylamino, heterocycl-substituted (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl groups  
such as 2-morpholinoethylaminomethyl, 2-piperazin-1-ylethylaminomethyl and  
3-morpholinopropylaminomethyl and halogen substituted alkyl groups, for example di-  
10 fluoromethyl and 2,2-difluoroethyl.

Similar considerations apply to the attachments and substitutions within the  $\text{-X}^2\text{-Q}^3$   
and  $\text{-X}^3\text{-Q}^4$  groups present in  $\text{Q}^2$ .

It is to be understood that when, as defined hereinbefore, any  $\text{CH}_2$  or  $\text{CH}_3$  group within  
a  $\text{Q}^1\text{-Z-}$  group optionally bears on each said  $\text{CH}_2$  or  $\text{CH}_3$  group a substituent  
15 hereinbefore, the optional substituent may be present on any  $\text{CH}_2$  or  $\text{CH}_3$  group within a  $\text{Q}^1\text{-Z-}$   
group, including those on the hereinbefore defined substituents that may be present on an aryl,  
heteroaryl or heterocycl groups within  $\text{Q}^1\text{-Z-}$ . For example, if  $\text{Q}^1$  is a  
1-(1-6C)alkyl-piperidin-4-yl group, the (1-6C)alkyl group may be optionally substituted by,  
for example a (2-6C)alkanoyl group to give a 1-((2-6C)alkanoyl-(1-6C)alkyl)-piperidin-4-yl  
20 group such as 1-(acetylmethyl)piperidin-4-yl or 1-(2-acetylethyl)piperidin-4-yl. Other suitable  
groups that may be so formed by  $\text{Q}^1$  include, (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl substituted  
heterocycl groups, such as 1-(methoxycarbonylmethyl)piperidin-4-yl or  
1-(2-methoxycarbonylethyl)piperidin-4-yl, carbamoyl-(1-6C)alkyl substituted heterocycl  
groups such as 1-(carbamoylmethyl)piperidin-4-yl, or (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl substituted  
25 heterocycl groups, such as 1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl.

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  
30 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  $R^1$ , Z,  $Q^1$  and  $Q^2$  has any of the meanings defined hereinbefore or in paragraphs (a) to (zzz) hereinafter :-

- 5 (a)  $R^1$  is hydrogen;  
 (b) Z is a direct bond or is selected from O, and  $N(R^2)$  wherein  $R^2$  is hydrogen or (1-6C)alkyl;  
 (c) Z is O;  
 (d) Z is a direct bond or is O,  $Q^1$  is (3-7C)cycloalkyl or heterocyclyl,  
 10 and wherein any  $CH_2$  group within the  $Q^1$ -Z- group optionally bears on each said  $CH_2$  group a substituent selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,  
 and wherein any heterocyclyl group within the  $Q^1$ -Z- group optionally bears 1, 2 or 3  
 15 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (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 and (2-6C)alkanoyl, or optionally bears 1 substituent selected from a group of the formula :



- 20 wherein  $X^1$  is a direct bond or is selected from O and  $N(R^5)$ , wherein  $R^5$  is hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $R^4$  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, carbamoyl-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl,  
 25 and wherein any heterocyclyl group within the  $Q^1$ -Z- group optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents;  
 (e) the  $Q^1$ -Z- group is selected from cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cycloheptyloxy, cyclopropylmethoxy, cyclobutylmethoxy, cyclopentylmethoxy, cyclohexylmethoxy and cycloheptylmethoxy,  
 30 or Z is a direct bond or is selected from O 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,

- azetidin-3-yl, tetrahydrothien-3-yl, 1,1-dioxotetrahydrothien-3-yl, 1-oxotetrahydrothien-3-yl, tetrahydrothiopyran-3-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, 1-oxotetrahydrothiopyran-3-yl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyran-3-yl, 1-oxotetrahydrothiopyran-4-yl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyran-4-yl, 1-, 2- or 3-pyrrolidinylmethyl, morpholinomethyl, 5 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, 10 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<sup>1</sup>-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,

- 15 and wherein any CH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears on each said CH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino,

- and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, 20 hydroxy, amino, carbamoyl, methyl, ethyl and methoxy, or optionally bears 1 substituent selected from a group of the formula :



- wherein X<sup>1</sup> is a direct bond or is selected from O and NH and R<sup>4</sup> is 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, 25 3-aminopropyl, methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 2-ethylaminoethyl, 3-ethylaminopropyl, dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, acetamidomethyl, methoxycarbonylaminomethyl, ethoxycarbonylaminomethyl and tert-butoxycarbonylaminomethyl,

- and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo 30 substituents;

- (f) the Q<sup>1</sup>-Z- group is selected from cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cycloheptyloxy, cyclopropylmethoxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydrofurfuryloxy, 3- or

- 4-tetrahydropyranyloxy, 2-tetrahydropyran-4-ylethoxy, 2-tetrahydropyran-3-ylethoxy,  
3-tetrahydropyran-4-ylpropoxy, 3-tetrahydropyran-3-ylpropoxy, tetrahydrothiopyran-3-yloxy,  
2-tetrahydrothiopyran-3-ylethoxy, tetrahydrothiopyran-4-yloxy,  
2-tetrahydrothiopyran-4-ylethoxy, 1-oxotetrahydrothiopyran-3-yloxy,  
5 2-(1-oxotetrahydrothiopyran-3-yl)ethoxy, 1,1-dioxotetrahydrothiopyran-3-yloxy,  
2-(1,1-dioxotetrahydrothiopyran-3-yl)ethoxy, 1-oxotetrahydrothiopyran-4-yloxy,  
2-(1-oxotetrahydrothiopyran-4-yl)ethoxy, 1,1-dioxotetrahydrothiopyran-4-yloxy,  
2-(1,1-dioxotetrahydrothiopyran-4-yl)ethoxy, 3-tetrahydrothiopyran-3-ylpropoxy,  
3-(1,1-dioxotetrahydrothiopyran-3-yl)propoxy, 3-(1-oxotetrahydrothiopyran-3-yl)propoxy,  
10 3-tetrahydrothiopyran-4-ylpropoxy, 3-(1-oxotetrahydrothiopyran-4-yl)propoxy,  
3-(1,1-dioxotetrahydrothiopyran-4-yl)propoxy, tetrahydrothien-3-yloxy,  
1,1-dioxotetrahydrothien-3-yloxy, 1-oxotetrahydrothien-3-yloxy,  
2-tetrahydrothien-3-ylethoxy, 2-(1,1-dioxotetrahydrothien-3-yl)ethoxy,  
2-(1-oxotetrahydrothien-3-yl)ethoxy, 3-tetrahydrothien-3-ylpropoxy,  
15 3-(1,1-dioxotetrahydrothien-3-yl)propoxy, 3-(1-oxotetrahydrothien-3-yl)propoxy,  
azetidin-3-yloxy, 2-azetidin-3-ylethoxy, 3-azetidin-3-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,  
20 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,  
25 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-ylmethethylamino, 2-pyrrolidin-2-ylethylamino, 3-pyrrolidin-2-ylpropylamino,  
2-morpholinoethylamino, 3-morpholinopropylamino,  
30 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-ylmethethylamino, 2-piperidin-3-ylethylamino, piperidin-4-ylmethethylamino,

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,

- 5 and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within the Q<sup>1</sup>-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<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears on each said CH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy,

- 10 methylsulphonyl, methylamino and dimethylamino,

and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, methyl, ethyl, methoxy, allyl, 2-propynyl, acetyl, acetylmethyl, methoxycarbonyl, methoxycarbonylmethyl, methylsulphonyl, 2-methoxyethyl,

- 15 carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N,N-di-methylcarbamoyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl and N,N-di-methylcarbamoylmethyl,

and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

- (g) the Q<sup>1</sup>-Z- group is selected from cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, 20 tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, tetrahydrothiopyran-3-yloxy, tetrahydrothiopyran-4-yloxy, 1,1-dioxotetrahydrothiopyran-3-yloxy, 1,1-dioxotetrahydrothiopyran-4-yloxy, 1-oxotetrahydrothiopyran-3-yloxy, 1-oxotetrahydrothiopyran-4-yloxy, tetrahydrothien-3-yloxy, 1,1-dioxodotetrahydrothien-3-yloxy, 1-oxotetrahydrothien-3-yloxy, 25 pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-yloxy, piperidin-3-yloxy, piperidin-4-yloxy, homopiperidin-3-yloxy, homopiperidin-4-yloxy and azetidin-3-yloxy,

and wherein any azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl or homopiperidinyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group is optionally N- substituted by a substituent, T<sup>1</sup>, selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, carbamoyl,

- 30 N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-(1-4C)alkylcarbamoyl and (1-4C)alkylsulphonyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-4C)alkylene chain within a N-substituent, T<sup>1</sup>, are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, NH and CO,

and wherein any CH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> group within the N-substituent, T<sup>1</sup>, optionally bears on  
 5 each said CH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> group a substituent selected from hydroxy, amino, methylamino, di-methylamino, ethylamino, diethylamino, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, acetyl, methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl,

and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

- 10 (h) the Q<sup>1</sup>-Z- group is selected from cyclopentyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, tetrahydrothiopyran-4-yloxy, 1,1-dioxotetrahydrothiopyran-4-yloxy, 1-oxotetrahydrothiopyran-4-yloxy, tetrahydrothien-3-yloxy, 1,1-dioxodotetrahydrothien-3-yloxy, 1-oxotetrahydrothien-3-yloxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-yloxy, piperidin-3-yloxy, piperidin-4-yloxy, homopiperidin-3-yloxy,  
 15 homopiperidin-4-yloxy and azetidin-3-yloxy,

and wherein the azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl or homopiperidinyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group is optionally N- substituted by a substituent selected from methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, ~~tert~~-butyl, allyl, 2-propynyl, acetyl, propionyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, ~~tert~~-butoxycarbonyl, methylsulphonyl,  
 20 ethylsulphonyl, 2-methoxyethyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl, N,N-di-methylcarbamoylmethyl, 2-carbamoylethyl, 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, 2-(N,N-di-methylcarbamoyl)ethyl, acetylmethyl, 2-acetylethyl, methoxycarbonylmethyl and 2-methoxycarbonylethyl,

and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo  
 25 substituents;

- (i) the Q<sup>1</sup>-Z- group is piperidin-4-yloxy which group is optionally N- substituted by a substituent selected from methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, allyl, 2-propynyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, ~~tert~~-butoxycarbonyl, methylsulphonyl, 2-methoxyethyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl,  
 30 N,N-di-methylcarbamoylmethyl, acetylmethyl, 2-acetylethyl, methoxycarbonylmethyl and 2-methoxycarbonylethyl,

and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(j)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^6$  and  $G^7$  are both hydrogen,

$G^1$  and  $G^2$  are each, independently, selected from hydrogen, 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)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,

$X^2$  is a direct bond or is selected from O, S,  $N(R^6)$ ,  $CH(OR^6)$ ,  $CON(R^6)$ ,  $OC(R^6)_2$ ,  $SC(R^6)_2$ , CO and  $N(R^6)C(R^6)_2$  wherein each  $R^6$  is, independently, hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $Q^3$  is aryl, or heteroaryl,

and any aryl or heteroaryl in the group  $X^2-Q^3$  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 and di-[(1-6C)alkyl]amino;

(k)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^6$  and  $G^7$  are both hydrogen,

$G^1$  and  $G^2$  are each, independently, selected from hydrogen, halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl,

$X^2$  is a direct bond or is selected from O, S,  $N(R^6)$ ,  $OC(R^6)_2$ ,  $SC(R^6)_2$ , CO and  $N(R^6)C(R^6)_2$  wherein each  $R^6$  is, independently, hydrogen or methyl, and  $Q^3$  is aryl, or heteroaryl,

and any aryl or heteroaryl in the group  $X^2-Q^3$  optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino;

(l)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^6$  and  $G^7$  are both hydrogen,

$G^1$  and  $G^2$  are each, independently, selected from hydrogen, halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl and (2-8C)alkynyl,

$X^2$  is a direct bond or is selected from O, S,  $N(R^6)$ ,  $OC(R^6)_2$ ,  $SC(R^6)_2$ , CO and  $N(R^6)C(R^6)_2$  wherein each  $R^6$  is, independently, hydrogen or methyl, and  $Q^3$  is aryl, which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from

halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino;

(m)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^6$  and  $G^7$  are both  
5 hydrogen,

$G^1$  and  $G^2$  are each, independently, selected from hydrogen, halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl and (2-8C)alkynyl,

$X^2$  is a direct bond or is selected from O, S,  $N(R^6)$ ,  $OC(R^6)_2$ ,  $SC(R^6)_2$ , CO and  $N(R^6)C(R^6)_2$  wherein each  $R^6$  is, independently, hydrogen or methyl, and  $Q^3$  is heteroaryl,  
10 which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino;

(n)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^6$  and  $G^7$  are both  
15 hydrogen,

$G^1$  and  $G^2$  are each, independently, selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, methyl, ethyl, vinyl, allyl and ethynyl,

$X^2$  is a direct bond or is selected from O, S,  $N(R^6)$ ,  $OC(R^6)_2$ ,  $SC(R^6)_2$ , CO and  $N(R^6)C(R^6)_2$  wherein each  $R^6$  is, independently, hydrogen or methyl, and  $Q^3$  is a phenyl or  
20 naphthyl, group which is optionally substituted with 1 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, nitro, methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, vinyl, ethynyl and cyano;

(o)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^6$  and  $G^7$  are both hydrogen,

25  $G^1$  is hydrogen,  $G^2$  is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, methyl, ethyl, vinyl, allyl and ethynyl,

$X^2$  is a direct bond or is selected from O, S,  $N(R^6)$ ,  $OC(R^6)_2$ ,  $SC(R^6)_2$  and  $N(R^6)C(R^6)_2$  wherein each  $R^6$  is, independently, hydrogen or methyl, and  $Q^3$  is a phenyl group which is optionally substituted with 1 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, bromo,  
30 trifluoromethyl, nitro, methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, vinyl, ethynyl and cyano;

(p)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^6$  and  $G^7$  are both hydrogen,



36  
37  
38

$G^1$  and  $G^2$  are each, independently, selected from hydrogen, halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl and (2-8C)alkynyl,

$X^2$  is a direct bond or is selected from O, S,  $N(R^6)$ ,  $OC(R^6)_2$ ,  $SC(R^6)_2$  and  $N(R^6)C(R^6)_2$  wherein each  $R^6$  is, independently, hydrogen or methyl, and  $Q^3$  is selected from a furyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, 1,3-benzodioxolyl, quinolinyl, isoquinolinyl and quinazolinyl group which is optionally substituted with one or two substituents selected from fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, nitro, methyl, ethyl, isopropyl, vinyl, ethynyl, methoxy and cyano;

(g)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^6$  and  $G^7$  are both hydrogen,

$G^1$  and  $G^2$  are each, independently, selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, methyl, ethyl, vinyl, allyl, ethynyl and cyano,

$X^2$  is a direct bond or is selected from O, S,  $N(R^6)$ ,  $OC(R^6)_2$ ,  $SC(R^6)_2$ , CO and  $N(R^6)C(R^6)_2$  wherein each  $R^6$  is, independently, hydrogen or methyl, and  $Q^3$  is selected from a 2-furyl, 2- or 3-thienyl, 2-,4- or 5-oxazolyl, 3-,4- or 5-isoxazolyl, 2-,4-or 5-1H-imidazolyl, 2-,4-or 5-thiazolyl, 3- (1H-1,2,4-triazolyl), 3- (1,2,5-thiadiazolyl), 2- 3- or 4-pyridyl, 2-, 4- or 5-pyrimidinyl, 1,3-benzodioxol-4-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-isoquinolinyl and 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinazolinyl group, which is optionally substituted with one or two substituents selected from nitro, fluoro, chloro, bromo, methyl, ethyl, methoxy, trifluoromethyl, ethynyl, and cyano;

(x)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^6$  and  $G^7$  are both hydrogen,

$G^1$  is hydrogen and  $G^2$  is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, methyl, and ethynyl,

25  $X^2$  is a direct bond or is selected from O, S, NH,  $N(CH_3)$ ,  $OCH_2$ , CO and  $NHCH_2$ , and  $Q^3$  is phenyl optionally substituted with 1 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, bromo, nitro, methyl, methoxy, ethyl, ethynyl, cyano and nitro, or  $Q^3$  is a heteroaryl moiety selected from 2-1H-imidazolyl, 4-(1,3-thiazolyl), 2-thienyl, 3-(1,2,5-thiadiazolyl), 3-isoxazolyl 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 1,3-benzodioxol-5-yl and 8-quinolinyl, which moiety is optionally substituted with one or two substituents selected from fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, methyl, methoxy, ethynyl and cyano;

(s)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^6$  and  $G^7$  are both hydrogen,

37  
X  
G<sup>1</sup> and G<sup>2</sup> are each, independently, selected from hydrogen, 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)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,

5 X<sup>2</sup> is CO and Q<sup>3</sup> is a nitrogen containing heterocyclyl group linked to X<sup>2</sup> by a nitrogen atom,

and the nitrogen containing heterocyclyl group in the group X<sup>2</sup>-Q<sup>3</sup> 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, 10 (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino;

(t) Q<sup>2</sup> is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein G<sup>6</sup> and G<sup>7</sup> are both hydrogen,

G<sup>1</sup> and G<sup>2</sup> each, independently, is selected from hydrogen, halogeno, trifluoromethyl, 15 cyano, hydroxy, amino, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,

X<sup>2</sup> is CO and Q<sup>3</sup> is a nitrogen containing heterocyclyl group linked to X<sup>2</sup> by a nitrogen atom,

and the nitrogen containing heterocyclyl group in the group X<sup>2</sup>-Q<sup>3</sup> optionally bears 1 20 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, cyano, hydroxy, amino, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,

and Q<sup>3</sup> optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(u) Q<sup>2</sup> is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein G<sup>6</sup> and G<sup>7</sup> are both hydrogen,

25 G<sup>1</sup> and G<sup>2</sup> each, independently, is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, cyano, hydroxy, methyl, ethyl and ethynyl,

X<sup>2</sup> is CO and Q<sup>3</sup> is selected from pyrrolidin-1-yl, piperidino, homopiperidino, morpholino, piperazin-1-yl, homopiperazin-1-yl, decahydroquinolin-1-yl, and decahydroisoquinolin-2-yl,

30 and wherein Q<sup>3</sup> optionally bears 1 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, bromo, cyano, hydroxy, methyl and ethyl,

and wherein Q<sup>3</sup> optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(v)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^6$  and  $G^7$  are both hydrogen,

$G^1$  is selected from fluoro, chloro, bromo and ethynyl and  $G^2$  is hydrogen,

$X^2$  is CO and  $Q^3$  is selected from piperidino, homopiperidino,

5 decahydroquinolin-1-yl, and decahydroisoquinolin-2-yl,

and wherein  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, bromo, cyano, hydroxy, methyl and ethyl,

and wherein  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(w)  $Q^2$  is a group of the formula Ib or Ic as hereinbefore defined wherein  $G^6$  and  $G^7$  are  
10 both hydrogen,

$G^1$ ,  $G^3$ ,  $G^4$  and  $G^5$  each, independently, is selected from hydrogen, 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)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,

15  $X^3$  is a direct bond or is selected from  $SO_2$ , CO and  $C(R^7)_2$ , wherein each  $R^7$  is, independently, hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $Q^4$  is aryl or heteroaryl,

and  $Q^4$  optionally bears 1 or 2 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,

20 (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino

(x)  $Q^2$  is a group of the formula Ib or Ic as hereinbefore defined wherein  $G^6$  and  $G^7$  are both hydrogen,

$G^3$  is hydrogen,

25  $G^1$  is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, methyl, ethyl, vinyl, ethynyl, methylamino and di-methylamino,

$G^4$  and  $G^5$  each, independently, is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, cyano, hydroxy, amino, methyl, ethyl, vinyl, ethynyl, methylamino and di-methylamino,

$X^3$  is a direct bond or is selected from  $SO_2$ , CO and  $C(R^7)_2$ , wherein each  $R^7$  is,  
30 independently, hydrogen or methyl, and  $Q^4$  is selected from a phenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-(1,3-oxazolyl), 4-(1,3-oxazolyl), 3-, 4- or 5-isoxazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 4- or 5-pyrimidinyl, 1,2,4-triazol-3-yl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-(1,3-thiazolyl), 4-(1,3-thiazolyl), 3-, 4- or 5-isothiazolyl and 1,2,5-thiadiazol-3-yl group which group

39  

optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, bromo, nitro, cyano, methyl, ethyl, methoxy, vinyl, ethynyl and trifluoromethyl;

(y)  $Q^2$  is a group of the formula Ib as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^3$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

5  $G^4$  is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, cyano, methyl and ethynyl,

$X^3$  is selected from  $SO_2$  and  $CH_2$ , and  $Q^4$  is selected from phenyl and 2-, 3- or 4-pyridyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, bromo, nitro, cyano and methyl;

(z)  $Q^2$  is a group of the formula Id or Ie as hereinbefore defined wherein  $G^6$  and  $G^7$  are  
10 both hydrogen,

$G^1$ ,  $G^4$  and  $G^5$  each, independently, is selected from hydrogen, 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)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,

15  $X^3$  is a direct bond or is selected from  $SO_2$ , CO and  $C(R^7)_2$ , wherein each  $R^7$  is, independently, hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $Q^4$  is aryl or heteroaryl,

and  $Q^4$  optionally bears 1 or 2 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,

20 (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino;

(aa)  $Q^2$  is a group of the formula Id or Ie as hereinbefore defined wherein  $G^6$  and  $G^7$  are both hydrogen,

$G^1$  is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, hydroxy,  
25 amino, methyl, ethyl, vinyl, ethynyl, methylamino and di-methylamino,

$G^4$  and  $G^5$  each, independently, is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, cyano, hydroxy, amino, methyl, ethyl, vinyl, ethynyl, methylamino and di-methylamino,

$X^3$  is a direct bond or is selected from  $SO_2$ , CO and  $C(R^7)_2$ , wherein each  $R^7$  is, independently hydrogen or methyl, and  $Q^4$  is selected from a phenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-(1,3-oxazolyl), 4-(1,3-oxazolyl), 3-, 4- or 5-isoxazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 4- or 5-pyrimidinyl, 1,2,4-triazol-3-yl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-(1,3-thiazolyl), 4-(1,3-thiazolyl), 3-, 4- or 5-isothiazolyl and 1,2,5-thiadiazol-3-yl group which group

optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected fluoro, chloro, bromo, nitro, cyano, methyl, ethyl, methoxy, vinyl, ethynyl and trifluoromethyl;

(bb)  $Q^2$  is a group of the formula Id as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

5  $G^4$  is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, cyano, methyl and ethynyl,

$X^3$  is selected from  $SO_2$  and  $CH_2$ , and  $Q^4$  is selected from phenyl and 2-, 3- or 4-pyridyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, bromo, nitro, cyano and methyl;

(cc)  $Q^1$  is selected from (3-7C)cycloalkyl and a 4, 5, 6 or 7 membered heterocyclyl ring  
10 linked to Z by a carbon atom,  
and wherein any NH group within a heterocyclyl group in  $Q^1$  optionally bears a substituent selected from formyl, cyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (2-4C)alkanoyl, aminoalkanoyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, carbamoyl, sulphamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-(1-4C)alkylcarbamoyl, N-(1-4C)alkylsulphamoyl, N,N-di-(1-4C)alkylsulphamoyl and  
15 (1-4C)alkylsulphonyl, or from a group of the formula :



wherein  $X^1$  is a direct bond, and  $R^4$  is halogeno-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carboxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl, di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl,  
20 N-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxycarbonyl-(1-4C)alkyl,

and wherein any CH or  $CH_2$  group within a (3-7C)cycloalkyl or heterocyclyl group within  $Q^1$  group optionally bears 1 substituent on each said CH group or 1 or 2 substituents on each said  $CH_2$  group, which may be the same or different, selected from halogeno and  
25 (1-6C)alkyl, 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,  
30 N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino,

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

(dd) Z is O and Q<sup>1</sup> is selected from a 4, 5 or 6 membered heterocyclyl ring containing at least 1 nitrogen atom, said ring being linked to Z by a carbon atom, and wherein any NH group within a heterocyclyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears a substituent selected from formyl, cyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (2-4C)alkanoyl, carbamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl and N,N-di-(1-4C)alkylcarbamoyl, or from a group of the formula:



wherein X<sup>1</sup> is a direct bond, and R<sup>4</sup> is halogeno-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carboxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl, di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl or (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(ee) Z is O and Q<sup>1</sup> is selected from azetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, morpholin-3-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl and tetrahydro-4H-1,4-thiazin-3-yl (preferably pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl or piperidin-4-yl), and wherein any NH group within a heterocyclyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears a substituent selected from formyl, cyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, carbamoyl, sulphamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-(1-4C)alkylcarbamoyl, N-(1-4C)alkylsulphamoyl, N,N-di-(1-4C)alkylsulphamoyl, (1-4C)alkylsulphonyl and from a group of the formula:



wherein X<sup>1</sup> is a direct bond, and R<sup>4</sup> is halogeno-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carboxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl, di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxycarbonyl-(1-4C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(ff) Z is O and Q<sup>1</sup> is selected from pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl, and wherein any NH group within a pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears a substituent selected from methyl, allyl, acetyl, carbamoyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl,

42  


carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl, N,N-di-methylcarbamoylmethyl, 2-carbamoylethyl, 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, 2-(N,N-di-methylcarbamoyl)ethyl, acetylmethyl, 2-acetylethyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, fluoromethyl, chloromethyl, 2-fluoroethyl and 2-chloroethyl,

- 5 and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears 1 oxo substituent;

(gg) Z is O and Q<sup>1</sup> is selected from a 5 or 6 membered heterocyclyl ring containing at least 1 heteroatom selected from O and S and no nitrogen heteroatoms, and wherein said heterocyclyl ring is linked to Z by a carbon atom,

- 10 and wherein said 5 or 6 membered heterocyclyl ring optionally bears 1, 2 or 3 substituents selected from halogeno, (1-6C)alkyl, hydroxy, amino, carboxy, (1-6C)alkoxy and (1-6C)alkylthio

and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

- 15 (hh) Z is O and Q<sup>1</sup> is selected from tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-3-yl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyran-3-yl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyran-4-yl, 1-oxotetrahydrothiopyran-3-yl, 1-oxotetrahydrothiopyran-4-yl, tetrahydrothien-3-yl, 1,1-dioxodotetrahydrothien-3-yl, 1-oxotetrahydrothien-3-yl,

- 20 and wherein any 5 or 6 membered heterocyclyl ring within Q<sup>1</sup> optionally bears 1 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, bromo, (1-4C)alkyl, hydroxy, amino, carboxy, (1-4C)alkoxy and (1-4C)alkylthio, and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

- (ii) Z is O and Q<sup>1</sup> is selected from tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl and 25 tetrahydropyran-4-yl,

and wherein Q<sup>1</sup> optionally bears an oxo substituent;

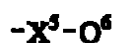
- (jj) Q<sup>1</sup> is selected from (3-7C)cycloalkyl and (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, which optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, formyl, 30 (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (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,

43  
X

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, from a group of the formula :



- 5 wherein  $X^1$  is a direct bond or is selected from O and N( $R^5$ ), wherein  $R^5$  is hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $R^4$  is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, carboxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl,  
N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl,  
 10 (2-6C)alkanoyl-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl,  
 and from a group of the formula:

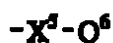


wherein  $X^5$  is a direct bond or is selected from O, CO and N( $R^{10}$ ), wherein  $R^{10}$  is hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $Q^6$  is a nitrogen containing heterocyclyl or nitrogen containing

- 15 heterocyclyl-(1-6C)alkyl, and wherein any heterocyclyl group in  $Q^6$  optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, cyano, formyl, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylsulphonyl carbamoyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, halogeno-(1-6C)alkyl,  
 20 hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, carboxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl,  
N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl and N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group in  $Q^1$  optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

- 25 (kk)  $Q^1$  is selected from (3-7C)cycloalkyl and (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, which is substituted by 1 substituent selected from, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl,  
 and from a group of the formula:



- 30 wherein  $X^5$  is a direct bond or is selected from O, CO and N( $R^{10}$ ), wherein  $R^{10}$  is hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $Q^6$  is nitrogen containing heterocyclyl or nitrogen containing heterocyclyl-(1-6C)alkyl, and wherein ant heterocyclyl group in  $Q^6$  optionally bears 1 or 2



44  
D

substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, cyano, formyl, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, amino, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, (2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (1-4C)alkylsulphonyl carbamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, halogeno-(1-4C)alkyl, 5 hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carboxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl, di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl and N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl, and wherein the (3-7C)cycloalkyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears 1 or 2 further substituents, 10 which may be the same or different, selected from halogeno, cyano, hydroxy, carbamoyl, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl and (1-4C)alkoxy

and wherein any heterocyclyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(II) Z is O and Q<sup>1</sup> is (3-7C)cycloalkyl substituted by 1 substituent selected from, amino, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl, 15 di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, and from a group of the formula:



wherein X<sup>5</sup> is a direct bond, and Q<sup>6</sup> is a 5, 6 or 7 membered nitrogen containing heterocyclyl or a 5, 6, or 7 membered nitrogen containing heterocyclyl-(1-6C)alkyl, and wherein Q<sup>6</sup> optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from 20 halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, amino, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, (2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (1-4C)alkylsulphonyl carbamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl and N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, and wherein the (3-7C)cycloalkyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears 1 or 2 further substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, cyano, hydroxy and 25 (1-4C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(mm) Z is O and Q<sup>1</sup> is selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cycloheptylmethyl, 2-cyclopropylethyl, 2-cyclobutylethyl, 2-cyclopentylethyl, 2-cyclohexylethyl, 2-cycloheptylethyl, 3-cyclopentylpropyl, 3-cyclohexylpropyl and 2-cyclohexylpropyl, which is substituted by a substituent selected from amino, methylamino, ethylamino, propylamino, di-methylamino, di-ethylamino, aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 2-aminopropyl, methylaminomethyl, ethylaminomethyl 2-methylaminoethyl, 2-

45  
~~45~~

- ethylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, 2-dimethylaminopropyl, diethylaminomethyl, 2-diethylaminoethyl, 3-diethylaminopropyl, ethylmethylaminomethyl, 2-ethylmethylaminoethyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, 2-pyrrolin-1-yl, 2-pyrrolin-2-yl, 2-pyrrolin-3-yl, 2-pyrrolin-4-yl, 2-pyrrolin-5-yl, 3-pyrrolin-1-yl, 3-pyrrolin-2-yl, 3-pyrrolin-3-yl, 3-pyrrolin-4-yl, 3-pyrrolin-5-yl, morpholino, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, piperidino, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, tetrahydro-4H-1,4-thiazin-2-yl, tetrahydro-4H-1,4-thiazin-3-yl, tetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl, homopiperidin-1-yl and homopiperazin-1-yl,
- 10 and where any heterocyclyl ring in Q<sup>1</sup> optionally bears 1 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, hydroxy, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, amino, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, (2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (1-4C)alkylsulphonyl, carbamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl and N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, and wherein the (3-7C)cycloalkyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears 1 or 2 further substituents,
- 15 which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, methyl and ethyl, and wherein any heterocyclyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears 1 or 2 oxo substituents;
- (nn) Z is O and Q<sup>1</sup> is selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl, which is substituted by a substituent selected from amino, methylamino, ethylamino, propylamino, di-methylamino di-ethylamino, aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 2-aminopropyl, methylaminomethyl, ethylaminomethyl, 2-methylaminoethyl, 2-ethylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, 2-dimethylaminopropyl, diethylaminomethyl, 2-diethylaminoethyl, 3-diethylaminopropyl, ethylmethylaminomethyl and 2-ethylmethylaminoethyl,
- 20 (oo) Z is O and Q<sup>1</sup> is selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl, which is substituted by a substituent selected from pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, morpholino, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, piperidino, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, tetrahydro-4H-1,4-thiazin-2-yl, tetrahydro-4H-1,4-thiazin-3-yl, tetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl, homopiperidin-1-yl and homopiperazin-1-yl, and wherein any heterocyclyl ring in Q<sup>1</sup>
- 25 optionally bears 1 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, hydroxy, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy, amino, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, acetyl, propionyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, carbamoyl,
- 30

N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N,N-di-(methyl)carbamoyl and N,N-di-(ethyl)carbamoyl,

and wherein any cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl group in Q<sup>1</sup> is optionally further substituted by 1 or 2 substituents, which may be the same or different,

5 selected from fluoro, chloro and methyl,

and wherein any heterocyclyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears an oxo substituent;

(pp) Z is O and Q<sup>1</sup> is selected from cyclopentyl and cyclohexyl, which is substituted by a substituent selected from pyrrolidin-1-yl, morpholino, piperidino and piperazin-1-yl, and

wherein any pyrrolidinyl, morpholino, piperidino or piperazinyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears 1

10 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, hydroxy, methyl, methoxy, amino,

methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, acetyl, methoxycarbonyl,

methylsulphonyl, ethylsulphonyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl and

N,N-di-(methyl)carbamoyl,

and wherein any cyclopentyl or cyclohexyl group in Q<sup>1</sup> is optionally further substituted by 1 or

15 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro and methyl,

and wherein any heterocyclyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears an oxo substituent;

(qq) Z is O and Q<sup>1</sup> is cyclohexyl, which is substituted (conveniently at the 4-position) by a substituent selected from pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidino,

piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl and piperazin-3-yl

20 and wherein any pyrrolidinyl, piperidino or piperazinyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears 1 or 2

substituents selected from fluoro, chloro, hydroxy, methyl, methoxy, amino, methylamino,

ethylamino, dimethylamino, diethylamino, acetyl, methoxycarbonyl, methylsulphonyl,

ethylsulphonyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl and N,N-di-(methyl)carbamoyl,

and wherein any heterocyclyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears an oxo substituent;

25 (rr) Z is O and Q<sup>1</sup> is cyclohexyl, which is substituted (conveniently at the 4-position) by a

substituent selected from amino, methylamino, ethylamino, di-methylamino di-ethylamino,

aminomethyl, 2-aminoethyl, methylaminomethyl, ethylaminomethyl 2-methylaminoethyl,

dimethylaminomethyl and 2-dimethylaminoethyl;

(ss) Z is O and Q<sup>1</sup> is 4-(piperazin-1-yl)cyclohexyl, wherein the piperazin-1-yl group is

30 optionally substituted at the 4-position by a substituent selected from (1-3C)alkyl,

(2-4C)alkanoyl, (1-3C)alkoxycarbonyl, (1-3C)alkylsulphonyl, carbamoyl,

N-(1-3C)alkylcarbamoyl and N,N-di-[(1-3C)alkyl]carbamoyl,

and wherein the piperazin-1-yl group in Q<sup>1</sup> optionally bears an oxo substituent;

47

- (tt) Z is O and Q<sup>1</sup> is 4-(piperazin-1-yl)cyclohexyl, wherein the piperazin-1-yl group is optionally substituted at the 4-position by (1-3C)alkyl, for example methyl;
- (uu) Z is O and Q<sup>1</sup> is piperidin-4-yl optionally substituted at the 1 position by a substituent selected from methyl, allyl, 2-methoxyethyl and carbamoylmethyl,
- 5 and wherein the piperidin-4-yl group optionally bears an oxo substituent;
- (vv) Q<sup>1</sup>Z is 1-methylpiperidin-4-yloxy;
- (ww) Q<sup>1</sup>Z is selected from pyrrolidin-1-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-1-yloxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-yloxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, piperidinomethoxy, 2-piperidinoethoxy,
- 10 3-piperidinopropoxy, piperidin-2-ylmethoxy, 2-piperidin-2-yloxy, 3-piperidin-2-ylpropoxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-piperidin-3-yloxy, 3-piperidin-3-yl propoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 2-piperidin-4-yloxy, 3-piperidin-4-ylpropoxy, homopiperidin-1-ylmethoxy, 2-homopiperidin-1-yloxy, 3-homopiperidin-1-ylpropoxy, homopiperidin-2-ylmethoxy,
- 15 2-homopiperidin-2-yloxy, 3-homopiperidin-2-ylpropoxy, homopiperidin-3-ylmethoxy, 2-homopiperidin-3-yloxy, 3-homopiperidin-3-ylpropoxy, piperazin-1-ylmethoxy, 2-piperazin-1-yloxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, piperazin-2-ylmethoxy, 2-piperazin-2-yloxy, 3-piperazin-2-ylpropoxy, homopiperazin-1-ylmethoxy, 2-homopiperazin-1-yloxy, 3-homopiperazin-1-ylpropoxy, homopiperazin-2-ylmethoxy,
- 20 2-homopiperazin-2-yloxy, 3-homopiperazin-2-ylpropoxy, homopiperazin-3-ylmethoxy, 2-homopiperazin-3-yloxy, 3-homopiperazin-3-ylpropoxy,
- and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, cyano, formyl, trifluoromethyl, hydroxy, amino, methyl, ethyl, methoxy, allyl, ethynyl, 2-propynyl,
- 25 acetyl, acetylmethyl, fluoromethyl, 2-fluoroethyl, chloromethyl, 2-chloroethyl, methoxycarbonyl, methoxycarbonylmethyl, methylsulphonyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl and N,N-di-methylcarbamoylmethyl,
- and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z group optionally bears 1 or 2 oxo
- 30 substituents;
- (xx) Q<sup>1</sup>Z is selected from pyrrolidin-1-ylmethoxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, piperidinomethoxy, piperidin-2-ylmethoxy, piperidin-3-ylmethoxy, piperidin-4-ylmethoxy and piperazin-1-ylmethoxy, and wherein any heterocyclyl group

48  
X

- within the  $Q^1$ -Z group optionally bears on an NH a substituent selected from methyl, ethyl, formyl, ethynyl, 2-propynyl, acetyl, acetylmethyl, fluoromethyl, 2-fluoroethyl, chloromethyl, 2-chloroethyl, cyanomethyl, methoxycarbonyl, methoxycarbonylmethyl, methylsulphonyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl and N,N-di-methylcarbamoylmethyl,
- and wherein any heterocyclyl group within the  $Q^1$ -Z group optionally bears an oxo substituent;
- (yy)  $Q^1$ Z is selected from pyrrolidin-1-ylmethoxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, piperidinomethoxy, piperidin-2-ylmethoxy, piperidin-3-ylmethoxy, piperidin-4-ylmethoxy and piperazin-1-ylmethoxy, and wherein any NH group within a
- heterocyclyl group on  $Q^1$ -Z is substituted by a substituent selected from methyl and ethyl,
- (zz)  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen;
- (aaa)  $G^6$  is hydrogen and  $G^7$  is fluorine, or  $G^7$  is hydrogen and  $G^6$  is fluorine;
- (bbb)  $X^3$  is selected from S,  $N(R^6)C(R^6)_2$  and  $OC(R^6)_2$ , wherein each  $R^6$  is, independently, hydrogen or (1-3C)alkyl;
- (ccc)  $X^2$  is selected from S and  $OC(R^6)_2$ , wherein each  $R^6$  is, independently, hydrogen or methyl;
- (ddd)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,
- $G^2$  is selected from hydrogen, halogeno, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (2-8C)alkenyl and (2-8C)alkynyl,
- $X^2$  is selected from S and  $OC(R^6)_2$ , wherein  $R^6$  is, independently, hydrogen or methyl, and  $Q^3$  is selected from phenyl, 2- or 3-furyl, 2- or 3-thienyl, 2-, 4- or 5-(1,3-oxazolyl), 3-, 4- or 5-isoxazolyl, 2-, 4- or 5-1H-imidazolyl, 2-, 4- or 5-thiazolyl, 1H-1,2,4-triazol-3-yl, 1H-1,2,4-triazol-5-yl, 1H-1,3,4-triazol-2-yl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,3,4-oxadiazol-5-yl, 3-, 4- or 5-1H-pyrazolyl, 2- 3- or 4-pyridyl, 2-, 4- or 5-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl, 1,2-benzisoxazol-3-yl, 1,3-benzodioxol-4-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, 2-imidazo[1,2-a]pyridyl, 3-benzo[d]isoxazolyl and 8-quinoliny,
- and wherein  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different,
- selected from halogeno, trifluoromethyl, difluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, formyl, carbamoyl, sulphamoyl, mercapto, (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,

49  
H

(1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbonyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbonyl,  
 (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  
 5 N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



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, carboxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl,  
 10 di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl,  
N-(1-6C)alkylcarbonyl-(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbonyl-(1-6C)alkyl,  
 (2-6C)alkanoyl-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl;  
 (ccc)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are  
 hydrogen,

15  $G^2$  is selected from hydrogen, fluoro, chloro, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and  
 (2-4C)alkynyl,

$X^2$  is  $OC(R^6)_2$ ,  $R^6$  is, independently, hydrogen or methyl, and  $Q^3$  is phenyl, and  
 wherein  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected  
 from fluoro, chloro, trifluoromethyl, difluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy,  
 20 formyl, carbamoyl, mercapto, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy,  
 (2-4C)alkenyloxy, (2-4C)alkynyloxy, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulphinyl,  
 (1-4C)alkylsulphonyl, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, (1-4C)alkoxycarbonyl,  
N-(1-4C)alkylcarbonyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbonyl, (2-4C)alkanoyl,  
 (2-4C)alkanoyloxy, (2-4C)alkanoylamino, N-(1-4C)alkyl-(2-4C)alkanoylamino,  
 25 N-(1-4C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulphamoyl, (1-4C)alkanesulphonylamino and  
N-(1-4C)alkyl-(1-4C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



wherein  $X^4$  is a direct bond or is selected from O and N( $R^9$ ), wherein  $R^9$  is hydrogen or  
 methyl, and  $R^8$  is fluoro-(1-4C)alkyl, chloro-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl,  
 30 (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carboxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl,  
 (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl, di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl,  
N-(1-4C)alkylcarbonyl-(1-4C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbonyl-(1-4C)alkyl,  
 (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxycarbonyl-(1-4C)alkyl;

50  
 27

(ff)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$G^2$  is selected from hydrogen, fluoro, chloro, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (2-4C)alkynyl,

5  $X^2$  is S, and  $Q^3$  is phenyl, and

wherein  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, difluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, formyl, carbamoyl, mercapto, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (2-4C)alkenyloxy, (2-4C)alkynyloxy, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulphinyl,

10 (1-4C)alkylsulphonyl, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, (1-4C)alkoxycarbonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy, (2-4C)alkanoylamino, N-(1-4C)alkyl-(2-4C)alkanoylamino, N-(1-4C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulphamoyl, (1-4C)alkanesulphonylamino and N-(1-4C)alkyl-(1-4C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :

15  $-X^4-R^8$

wherein  $X^4$  is a direct bond or is selected from O and N( $R^9$ ), wherein  $R^9$  is hydrogen or methyl, and  $R^8$  is fluoro-(1-4C)alkyl, chloro-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carboxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl, di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl,

20 N-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxycarbonyl-(1-4C)alkyl;

(ggg)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$G^2$  is selected from fluoro, chloro, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (2-4C)alkynyl,

25  $X^2$  is OC( $R^6$ )<sub>2</sub>,  $R^6$  is hydrogen, and  $Q^3$  is phenyl, and wherein  $Q^3$  is optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from fluoro and cyano (for example  $Q^3$  is selected from 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, 2,5-difluorophenyl and 2,6-difluorophenyl);

(hhh)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are  
 30 hydrogen,

$G^2$  is selected from hydrogen, halogeno, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (2-4C)alkynyl,

$X^2$  is S, and

$Q^3$  is selected from 2-thienyl, 3-thienyl, 1,3-oxazol-4-yl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 2-1H-imidazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 1H-1,3,4-triazol-2-yl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 3-1H-pyrazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 2-pyrazine and 8-quinolinyl,

- 5 wherein  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, difluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, formyl, carbamoyl, mercapto, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (2-4C)alkenyloxy, (2-4C)alkynyloxy, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulphinyl, (1-4C)alkylsulphonyl, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, (1-4C)alkoxycarbonyl, 10 N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy, (2-4C)alkanoylamino, N-(1-4C)alkyl-(2-4C)alkanoylamino, N-(1-4C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulphamoyl, (1-4C)alkanesulphonylamino and N-(1-4C)alkyl-(1-4C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



- 15 wherein  $X^4$  is a direct bond or is selected from O and N( $R^5$ ), wherein  $R^5$  is hydrogen or methyl, and  $R^5$  is fluoro-(1-4C)alkyl, chloro-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carboxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl, di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl, 20 (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxycarbonyl-(1-4C)alkyl;

(iii)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^5$  and  $G^7$  are hydrogen,

$G^2$  is selected from hydrogen, halogeno, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (2-4C)alkynyl,

$X^2$  is  $OC(R^6)_2$ ,  $R^6$  is, independently, hydrogen or methyl, and

- 25  $Q^3$  is selected from 2-thienyl, 3-thienyl, 1,3-oxazol-4-yl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 2-1H-imidazolyl, 5-1H-imidazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 3-1H-pyrazolyl, 1H-1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 2-pyrazine and 1H-1,3,4-triazolyl-2-yl, and wherein  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, 30 selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, difluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, formyl, carbamoyl, mercapto, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (2-4C)alkenyloxy, (2-4C)alkynyloxy, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulphinyl, (1-4C)alkylsulphonyl, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, (1-4C)alkoxycarbonyl,



5  
20

N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy, (2-4C)alkanoylamino, N-(1-4C)alkyl-(2-4C)alkanoylamino, N-(1-4C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulphamoyl, (1-4C)alkanesulphonylamino and N-(1-4C)alkyl-(1-4C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



wherein  $X^4$  is a direct bond or is selected from O and N( $R^5$ ), wherein  $R^5$  is hydrogen or methyl, and  $R^5$  is fluoro-(1-4C)alkyl, chloro-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carboxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl, di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl,

10 N-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxycarbonyl-(1-4C)alkyl;

(iii)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$G^2$  is selected from hydrogen, fluoro, chloro, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and

15 (2-4C)alkynyl,

$X^2$  is selected from S and OC( $R^6$ )<sub>2</sub>,  $R^6$  is hydrogen,

$Q^3$  is selected from 2-thienyl, 3-thienyl, 1,3-oxazol-4-yl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 2-1H-imidazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 3-, 4- or 5-1H-pyrazolyl, 1H-1,3,4-triazol-2-yl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 2-

20 pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl and 2-pyrazine, and

wherein any NH group within  $Q^3$  is substituted by a substituent selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, formyl, carbamoyl, sulphamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-(1-4C)alkylcarbamoyl, (1-4C)alkylsulphonyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carboxy-(1-4C)alkyl

25 amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl, di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl,

N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl and

(1-4C)alkoxycarbonyl-(1-4C)alkyl, and wherein  $Q^3$  optionally bears 1 substituent on a ring carbon atom selected from (1-4C)alkyl, amino, (1-4C)alkylamino and di-(1-4C)alkylamino;

30 (kkk)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$G^2$  is selected from hydrogen, fluoro, chloro, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and

(2-4C)alkynyl,

$X^2$  is selected from S and  $OC(R^6)_2$ ,  $R^6$  is, independently, hydrogen or methyl, and

$Q^3$  is selected from 1,2-benzisoxazol-3-yl, 1,3-benzodioxol-4-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, 2-imidazo[1,2-a]pyridyl, 3-benzo[d]isoxazolyl and 8-quinoliny, and wherein  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, difluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, formyl, carbamoyl, sulphamoyl, mercapto, (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 :



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, carbamoyl-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl;

(III)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$G^2$  is selected from fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy and ethynyl,

$X^2$  is S,

$Q^3$  is selected from 2-1H-imidazolyl, 2-thiazolyl and 2-pyridyl;

and  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, cyano, amino, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, ethynyl, acetyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, formyl, carbamoyl, mercapto, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N,N-di-methylcarbamoyl, N,N-di-ethylcarbamoyl, methylsulphonyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, carboxymethyl, 2-carboxyethyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, methylaminomethyl, 2-(methylamino)ethyl, di-methylaminomethyl, 2-(dimethylamino)ethyl, 2-(diethylamino)ethyl, carbamoylmethyl, 2-carbamoylethyl, N-methylcarbamoylmethyl, N-ethylcarbamoylmethyl 2-

54  
R

(N-methylcarbamoyl)ethyl, N,N-di-methylcarbamoylmethyl, N,N-diethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, acetylmethyl, methoxycarbonylmethyl and 2-methoxycarbonylethyl;

(mmm)Q<sup>2</sup> is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> and G<sup>7</sup> are  
5 hydrogen,

G<sup>2</sup> is selected from fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy and ethynyl,

X<sup>2</sup> is OCH<sub>2</sub>,

Q<sup>3</sup> is selected from 3-isoxazolyl, 1,3-oxazol-4-yl, 4-thiazolyl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 2-pyridyl, 3-pyridyl and 2-pyrazinyl,

10 and Q<sup>3</sup> optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, bromo, cyano, carboxy, amino, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, ethynyl, acetyl, formyl, mercapto, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, methylsulphonyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl,  
15 cyanomethyl, 2-cyanoethyl, carboxymethyl, 2-carboxyethyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, methylaminomethyl, 2-(methylamino)ethyl, di-methylaminomethyl, 2-(di-methylamino)ethyl, 2-(di-ethylamino)ethyl, carbamoylmethyl, 2-carbamoylethyl, N-(methyl)carbamoylmethyl, N-(ethyl)carbamoylmethyl 2-(N-(methyl)carbamoyl)ethyl, N,N-di-methylcarbamoylmethyl, N,N-diethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, acetylmethyl,  
20 methoxycarbonylmethyl and 2-methoxycarbonylethyl;

(nnn) Q<sup>2</sup> is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> and G<sup>7</sup> are hydrogen,

G<sup>2</sup> is chloro,

X<sup>2</sup> is OCH<sub>2</sub>,

25 Q<sup>3</sup> is selected from a 5 or 6-membered heteroaryl group containing at least 1 sp<sup>2</sup> hybridized nitrogen atom in the ortho position relative to X<sup>2</sup>, for example isoxazolyl, 1,3-oxazol-4-yl, 4-thiazolyl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 2-pyridyl and 2-pyrazinyl, and Q<sup>3</sup> optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, bromo, cyano, hydroxy, carboxy, amino, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy,  
30 ethynyl, acetyl, formyl, mercapto, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N,N-di-methylcarbamoyl, N,N-di-ethylcarbamoyl, methylsulphonyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, carboxymethyl, 2-carboxyethyl, aminomethyl, 2-aminoethyl,

methylaminomethyl, 2-(methylamino)ethyl, di-methylaminomethyl, 2-(di-methylamino)ethyl, 2-(di-ethylamino)ethyl, carbamoylmethyl, 2-carbamoylethyl, N-(methyl)carbamoylmethyl, N-(ethyl)carbamoylmethyl 2- (N-methyl)carbamoyl)ethyl, N,N-di-methylcarbamoylmethyl, N,N-di-ethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-di-methylcarbamoyl)ethyl, acetylmethyl,

5 methoxycarbonylmethyl and 2-methoxycarbonylethyl;

(ooo)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$G^2$  is chloro,

$X^2$  is  $OCH_2$ ,

10  $Q^3$  is selected from 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrazinyl, 4-thiazolyl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 5-methylisoxazol-3-yl, 1-methyl-1H-imidazol-5-yl and 1,3-oxazol-4-yl;

(ppp)  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$G^2$  is chloro,

15  $X^2$  is  $OCH_2$ .

$Q^3$  is phenyl optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from fluoro and cyano (for example  $Q^3$  is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, 2,5-difluorophenyl and 2,6-difluorophenyl);

(qqq)  $Q^2$  is a group of the formula Ib as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^3$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$G^4$  is selected from hydrogen, halogeno, cyano, hydroxy, amino, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]amino,

$X^3$  is selected from  $SO_2$ , CO and  $C(R^7)_2$ , wherein each  $R^7$  is, independently, hydrogen or (1-4C)alkyl, and  $Q^4$  is selected from phenyl, 1,3-oxazol-2-yl, 1,3-oxazol-4-yl, 3-, 4- or 5-

25 isoxazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 4- or 5-pyrimidinyl,

1,2,4-triazol-3-yl, 2-thienyl, 3-thienyl, 1,3-thiazol-2-yl, 1,3-thiazol-4-yl, 3-, 4- or 5-

isothiazolyl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl and 1,2,5-thiadiazol-3-yl, and wherein  $Q^4$  optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno,

trifluoromethyl, difluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, formyl, carbamoyl,

30 mercapto, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (2-4C)alkenyloxy,

(2-4C)alkynyloxy, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulphinyl, (1-4C)alkylsulphonyl,

(1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, (1-4C)alkoxycarbonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl,

N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy, (2-4C)alkanoylamino,

N-(1-4C)alkyl-(2-4C)alkanoylamino, N-(1-4C)alkylsulphamoyl,

N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulphamoyl, (1-4C)alkanesulphonylamino and

N-(1-4C)alkyl-(1-4C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



- 5 wherein  $X^4$  is a direct bond or is selected from O and  $N(R^5)$ , wherein  $R^5$  is hydrogen or methyl, and  $R^5$  is fluoro-(1-4C)alkyl, chloro-(1-4C)alkyl hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carboxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl, di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl, 10 (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxycarbonyl-(1-4C)alkyl;
- (m)  $Q^2$  is a group of the formula Ib as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^3$ ,  $G^4$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

- $X^3$  is  $C(R^7)_2$ , wherein each  $R^7$  is, independently, hydrogen or methyl, and  $Q^4$  is selected from phenyl, 1,3-oxazol-2-yl, 1,3-oxazol-4-yl, 3-isoxazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl and 15 4-thiazolyl and wherein  $Q^4$  optionally bears 1 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, cyano, carboxy, amino, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, ethynyl, acetyl, formyl, mercapto, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N,N-di-methylcarbamoyl, N,N-di-ethylcarbamoyl, methylsulphonyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, 2- 20 cyanoethyl, carboxymethyl, 2-carboxyethyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, methyaminomethyl, 2-(methylamino)ethyl, di-methylaminomethyl, 2-(di-methylamino)ethyl, 2-(di-ethylamino)ethyl, carbamoylmethyl, 2-carbamoylethyl, N-(methyl)carbamoylmethyl, N-ethylcarbamoylmethyl 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, N,N-dimethylcarbamoylmethyl, N,N-diethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, acetylmethyl, 25 methoxycarbonylmethyl and 2-methoxycarbonylethyl;

- (as)  $Q^2$  is a group of the formula Ib as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^3$ ,  $G^4$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

- $X^3$  is  $CH_2$  and  $Q^4$  is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 2-methoxyphenyl, 2-cyanophenyl, 3-fluorophenyl, 2,5-dimethylphenyl, 2,6-di-fluorophenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl 30 and 4-thiazolyl,

- (tt)  $Q^2$  is a group of the formula Id as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$G^4$  is selected from hydrogen, halogeno, cyano, hydroxy, amino, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]amino,

$X^3$  is selected from  $SO_2$ , CO and  $C(R^7)_2$ , wherein each  $R^7$  is, independently, hydrogen or (1-4C)alkyl, and  $Q^4$  is selected from phenyl, 1,3-oxazol-2-yl, 1,3-oxazol-4-yl, 3-, 4- or 5-isoxazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 4- or 5-pyrimidinyl, 1,2,4-triazol-3-yl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-(1,3-thiazolyl), 4-(1,3-thiazolyl), 2-(1,3-thiazolyl), 3-, 4- or 5-isothiazolyl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl and 1,2,5-thiadiazol-3-yl, and wherein  $Q^4$  optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, difluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, formyl, carbamoyl, mercapto, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (2-4C)alkenyloxy, (2-4C)alkynyloxy, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulphinyl, (1-4C)alkylsulphonyl, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, (1-4C)alkoxycarbonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy, (2-4C)alkanoylamino, N-(1-4C)alkyl-(2-4C)alkanoylamino, N-(1-4C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulphamoyl, (1-4C)alkanesulphonylamino and N-(1-4C)alkyl-(1-4C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



wherein  $X^4$  is a direct bond or is selected from O and N( $R^9$ ), wherein  $R^9$  is hydrogen or methyl, and  $R^8$  is fluoro-(1-4C)alkyl, chloro-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carboxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl, di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxycarbonyl-(1-4C)alkyl;

(uuu)  $Q^2$  is a group of the formula Id as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^4$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$X^2$  is  $C(R^7)_2$ , wherein each  $R^7$  is, independently, hydrogen or methyl, and  $Q^4$  is selected from phenyl, 1,3-oxazol-2-yl, 1,3-oxazol-4-yl, 3-isoxazolyl, 2-pyridyl and 4-thiazolyl and wherein  $Q^4$  optionally bears 1 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, carboxy, amino, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, ethynyl, formyl, mercapto, acetyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, methylsulphonyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, carboxymethyl, 2-carboxyethyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, methylaminomethyl, 2-(methylamino)ethyl,

di-methylaminomethyl, 2-(di-methylamino)ethyl, 2-(diethylamino)ethyl, carbamoylmethyl, 2-carbamoylethyl, N-methylcarbamoylmethyl, N-ethylcarbamoylmethyl 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, N,N-dimethylcarbamoylmethyl, N,N-di-ethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, acetylmethyl, methoxycarbonylmethyl and 2-

5 methoxycarbonylethyl;

(vvv)  $Q^2$  is a group of the formula Id as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^4$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$X^3$  is  $CH_2$  and  $Q^4$  is phenyl optionally substituted by fluorine or chlorine, for example 3-fluorophenyl;

10 (www)  $Q^2$  is selected from a group of the formula Ia, formula Ib or formula Id as hereinbefore defined;

(xxx)  $Q^5$  is 5 or 6 membered heterocyclyl ring linked to  $Q^3$  or  $Q^4$  by a ring nitrogen, and wherein  $Q^5$  is optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, bromo, hydroxy, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, amino, (1-4C)alkylamino and

15 di-[(1-4C)alkyl]amino;

(yyy)  $Q^5$  is selected from pyrrolidin-1-yl, piperidino, morpholino and tetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl; and

(zzz)  $Q^1Z$  is selected from tetrahydrofuran-2-ylmethoxy, 2-tetrahydrofuran-2-ylethoxy, 3-tetrahydrofuran-2-ylpropoxy, tetrahydrofuran-3-ylmethoxy, 2-tetrahydrofuran-3-ylethoxy, 3-tetrahydrofuran-3-ylpropoxy, tetrahydropyran-2-ylmethoxy, 2-tetrahydropyran-2-ylethoxy, 3-tetrahydropyran-2-ylpropoxy, tetrahydropyran-3-ylmethoxy, 2-tetrahydropyran-3-ylethoxy, 3-tetrahydropyran-3-ylpropoxy, tetrahydropyran-4-ylmethoxy, 2-tetrahydropyran-4-ylethoxy, 3-tetrahydropyran-4-ylpropoxy, morpholin-2-ylmethoxy, 2-morpholin-2-ylethoxy, 3-morpholin-2-ylpropoxy, morpholin-3-ylmethoxy, 2-morpholin-3-ylethoxy, 3-morpholin-3-ylpropoxy,  
25 morpholinomethoxy, 2-morpholinoethoxy and 3-morpholinopropoxy.

A particular embodiment of the present invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

the  $Q^1Z$ - group is selected from cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy,  
30 tetrahydrothiopyran-3-yloxy, tetrahydrothiopyran-4-yloxy, 1,1-dioxotetrahydrothiopyran-3-yloxy, 1,1-dioxotetrahydrothiopyran-4-yloxy, 1-oxotetrahydrothiopyran-3-yloxy, 1-oxotetrahydrothiopyran-4-yloxy, tetrahydrothien-3-yloxy, 1,1-dioxodotetrahydrothien-3-yloxy, 1-oxotetrahydrothien-3-yloxy,

54  
B

pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-yloxy, piperidin-3-yloxy, piperidin-4-yloxy,  
homopiperidin-3-yloxy, homopiperidin-4-yloxy and azetidin-3-yloxy,

and wherein any azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl or homopiperidinyl group within  
the Q<sup>1</sup>-Z- group is optionally N- substituted by a substituent T<sup>1</sup> selected from (1-4C)alkyl,  
5 (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, carbamoyl,  
N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-(1-4C)alkylcarbamoyl and (1-4C)alkylsulphonyl,

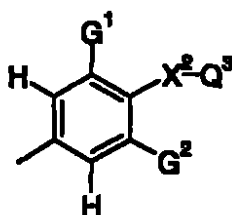
and wherein adjacent carbon atoms in any (2-4C)alkylene chain within the N-  
substituent T<sup>1</sup> are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from  
O, NH and CO,

10 and wherein any CH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> group within the N- substituent T<sup>1</sup> optionally bears on  
each said CH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> group a substituent selected from hydroxy, amino, methylamino,  
di-methylamino, ethylamino, diethylamino, carbamoyl, N-methylcarbamoyl,  
N,N-dimethylcarbamoyl, acetyl, methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl,

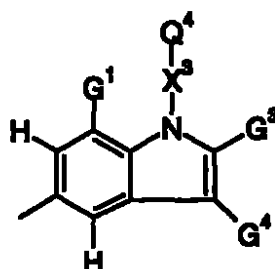
and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo  
15 substituents;

R<sup>1</sup> is hydrogen;

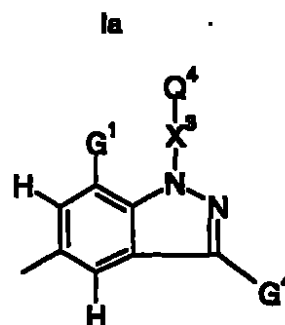
Q<sup>2</sup> is selected from a group of formula Ia, Ib and Id



Ia



Ib



Id

20

wherein G<sup>2</sup> and G<sup>3</sup> are hydrogen,

G<sup>1</sup> is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, cyano, (1-4C)alkyl and  
(2-3C)alkynyl,



$G^4$  is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, cyano, (1-4C)alkyl and (2-3C)ethynyl,

$X^2$  is selected from O, S, NH, N(CH<sub>3</sub>), OCH<sub>2</sub>, CO and NHCH<sub>2</sub>,

and  $Q^3$  is a group selected from phenyl, 2-furyl, 2- or 3-thienyl, 2-, 4- or 5-oxazolyl,  
 5 3-, 4- or 5-isoxazolyl, 2-, 4- or 5-1H-imidazolyl, 2-, 4- or 5-thiazolyl, 3- or  
 4-(1H-1,2,4-triazolyl), 3- or 5-(1,2,5-thiadiazolyl), 2- 3- or 4-pyridyl, 2-, 4- or 5-pyrimidinyl,  
 1,3-benzodioxol-4-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinoliny, 1-, 3-, 4-, 5-,  
 6-, 7- or 8-isoquinoliny and 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinazolinyl, which group is optionally  
 substituted with one or two substituents, which may be the same or different, selected from  
 10 nitro, fluoro, chloro, bromo, (1-4C)alkyl, trifluoromethyl, (1-4C)alkoxy, (2-3C)alkynyl and  
 cyano,

or  $X^2$  is CO and  $Q^3$  is a group selected from pyrrolidin-1-yl, piperidino,  
 homopiperidino, morpholino, piperazin-1-yl, homopiperazin-1-yl, decahydroquinolin-1-yl,  
 and decahydroisoquinolin-2-yl, which group optionally bears 1 or 2 substituents which may be  
 15 the same or different selected from fluoro, chloro, bromo, cyano, hydroxy and (1-4C)alkyl,  
 and any heterocyclyl group represented by  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 oxo substituents,

$X^3$  is selected from SO<sub>2</sub> and CH<sub>2</sub>,

$Q^4$  is a group selected from phenyl, phenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-(1,3-oxazolyl), 4-(1,3-  
 oxazolyl), 3-, 4- or 5-isoxazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 4- or 5-  
 20 pyrimidinyl, 1,2,4-triazol-3-yl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-(1,3-thiazolyl), 4-(1,3-thiazolyl), 3-, 4-  
 or 5- isothiazolyl and 1,2,5-thiadiazol-3-yl group which group optionally bears 1 or 2  
 substituents, which may be the same or different, with one or two substituents which may be  
 the same or different selected from nitro, fluoro, chloro, bromo, cyano, (1-4C)alkyl, (1-  
 4C)alkoxy, trifluoromethyl and (2-3C)alkynyl;

25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further embodiment of the present invention is a quinazoline derivative of the  
 Formula I wherein:

the  $Q^1$ -Z- group is selected from cyclopentyloxy,

1-methylazetidin-3-yloxy, 1-isopropylazetidin-3-yloxy, tetrahydrothien-3-yloxy,

30 1-oxotetrahydrothien-3-yloxy, 1,1-dioxotetrahydrothien-3-yloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy,

1-methylpyrrolidin-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, tetrahydrothiopyran-4-yloxy,

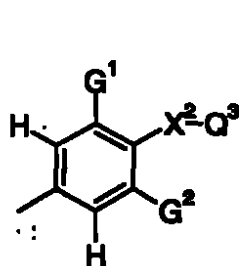
1-oxotetrahydrothiopyran-4-yloxy, 1,1-dioxotetrahydrothiopyran-4-yloxy, piperidin-4-yloxy,

1-methylpiperidin-4-yloxy, 1-ethylpiperidin-4-yloxy, 1-propylpiperidin-4-yloxy,

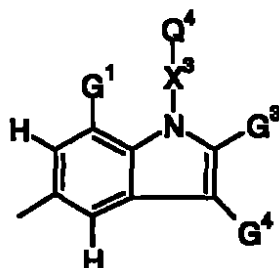
1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yloxy, 1-acetylpiperidin-4-yloxy,  
1-acetylmethylpiperidin-4-yloxy, 1-allylpiperidin-4-yloxy, 1-(2-propynyl)piperidin-4-yloxy,  
1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-yloxy, 1-carbamoylmethylpiperidin-4-yloxy and  
1-methanesulphonylpiperidin-4-yloxy;

5  $R^1$  is hydrogen;

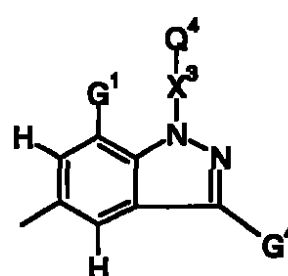
$Q^3$  is selected from a group of formula Ia, Ib and Id



Ia



Ib



Id

10 wherein  $G^2$  and  $G^3$  are hydrogen,

$G^1$  is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, cyano, methyl and ethynyl,

$G^4$  is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, cyano, and methyl,

$X^2$  is selected from O, S, NH,  $OCH_2$ ,  $SCH_2$  and  $NHCH_2$ ,

15 and  $Q^3$  is a group selected from phenyl, 2-1H-imidazolyl, 4-(1,3-thiazolyl), 2-thienyl, 3-(1,2,5-thiadiazolyl), 3-isoxazolyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 1,3-benzodioxol-5-yl and 8-quinolinyl, which group is optionally substituted with one or two substituents selected from fluoro, chloro, bromo, nitro, trifluoromethyl, methyl, methoxy, ethynyl and cyano,

or  $X^2$  is CO and  $Q^3$  is a group selected from piperidino, homopiperidino,

20 decahydroquinolin-1-yl, and decahydroisoquinolin-2-yl, which group optionally bears 1 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, bromo, cyano, hydroxy and methyl,

and wherein any heterocyclyl group represented by  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 oxo substituents,

$X^3$  is selected from  $SO_2$  and  $CH_2$ .

$Q^4$  is selected from phenyl and 2-pyridyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected fluoro, chloro, bromo, nitro, trifluoromethyl, methyl, methoxy, ethynyl and cyano;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

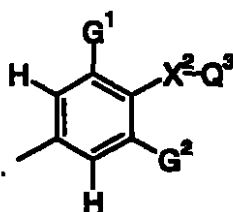
5 A further embodiment of the present invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

the  $Q^1$ -Z- group is selected from cyclopentyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, 1-methylpyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, piperidin-4-yloxy, 1-methylpiperidin-4-yloxy, 1-ethylpiperidin-4-yloxy, 1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yloxy, 10 1-acetyl piperidin-4-yloxy, 1-acetylmethylpiperidin-4-yloxy, 1-allylpiperidin-4-yloxy, 1-(2-propynyl)piperidin-4-yloxy, 1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-yloxy, 1-carbamoylmethylpiperidin-4-yloxy and 1-methanesulphonylpiperidin-4-yloxy;

$R^1$  is hydrogen;

$Q^2$  is a group of the formula Ia

15



Ia

20

wherein  $G^1$  and  $G^2$  are each independently selected from hydrogen, fluoro and chloro,  $X^2$  is selected from O, S,  $OCH_2$ , NH,  $N(CH_3)$ , CO and  $NHCH_2$ , and  $Q^3$  is selected from phenyl, 2-thienyl, 2-1H-imidazolyl, 3-isoxazolyl, 4-thiazolyl, 3-(1,2,5-thiadiazolyl), 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl and 8-quinoliny, which is optionally substituted by 1 or 2 substituents 25 selected from fluoro, chloro, methyl, methoxy, nitro and cyano; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

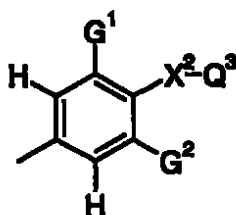
Suitable values for the group  $-X^2-Q^3$  in this embodiment include, for example phenoxy, 3-fluorophenoxy, 2,3-difluorophenoxy, phenylthio, 2-fluorobenzyloxy, 2-chlorobenzyloxy, 2-cyanobenzyloxy, 3-fluorobenzyloxy, 3-fluorobenzyloxy, 3-methylbenzyloxy, 4-fluorobenzyloxy, 2-methoxybenzyloxy, 2,6-difluorobenzyloxy, 2,6-dichlorobenzyloxy, 2,5-dimethylbenzyloxy, 4-methyl-2-nitrobenzyloxy, 3-fluorophenylaminomethyl, 5-chloro-2-thienyl, 2-thienylcarbonyl, 1-methyl-2-1H-imidazolyl, 1-methyl-2-1H-imidazolylmethoxy, 5-methyl-3-isoxazolylmethoxy, 2-methyl-4-thiazolylmethoxy, 1,2,5-thiadiazol-3-ylmethoxy, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyridylmethoxy, 3-pyridylmethoxy, 4-pyridylmethoxy, 6-chloro-3-pyridylmethoxy, 2-pyridylmethylamino, 2-pyridyl(methyl)amino, 2-pyridyl(methyl)amino, 2-pyrimidinyl and 8-quinolinythio.

A further embodiment of the present invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

the  $Q^1-Z$  group is selected from piperidin-4-yloxy, 1-methylpiperidin-4-yloxy, 1-ethylpiperidin-4-yloxy, 1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yloxy, 1-acetyl piperidin-4-yloxy, 1-acetylmethylpiperidin-4-yloxy, 1-allylpiperidin-4-yloxy, 1-(2-propynyl)piperidin-4-yloxy, 1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-yloxy, 1-carbamoylmethylpiperidin-4-yloxy and 1-methanesulphonylpiperidin-4-yloxy;

$R^1$  is hydrogen;

$Q^2$  is a group of the formula Ia



Ia

wherein  $G^1$  and  $G^2$  are each independently selected from hydrogen and chloro,  $X^2$  is selected from O, S and  $OCH_3$ , and  $Q^3$  is selected from phenyl, 2-thienyl, 2-1H-imidazolyl, 3-isoxazolyl, 4-thiazolyl, 3-(1,2,5-thiadiazolyl), 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl and 8-quinoliny, which is optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, methyl, methoxy, nitro and cyano;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Suitable values for the group  $-X^1-Q^3$  in this embodiment include, for example phenoxy, 3-fluorophenoxy, 2,3-difluorophenoxy, phenylthio, 2-fluorobenzoyloxy, 2-chlorobenzoyloxy, 2-cyanobenzoyloxy, 3-fluorobenzoyloxy, 3-fluorobenzoyloxy, 3-methylbenzoyloxy, 4-fluorobenzoyloxy, 2-methoxybenzoyloxy, 2,6-difluorobenzoyloxy, 2,6-dichlorobenzoyloxy, 2, 5-dimethylbenzoyloxy, 4-methyl-2-nitrobenzoyloxy, 5-chloro-2-thienylmethoxy, 1-methyl-2-1H-imidazolylmethoxy, 1-methyl-2-1H-imidazolylmethoxy, 5-methyl-3-isoxazolylmethoxy, 2-methyl-4-thiazolylmethoxy, 1,2,5-thiadiazol-3-ylmethoxy, 2-pyridyloxy, 3-pyridyloxy, 2-pyridylmethoxy, 3-pyridylmethoxy, 4-pyridylmethoxy, 6-chloro-3-pyridylmethoxy, 2-pyrimidinylmethoxy and 8-quinolinylthio.

A further embodiment of the present invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein

the  $Q^1-Z$  group is selected from cyclopentylmethoxy, tetrahydrofuran-3-ylmethoxy, tetrahydropyran-4-ylmethoxy, tetrahydrothiopyran-4-ylmethoxy, 1,1-dioxotetrahydrothiopyran-4-ylmethoxy, 1-oxotetrahydrothiopyran-4-ylmethoxy, tetrahydrothien-3-ylmethoxy, 1,1-dioxotetrahydrothien-3-ylmethoxy, 1-oxotetrahydrothien-3-ylmethoxy, pyrrolidin-3-ylmethoxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, piperidin-3-ylmethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, homopiperidin-3-ylmethoxy, homopiperidin-4-ylmethoxy and azetidin-3-ylmethoxy,

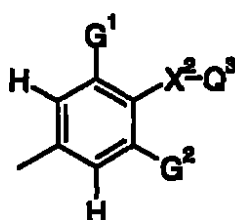
and wherein the azetidyl, pyrrolidinyl, piperidinyl or homopiperidinyl group within the  $Q^1-Z$  group is optionally N-substituted by a substituent selected from methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, allyl, 2-propynyl, acetyl, propionyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, 2-methoxyethyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl, N,N-di-methylcarbamoylmethyl, 2-carbamoylethyl, 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, 2-(N,N-di-methylcarbamoyl)ethyl, acetylmethyl, 2-acetylethyl, methoxycarbonylmethyl and 2-methoxycarbonylethyl,

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

$R^1$  is hydrogen;

$Q^2$  is a group of the formula Ia

- 61 -



Ia

wherein  $G^1$  and  $G^2$  each independently is selected from hydrogen, fluoro, chloro, bromo, methyl and ethynyl,

$X^2$  is CO and  $Q^3$  is selected from pyrrolidin-1-yl, piperidino, homopiperidino, morpholino, piperazin-1-yl, homopiperazin-1-yl, decahydroquinolin-1-yl and decahydroisoquinolin-2-yl,

and wherein  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, bromo, cyano, hydroxy, amino, methyl, ethyl, methylamino and di-methylamino,

and wherein  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

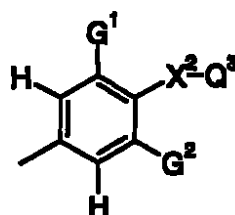
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further embodiment of the present invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein

the  $Q^1$ -Z- group is 1-methylpiperidin-4-yl-oxy,

$R^1$  is hydrogen;

$Q^1$  is a group of the formula Ia



Ia

wherein  $G^1$  and  $G^2$  each independently is selected from hydrogen, chloro and ethynyl,

$X^2$  is CO and  $Q^3$  is selected from piperidino, homopiperidino, decahydroquinolin-1-yl and decahydroisoquinolin-2-yl, which is optionally substituted by methyl,

and wherein  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Suitable values for  $Q^2$  in this embodiment include for example

- 3-chloro-4-(homopiperidin-1-ylcarbonyl)phenyl,  
 3-chloro-4-(decahydroquinolin-1-ylcarbonyl)phenyl,  
 3-chloro-4-(decahydroisoquinolin-1-ylcarbonyl)phenyl,  
 5 3-chloro-4-((3-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)phenyl,  
 3-chloro-4-((4-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)phenyl,  
 3-ethynyl-4-(decahydroquinolin-1-ylcarbonyl)phenyl and  
 3-ethynyl-4-(decahydroquinolin-1-ylcarbonyl)phenyl.

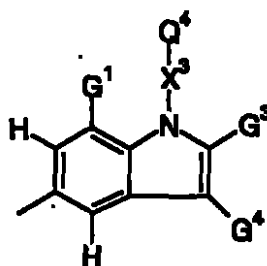
A further embodiment of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I

10 wherein:

the  $Q^1$ -Z- group is 1-methylpiperidin-4-yl,

$R^1$  is hydrogen;

$Q^2$  is a group of the formula Ib



Ib

15 wherein  $G^1$  and  $G^3$  are hydrogen,

$G^4$  is selected from fluoro, chloro, bromo, cyano and methyl

$X^3$  is selected from  $CH_2$  and  $SO_2$ , and  $Q^4$  is phenyl or 2-pyridyl optionally bearing one substituent selected from fluoro, chloro and bromo; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20 Suitable values for  $Q^2$  in this embodiment include, for example

- 1-benzenesulphonylindol-5-yl, 1-benzylindol-5-yl, 1-(3-fluorobenzyl)indol-5-yl and  
 1-(2-pyridylmethyl)indol-5-yl.

A further embodiment of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I

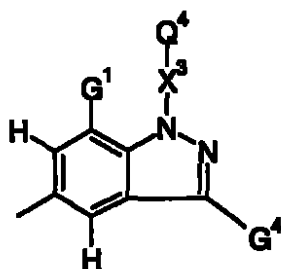
wherein:

25 the  $Q^1$ -Z- group is 1-methylpiperidin-4-yl,

$R^1$  is hydrogen;

$Q^2$  is a group of the formula Id

la



Id

5 wherein  $G^1$  is hydrogen,

$G^4$  is selected from fluoro, chloro, bromo, cyano and methyl

$X^3$  is selected from  $CH_2$  and  $SO_2$ , and  $Q^4$  is selected from phenyl and 2-pyridyl optionally bearing one substituent selected from fluoro, chloro and bromo; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 Suitable values for  $Q^2$  in this embodiment include, for example 1-(2-pyridylmethyl)indazol-5-yl and 1-(3-fluorobenzyl)indazol-5-yl.

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

Z is O;

15  $Q^1$  is selected from a 5 or 6 membered heterocyclyl ring containing at least 1 nitrogen, atom, said ring being linked to Z by a carbon atom, and wherein any NH group within a heterocyclyl group optionally bears a substituent selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, formyl, (2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-(1-4C)alkylcarbamoyl, 20 N-(1-4C)alkylsulphamoyl, N,N-di-(1-4C)alkylsulphamoyl and (1-4C)alkylsulphonyl, or from a group of the formula :



wherein  $X^1$  is a direct bond and  $R^4$  is halogeno-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carboxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, 25 (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl, di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl,



$N$ -(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl,  $N,N$ -di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxycarbonyl-(1-4C)alkyl,

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

5  $R^1$  is hydrogen;

$Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$G^2$  is selected from fluoro, chloro, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (2-4C)alkynyl,

$X^2$  is selected from S and  $OC(R^6)_2$ ,  $R^6$  is hydrogen or (1-4C)alkyl;

10  $Q^3$  is selected from 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 2-1H-imidazolyl 5-1H-imidazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 3-, 4- or 5-1H-pyrazolyl, 1H-1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrazinyl and phenyl, and

wherein  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected  
15 from fluoro, chloro, trifluoromethyl, difluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, formyl, mercapto, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (2-4C)alkenylloxy, (2-4C)alkynylloxy, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulphinyl, (1-4C)alkylsulphonyl, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, (1-4C)alkoxycarbonyl,  $N$ -(1-4C)alkylcarbamoyl,  $N,N$ -di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl,  
20 (2-4C)alkanoyloxy, (2-4C)alkanoylamino,  $N$ -(1-4C)alkyl-(2-4C)alkanoylamino,  $N$ -(1-4C)alkylsulphamoyl,  $N,N$ -di-[(1-4C)alkyl]sulphamoyl, (1-4C)alkanesulphonylamino and  $N$ -(1-4C)alkyl-(1-4C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



wherein  $X^4$  is a direct bond or is selected from O and  $N(R^9)$ , wherein  $R^9$  is hydrogen or  
25 methyl, and  $R^8$  is fluoro-(1-4C)alkyl, chloro-(1-4C)alkyl hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carboxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl, di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl,  $N$ -(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl,  $N,N$ -di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxycarbonyl-(1-4C)alkyl;

30 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

59

Z is O;

Q<sup>1</sup> is selected from tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl and tetrahydropyran-4-yl,

and wherein Q<sup>1</sup> optionally bears an oxo substituent;

5 R<sup>1</sup> is hydrogen; and

Q<sup>2</sup> is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> and G<sup>7</sup> are hydrogen,

G<sup>2</sup> is selected from fluoro, chloro, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (2-4C)alkynyl,

X<sup>2</sup> is selected from S and OCH<sub>2</sub>,

10 Q<sup>3</sup> is selected from 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 2-1H-imidazolyl, 5-1H-imidazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 3-, 4- or 5-1H-pyrazolyl, 1H-1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrazinyl and phenyl, and

wherein Q<sup>3</sup> optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected  
 15 from fluoro, chloro, trifluoromethyl, difluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, formyl, carbamoyl, mercapto, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (2-4C)alkenyloxy, (2-4C)alkynyloxy, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulphinyl, (1-4C)alkylsulphonyl, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, (1-4C)alkoxycarbonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl,  
 20 (2-4C)alkanoyloxy, (2-4C)alkanoylamino, N-(1-4C)alkyl-(2-4C)alkanoylamino, N-(1-4C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulphamoyl, (1-4C)alkanesulphonylamino and N-(1-4C)alkyl-(1-4C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



wherein X<sup>4</sup> is a direct bond or is selected from O and N(R<sup>9</sup>), wherein R<sup>9</sup> is hydrogen or  
 25 methyl, and R<sup>8</sup> is fluoro-(1-4C)alkyl, chloro-(1-4C)alkyl hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carboxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl, di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxycarbonyl-(1-4C)alkyl;  
 30 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

Z is O;

Q<sup>1</sup> is selected from tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl, and

wherein any NH group within a heterocyclyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears a substituent  
 5 selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkanoyl, carbamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl and N,N-di-(1-4C)alkylcarbamoyl, or from a group of the formula :



wherein X<sup>1</sup> is a direct bond and R<sup>4</sup> is halogeno-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl,  
 10 N-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl or (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

R<sup>1</sup> is hydrogen; and

15 Q<sup>2</sup> is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> and G<sup>7</sup> are hydrogen,

G<sup>2</sup> is selected from fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy and ethynyl,

X<sup>2</sup> is S,

Q<sup>3</sup> is selected from 2-1H-imidazolyl, 2-thiazolyl and 2-pyridyl;

20 and Q<sup>3</sup> optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, cyano, amino, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, ethynyl, acetyl, formyl, mercapto, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, methylsulphonyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, 2-  
 25 cyanoethyl, carboxymethyl, 2-carboxyethyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, methylaminomethyl, 2-(methylamino)ethyl, dimethylaminomethyl, 2-(dimethylamino)ethyl, 2-(diethylamino)ethyl, carbamoylmethyl, 2-carbamoylethyl, N-methylcarbamoylmethyl, N-ethylcarbamoylmethyl 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, N,N-di-methylcarbamoylmethyl, N,N-di ethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, acetylmethyl, methoxycarbonylmethyl and 2-  
 30 methoxycarbonylethyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

Z is O;

Q<sup>1</sup> is selected from tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, 5 pyrrolidin-3-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl and wherein any NH group within a heterocyclyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears a substituent selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkanoyl, carbamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-(1-4C)alkylcarbamoyl, or from a group of the formula :



10 wherein X<sup>1</sup> is a direct bond, and R<sup>4</sup> is halogeno-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl or (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo 15 substituents;

R<sup>1</sup> is hydrogen; and

Q<sup>2</sup> is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> and G<sup>7</sup> are hydrogen,

G<sup>2</sup> is selected from fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy and ethynyl,

20 X<sup>2</sup> is OCH<sub>2</sub>,

Q<sup>3</sup> is phenyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, difluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, ethynyl, acetyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, 25 N,N-diethylcarbamoyl, methylsulphonyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, carboxymethyl, 2-carboxyethyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, methylaminomethyl, 2-(methylamino)ethyl, dimethylaminomethyl, 2-(dimethylamino)ethyl, 2-(di-ethylamino)ethyl, carbamoylmethyl, 2-carbamoylethyl, N-(methyl)carbamoylmethyl, N-ethylcarbamoylmethyl 30 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, N,N-dimethylcarbamoylmethyl, N,N-diethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, acetylmethyl, methoxycarbonylmethyl and 2-methoxycarbonylethyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

Z is O;

5  $Q^1$  is selected from tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl,

wherein any NH group within a heterocyclyl group in  $Q^1$  optionally bears a substituent selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkanoyl, carbamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl and N,N-di-(1-4C)alkylcarbamoyl, or from a group of the formula :

10  $-X^1-R^4$

wherein  $X^1$  is a direct bond, and  $R^4$  is halogeno-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl or (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl,

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

$R^1$  is hydrogen; and

$Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

20  $G^2$  is selected from fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy and ethynyl,

$X^2$  is  $OCH_2$ ,

$Q^3$  is selected from 3-isoxazolyl, 1,3-oxazol-4-yl, 4-thiazolyl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 2-pyridyl, 3-pyridyl and 2-pyrazinyl,

and  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, bromo, cyano,

25 carboxy, amino, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, ethynyl, formyl, acetyl,

methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl,

N,N-di-methylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, methylsulphonyl, hydroxymethyl,

2-hydroxyethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, carboxymethyl,

2-carboxyethyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, methylaminomethyl, 2-(methylamino)ethyl,

30 dimethylaminomethyl, 2-(dimethylamino)ethyl, 2-(diethylamino)ethyl, carbamoylmethyl,

2-carbamoylethyl, N-methylcarbamoylmethyl, N-ethylcarbamoylmethyl 2-

(N-methylcarbamoyl)ethyl, N,N-dimethylcarbamoylmethyl, N,N-di-ethylcarbamoylmethyl, 2-

(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, acetylmethyl, methoxycarbonylmethyl and 2-(methoxycarbonyl)ethyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further embodiment of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I  
5 wherein:

Z is O;

Q<sup>1</sup> is selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl, which is substituted by a substituent selected from pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, morpholino, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, piperidino, piperidin-2-yl, 10 piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, tetrahydro-4H-1,4-thiazin-2-yl, tetrahydro-4H-1,4-thiazin-3-yl, tetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl, homopiperidin-1-yl, homopiperazin-1-yl, amino, methylamino, ethylamino, propylamino, dimethylamino diethylamino, aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, methylaminomethyl, ethylaminomethyl 2-methylaminoethyl, 2-ethylaminoethyl, 3- 15 methylaminopropyl, dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, diethylaminomethyl and 2-diethylaminoethyl,

and wherein any heterocyclyl ring in Q<sup>1</sup> optionally bears 1 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, hydroxy, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy, amino, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, acetyl, propionyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, 20 methylsulphonyl, ethylsulphonyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl and N,N-diethylcarbamoyl,

and wherein any cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl group in Q<sup>1</sup> is optionally further substituted by 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro and methyl,

25 and wherein any heterocyclyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears an oxo substituent;

R<sup>1</sup> is hydrogen; and

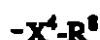
Q<sup>2</sup> is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> and G<sup>7</sup> are hydrogen,

G<sup>2</sup> is selected from fluoro, chloro, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (2-4C)alkynyl,

30 X<sup>2</sup> is selected from S and OCH<sub>2</sub>,

Q<sup>3</sup> is selected from 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 2-1H-imidazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 3-, 4- or 5-1H-pyrazolyl, 1H-1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl,

1,2,3-thiadiazol-4-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl and phenyl, and wherein Q<sup>3</sup> optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, difluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, formyl, carbamoyl, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (2-4C)alkenyloxy, (2-4C)alkynyloxy, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulphinyl, (1-4C)alkylsulphonyl, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, (1-4C)alkoxycarbonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy, (2-4C)alkanoylamino, N-(1-4C)alkyl-(2-4C)alkanoylamino, N-(1-4C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulphamoyl, (1-4C)alkanesulphonylamino and N-(1-4C)alkyl-(1-4C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



wherein X<sup>4</sup> is a direct bond or is selected from O and N(R<sup>5</sup>), wherein R<sup>5</sup> is hydrogen or methyl, and R<sup>5</sup> is fluoro-(1-4C)alkyl, chloro-(1-4C)alkyl hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carboxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl, di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxycarbonyl-(1-4C)alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

Z is O;

Q<sup>1</sup> is 4-(piperazin-1-yl)cyclohexyl, wherein the piperazin-1-yl group is optionally substituted at the 4-position by a substituent selected from (1-3C)alkyl, (2-4C)alkanoyl, (1-3C)alkoxycarbonyl, (1-3C)alkylsulphonyl, carbamoyl, N-(1-3C)alkylcarbamoyl and N,N-di-[(1-3C)alkyl]carbamoyl,

and wherein the piperazin-1-yl group in Q<sup>1</sup> optionally bears an oxo substituent;

R<sup>1</sup> is hydrogen; and

Q<sup>2</sup> is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> and G<sup>7</sup> are hydrogen;

G<sup>2</sup> is selected from fluoro, chloro, methyl, ethyl and ethynyl,

X<sup>2</sup> is selected from OCH<sub>2</sub> and S,

**Q<sup>3</sup>** is selected from phenyl, 2-1H-imidazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 3-isoxazolyl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 2-pyridyl and 2-pyrazinyl, and **Q<sup>3</sup>** optionally bears 1 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, bromo, cyano, carboxy, amino, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, ethynyl, acetyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N,N-di-methylcarbamoyl, N,N-di-ethylcarbamoyl, methylsulphonyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, carboxymethyl, 2-carboxyethyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, methyaminomethyl, 2-(methylamino)ethyl, di-methylaminomethyl, 2-(di-methylamino)ethyl, 2-(di-ethylamino)ethyl, carbamoylmethyl, 2-carbamoylethyl, N-(methyl)carbamoylmethyl, N-(ethyl)carbamoylmethyl, 2-(N-(methyl)carbamoyl)ethyl, N,N-di-[methyl]carbamoylmethyl, N,N-di-[ethyl]carbamoylmethyl, 2-(N,N-di-[methyl]carbamoyl)ethyl, acetylmethyl, methoxycarbonylmethyl and 2-methoxycarbonylethyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 A further embodiment of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

**Z** is O;

**Q<sup>1</sup>** is 4-(piperazin-1-yl)cyclohexyl, wherein the piperazin-1-yl group is optionally substituted at the 4-position by (1-3C)alkyl,

20 and wherein the piperazin-1-yl group in **Q<sup>1</sup>** optionally bears an oxo substituent;

**R<sup>1</sup>** is hydrogen; and

**Q<sup>2</sup>** is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein **G<sup>1</sup>**, **G<sup>6</sup>** and **G<sup>7</sup>** are hydrogen;

**G<sup>2</sup>** is selected from fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy and ethynyl,

25 **X<sup>2</sup>** is OCH<sub>3</sub>; and

**Q<sup>3</sup>** is phenyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, ethynyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, methylamino, dimethylamino and methylsulphonyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



76

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

Z is O;

Q<sup>1</sup> is selected from pyrrolidin-1-ylmethyl,

5 2-pyrrolidin-2-ylethyl, piperidin-2-ylmethyl, 2-piperidin-2-ylethyl, 3-piperidin-2-ylpropyl, piperidin-3-ylmethyl, 2-piperidin-3-ylethyl, 3-piperidin-3-ylpropyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-piperidin-4-ylethyl, 3-piperidin-4-ylpropyl, piperazin-1-ylmethyl, 2-piperazin-1-ylethyl, 3-piperazin-1-ylpropyl, morpholinomethyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, homopiperidin-1-ylmethyl, 2-homopiperidin-1-ylethyl and 3-homopiperidin-1-ylpropyl,

10 and wherein any NH group within a heterocyclyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears a substituent selected from methyl, acetyl, allyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, fluoromethyl, chloromethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, acetylmethyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl and N,N-dimethylcarbamoylmethyl (conveniently methyl, 2-methoxyethyl or carbamoylmethyl),

15 and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears an oxo substituent;

R<sup>1</sup> is hydrogen; and

Q<sup>2</sup> is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> and G<sup>7</sup> are hydrogen,

20 G<sup>2</sup> is chloro,

X<sup>2</sup> is OCH<sub>3</sub>,

Q<sup>3</sup> is selected from phenyl optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from fluoro and cyano (for example Q<sup>3</sup> is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, 2,5-difluorophenyl and 2,6-difluorophenyl);

25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

Z is O;

Q<sup>1</sup> is selected from pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl,

30 and wherein any NH group within a heterocyclyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears a substituent selected from methyl, acetyl, allyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, fluoromethyl, chloromethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl,

cyanomethyl, acetylmethyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl and N,N-dimethylcarbamoylmethyl (conveniently methyl, 2-methoxyethyl or carbamoylmethyl) and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears an oxo substituent;

5 R<sup>1</sup> is hydrogen; and

Q<sup>2</sup> is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> and G<sup>7</sup> are hydrogen,

G<sup>2</sup> is chloro,

X<sup>2</sup> is OCH<sub>3</sub>,

10 Q<sup>3</sup> is selected from phenyl optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from fluoro and cyano (for example Q<sup>3</sup> is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, 2,5-difluorophenyl and 2,6-difluorophenyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Suitable values for Q<sup>1</sup> in this embodiment include, for example 1-methylpiperidin-4-yl  
15 or 1-methylpiperidin-3-yl.

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

Z is O;

20 Q<sup>1</sup> is selected from pyrrolidin-1-ylmethyl, 2-pyrrolidin-2-ylethyl, piperidin-2-ylmethyl, 2-piperidin-2-ylethyl, 3-piperidin-2-ylpropyl, piperidin-3-ylmethyl, 2-piperidin-3-ylethyl, 3-piperidin-3-ylpropyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-piperidin-4-ylethyl, 3-piperidin-4-ylpropyl, piperazin-1-ylmethyl, 2-piperazin-1-ylethyl, 3-piperazin-1-ylpropyl, morpholinomethyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, homopiperidin-1-ylmethyl, 2-homopiperidin-1-ylethyl and 3-homopiperidin-1-ylpropyl,

25 and wherein any NH group within a heterocyclyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears a substituent selected from methyl, acetyl, allyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, fluoromethyl, chloromethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, acetylmethyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl and N,N-dimethylcarbamoylmethyl (conveniently methyl, 2-methoxyethyl or carbamoylmethyl)

30 and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears an oxo substituent;

R<sup>1</sup> is hydrogen; and

$Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$G^2$  is chloro,

$X^2$  is  $OCH_2$ ,

5  $Q^3$  is selected from 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrazinyl, 4-thiazolyl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 5-methyl-isoxazol-3-yl, 1-methyl-1H-imidazol-5-yl and 1,3-oxazol-4-yl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

10  $Z$  is O;

$Q^1$  is selected from pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl,

and wherein any NH group within a heterocyclyl group in  $Q^1$  optionally bears a substituent selected from methyl, acetyl, allyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl,

15 N,N-dimethylcarbamoyl, fluoromethyl, chloromethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, acetylmethyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl and N,N-dimethylcarbamoylmethyl (conveniently methyl, 2-methoxyethyl or carbamoylmethyl)

and wherein any heterocyclyl group within the  $Q^1$ -Z- group optionally bears an oxo substituent;

$R^1$  is hydrogen; and

20  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$G^2$  is chloro,

$X^2$  is  $OCH_2$ ,

25  $Q^3$  is selected from 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrazinyl, 4-thiazolyl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 5-methylisoxazol-3-yl, 1-methyl-1H-imidazol-5-yl and 1,3-oxazol-4-yl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Suitable values for  $Q^1$  in this embodiment include, for example 1-methylpiperidin-4-yl or 1-methylpiperidin-3-yl.

A further embodiment of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I  
30 wherein:

$Z$  is O;

29  
8

$Q^1$  is selected from pyrrolidin-1-ylmethyl, 2-pyrrolidin-2-ylethyl, piperidin-2-ylmethyl, 2-piperidin-2-ylethyl, 3-piperidin-2-ylpropyl, piperidin-3-ylmethyl, 2-piperidin-3-ylethyl, 3-piperidin-3-ylpropyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-piperidin-4-ylethyl, 3-piperidin-4-ylpropyl, piperazin-1-ylmethyl, 2-piperazin-1-ylethyl, 3-piperazin-1-ylpropyl, morpholinomethyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, homopiperidin-1-ylmethyl, 2-homopiperidin-1-ylethyl and 3-homopiperidin-1-ylpropyl,

and wherein any NH group within a heterocyclyl group in  $Q^1$  optionally bears a substituent selected from methyl, acetyl, allyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, fluoromethyl, chloromethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, acetylmethyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl and N,N-dimethylcarbamoylmethyl (conveniently methyl, 2-methoxyethyl or carbamoylmethyl)

and wherein any heterocyclyl group within the  $Q^1$ -Z- group optionally bears an oxo substituent;

$R^1$  is hydrogen; and

$Q^2$  is a group of the formula Ib as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^4$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$X^3$  is  $CH_2$  and  $Q^4$  is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 2-methoxyphenyl, 2-cyanophenyl, 3-fluorophenyl, 2,5-dimethylphenyl, 2,6-difluorophenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl and 4-thiazolyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

Z is O;

$Q^1$  is selected from pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl,

and wherein any NH group within a heterocyclyl group in  $Q^1$  optionally bears a substituent selected from methyl, acetyl, allyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, fluoromethyl, chloromethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, acetylmethyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl and N,N-dimethylcarbamoylmethyl (conveniently methyl, 2-methoxyethyl or carbamoylmethyl)

and wherein any heterocyclyl group within the  $Q^1$ -Z- group optionally bears an oxo substituent;

$R^1$  is hydrogen; and

30  
23

$Q^2$  is a group of the formula Ib as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^3$ ,  $G^4$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$X^3$  is  $CH_3$  and  $Q^4$  is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 2-methoxyphenyl, 2-cyanophenyl, 3-fluorophenyl, 2,5-dimethylphenyl, 2,6-difluorophenyl,  
5 2-pyridyl, 3-pyridyl and 4-thiazolyl;  
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Suitable values for  $Q^1$  in this embodiment include, for example 1-methylpiperazin-4-yl or 1-methylpiperazin-3-yl.

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

- 4-(3-Chloro-4-phenoxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;
  - 4-(3-Chloro-4-((3-fluorobenzoyloxy)anilino))-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;
  - 4-(1-(3-Fluorobenzyl)indazol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;
  - 4-(3-Chloro-4-(decahydroquinolin-1-ylcarbonyl)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-  
15 yloxy)quinazoline;
  - 4-(3-Chloro-4-(decahydroisoquinolin-2-ylcarbonyl)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;
  - 4-(3-Chloro-4-(3-methylpiperidin-1-ylcarbonyl)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;
  - 20 4-(3-Ethynyl-4-(decahydroquinolin-1-ylcarbonyl)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;
  - 4-(3-Chloro-4-(5-methylisoxazol-3-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;
  - 4-(3-Chloro-4-(2, 6-difluorobenzoyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;
  - 25 4-(3-Chloro-4-(2-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;
  - 4-(3-Chloro-4-(2-cyanobenzoyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline; and
  - 4-(3-Chloro-4-(thiazol-4-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;
- or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

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

- 4-(1-Benzylindol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;
- 4-(1-Benzenesulphonylindol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;
- 4-(1-(2-Cyanobenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;

- 4-(1-(2-Methoxybenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(1-(2-Chlorobenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(1-(2, 5-Dimethylbenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(1-(2-Fluorobenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline; and  
5 4-(1-(3-Fluorobenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-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-(3-Chloro-4-(3-fluorophenoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
10 4-(3-Chloro-4-(2-thienoyl)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(3-Chloro-4-((1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline; and  
4-(3-Chloro-4-(1-cyanomethyl-1H-imidazol-2-ylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
15 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

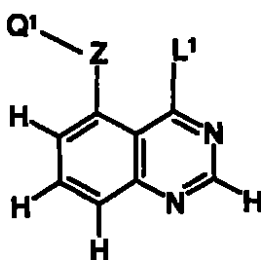
A further particular preferred compound of the invention is, for example, a quinazoline derivative of the Formula I selected from:

- 4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzyloxy)anilino)-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)quinazoline;  
4-(4-Benzyloxy-3-methylanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
20 4-(3-Methyl-4-(5-methylisoxazol-3-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(4-(3-Fluorobenzyloxy)-3-methylanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(3-Ethynyl 4-(3-fluorobenzyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(3-Ethynyl 4-(2, 6-difluorobenzyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
25 4-(4-(2-Aminothiazol-4-ylmethoxy)-3-chloroanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(3-Chloro-4-(pyrazin-2-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline; and  
4-(3-Chloro-4-(pyridin-2-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

- 30 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,  $Q^1$ ,  $Z$ ,  $R^1$  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.

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



II

wherein  $L^1$  is a displaceable group and  $Q^1$  and  $Z$  have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, with a compound of the Formula



wherein  $Q^2$  and  $R^1$  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, di-isopropylethylamine, N-methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, or, for example, an alkali or alkaline earth metal carbonate, for example sodium carbonate, potassium carbonate, calcium carbonate, or, for example, an alkali metal hydride, for example sodium hydride.

A suitable displaceable group  $L^1$  is, for example, a halogeno, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, alkylsulphinyl, arylsulphinyl, alkylsulphonyl, arylsulphonyl or sulphonyloxy group, for example a chloro, bromo, methoxy, phenoxy, pentafluorophenoxy, methylthio, methanesulphonyl, 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

8683

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, conveniently in the range 40 to 80°C.

5       The quinazoline of the Formula II may also be reacted with a compound of the formula  $Q^2NHR^1$  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 dioxane, or hydrochloric acid. Alternatively, this reaction may be conveniently carried out in an aprotic solvent, such as dioxane or a dipolar aprotic solvent such as N,N-dimethylacetamide in the presence of an  
10 acid, for example hydrogen chloride gas in diethyl ether or dioxane, or hydrochloric acid. The above reactions are conveniently carried out 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 II, wherein  $L^1$  is halogeno, may be reacted with a compound of the formula  $Q^2NHR^1$  in the absence of an acid or a base. In this reaction  
15 displacement of the halogeno leaving group  $L^1$  results in the formation of the acid  $HL^1$  in-situ and the autocatalysis of the reaction. Conveniently the reaction is carried out in a suitable inert organic solvent, for example isopropanol, dioxane or N,N-dimethylacetamide. Suitable conditions for this reaction are as described above.

      The quinazoline derivative of the Formula I may be obtained from this process in the  
20 form of the free base or alternatively it may be obtained in the form of a salt with the acid of the formula  $H-L^1$  wherein  $L^1$  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 alkali or alkaline earth metal carbonate or hydroxide, for example sodium carbonate, potassium carbonate, calcium carbonate, sodium hydroxide or potassium hydroxide.

25       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  
30 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



34

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.

- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 trimethylsilyl and tert-butyldimethylsilyl) and aryl-lower alkyl (for example benzyl) groups.

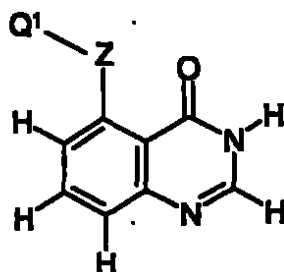
- Examples of amino protecting groups include formyl, aryl-lower alkyl groups (for example benzyl and substituted benzyl, 4-methoxybenzyl, 2-nitrobenzyl and 2,4-dimethoxybenzyl, and triphenylmethyl); di-4-anisylmethyl and furylmethyl groups; lower alkoxycarbonyl (for example tert-butoxycarbonyl); lower alkenyloxycarbonyl (for example
- 30 allyloxycarbonyl); aryl-lower alkoxycarbonyl groups (for example benzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 2-nitrobenzyloxycarbonyl and 4-nitrobenzyloxycarbonyl); lower alkanoyloxyalkyl groups (for example pivaloyloxymethyl); trialkylsilyl (for example

trimethylsilyl and tert-butyldimethylsilyl); alkylidene (for example methylenide) 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. For example a tert butoxycarbonyl protecting group may be removed from an amino group by an acid catalysed hydrolysis using trifluoroacetic acid.

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, 2<sup>nd</sup> 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



wherein Q<sup>1</sup> and Z 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 reaction is conveniently carried out in a suitable inert solvent, for example 1,2-dichloroethane or N,N-dimethylformamide conveniently in the presence of an base such as an organic base, for example di-isopropylethylamine. The reaction is conveniently carried out at a temperature in the range, for example, 0 to 150°C, preferably at or near the reflux temperature of the reaction solvent.

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.

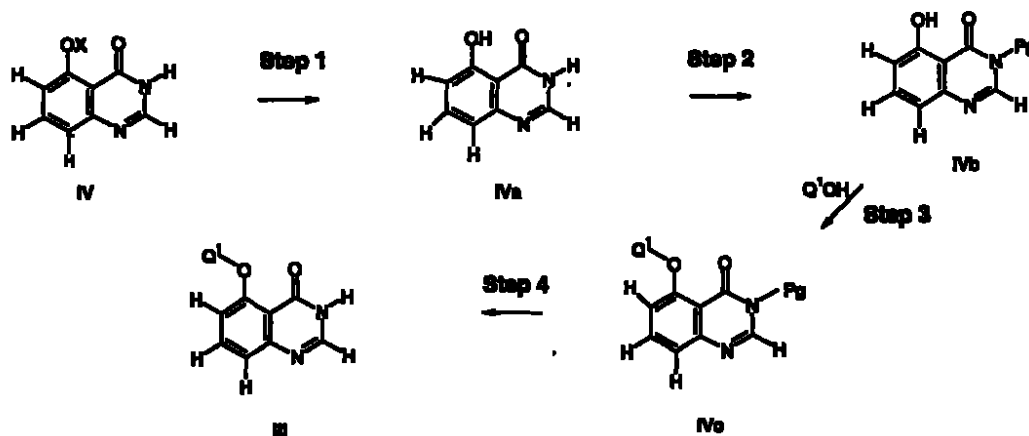
29-30

The compound of Formula I may be also be prepared using a telescoped process stating from the compound of Formula III, wherein the compound of the Formula  $Q^2NHR^1$  is reacted with the compound of Formula II following halogenation of the compound of Formula III. The use of such a telescoped process avoids the need to isolate the compound of Formula II prior to reaction with the compound of formula  $Q^2NHR^1$ .

The 3,4-dihydroquinazolin-4-one of Formula III may be obtained using conventional procedures. For example when Z is an oxygen atom the compound of Formula III may be prepared as illustrated by Reaction Scheme 1 starting with the compound of Formula IV.

#### Reaction Scheme 1

10



wherein  $Q^1$  is as hereinbefore defined, X is (1-6C)alkyl (for example methyl) or benzyl, and Pg is a suitable amine protecting group.

15 Notes:

#### Step (1)

When X is (1-6C)alkyl, it may be may be cleaved from the compound of formula IV by conventional methods, such as by treatment of the compound of Formula IV with, for example:

- 20 (i) an alkali metal (1-6C)alkylsulphide such as sodium ethanethiolate;  
 (ii) an alkali metal diarylphosphide such as lithium diphenylphosphide;  
 (iii) a boron or aluminium trihalide such as boron tribromide;  
 (iv) magnesium bromide in pyridine; or  
 (v) pyridine hydrochloride in pyridine.

Generally the cleavage reaction is carried out at a temperature in the range of from, for example, 40 to 150°C.

When X is benzyl, it may be may be cleaved from the compound of formula IV by, for example, acid catalysed hydrolysis, for example by treatment of the compound of Formula IV  
5 with trifluoroacetic acid. Conveniently the reaction is carried out at a temperature in the range of 30 to 120°C, for example 70°C.

#### Step (2)

The protecting group Pg is added to the 3,4-dihydro-5-hydroxyquinazolin-4-one of  
Formula IVa using conventional techniques. For example a suitable Pg is a  
10 pivaloyloxymethyl group that may be added to the compound of Formula IVa by reacting the compound of Formula IVa with chloromethylpivalate in the presence of a suitable base such as sodium hydride.

#### Step (3)

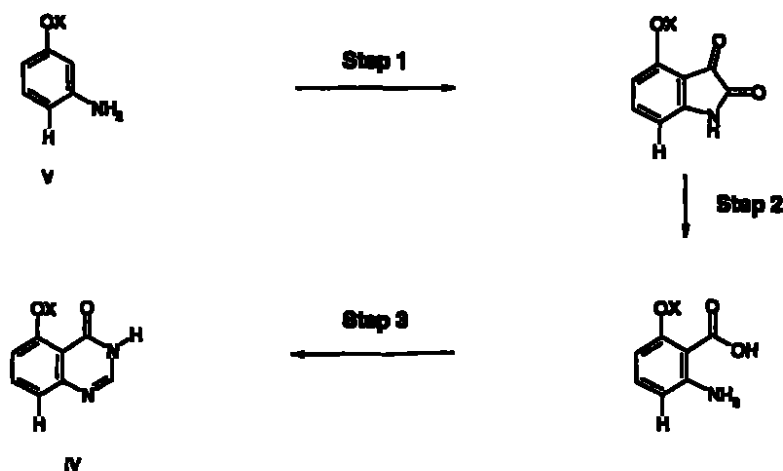
The Q<sup>1</sup>O group may be introduced by coupling the compound of Formula IVb with a  
15 compound of the Formula Q<sup>1</sup>OH in the presence of a suitable dehydrating agent. Suitable conditions for the coupling reaction are described below with reference to process (b).

#### Step (4)

The protecting group Pg may be removed using conventional methods, for example  
when Pg is a pivaloyloxymethyl group it may be removed by treating the compound of  
20 Formula IVc with a methanolic ammonia solution.

The compound of formula IV may, for example, be prepared starting from an aniline of the Formula V as illustrated in Reaction Scheme 2.

#### Reaction Scheme 2



wherein X is as hereinbefore defined.

**Notes:**

Steps 1 and 2 may be carried out using analogous conditions to the processes described in Organic Syntheses, Coll. Vol. 1, p 327-330; J. Org. Chem. 1969, 34, 3484-3489.

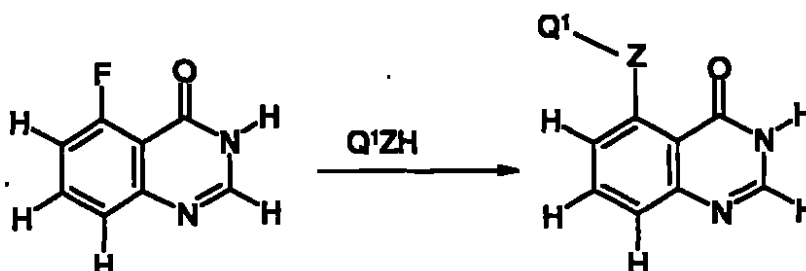
- 5 Step 3 may be carried out using analogous conditions to the process described in J. Org. Chem. 1952, 17, 141-148; J. Med. Chem. 1994, 37, 2106-2111.

Anilines of Formula V are commercially available compounds, or they are known in the literature, or can be prepared using well known processes in the art.

In an alternative process the compound of formula III may be obtained according to

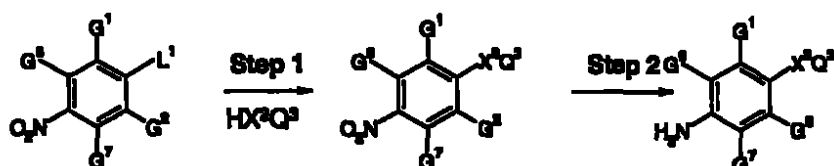
10 **Reaction Scheme 1a:**

**Reaction Scheme 1a**



- The reaction is conveniently performed in the presence of a suitable base. Suitable bases are  
15 as herein described under process (a), for example sodium hydride. The reaction is  
conveniently performed in a suitable inert solvent, for example *N,N*-dimethylacetamide.  
Reaction Scheme 1a is particularly suitable for the preparation of compounds of the formula  
III in which Z is O. The 5-fluoro-3,4-dihydroquinazoline starting material is commercially  
available or can be prepared using conventional methods, for example as described in J. Org.  
20 Chem. 1952, 17, 164-176.

Compounds of the Formula  $Q^2NHR^1$  are commercially available compounds, or they  
are known in the literature, or can be prepared using conventional synthetic methods. For  
example when  $Q^2$  is a group of the formula Ia the compound of the formula  $Q^2NHR^1$  may be  
prepared in accordance with Reaction Scheme 3 or Reaction Scheme 4.

Reaction Scheme 3

wherein  $X^2$  is as hereinbefore defined, for example,  $NR^6$ , S, O or  $NR^6C(R^6)_2$  and  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$ ,  $G^4$ ,  $G^5$ ,  $L^1$ ,  $Q^3$  and  $R^6$  are as hereinbefore defined, except any functional group is protected if necessary, and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

Notes

Step 1 may be performed under analogous conditions to those used in process (a) described above. The compounds of the formula  $HX^2Q^3$  are commercially available, or they are known in the literature, or can be prepared using well known processes in the art.

The reduction of the nitro group in step 2 may be carried out under standard conditions, for example by catalytic hydrogenation over a platinum/carbon, palladium/carbon or nickel catalyst, treatment with a metal such as iron, titanium chloride, tin II chloride or indium, or treatment with another suitable reducing agent such as sodium dithionite.

In an variation of process (a) the reduction of the nitro-compound in step 2 of reaction scheme 3 may be carried out as described above, followed directly with reaction with the compound of of formula II in a telescoped process, thereby avoiding the need to isolate the compound of the formula  $Q^3NHR^1$ .

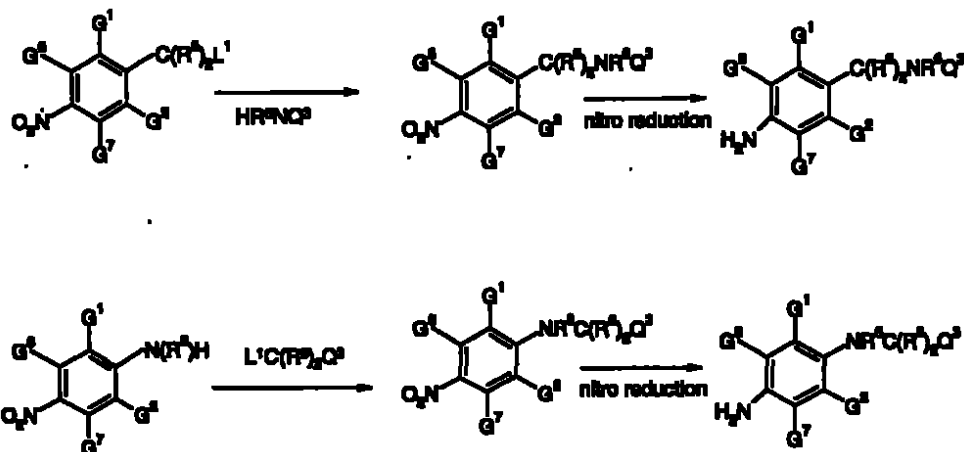
When  $Q^2$  is a compound of the formula 1a in which  $X^2$  is  $OCH_2$  compounds of the formula  $Q^3NHR^1$  may, for example, be prepared by reacting the starting nitro compound shown in Reaction Scheme 3 in which  $L^1$  is OH with a compound of the formula  $Q^3CH_2$ -halide (for example  $Q^3CH_2$ -bromide). The nitro group may then be reduced to an amino group by using step 2 of the process in Reaction Scheme 3. Such compounds may also be prepared by reacting the starting nitro compound shown in Reaction Scheme 3 in which  $L^1$  is halide with a compound of the formula  $Q^3CH_2OH$ , followed by reduction of the nitro group as described above in Reaction Scheme 3.

Compounds of the formula  $Q^3CH_2OH$  are known or may be prepared using known methods, for example by reduction of the corresponding ester of the formula  $Q^3COOR$ , wherein R is, for example (1-6C)alkyl, or benzyl, with a suitable reducing agent, for example sodium borohydride.

5 When  $Q^2$  is a compound of the formula 1a in which  $X^2$  is  $OCH_2$  compounds of the formula  $Q^2NER^1$  may, for example, be prepared by coupling the starting nitro compound shown in Reaction Scheme 3 in which  $L^1$  is OH with a compound of the formula  $Q^3CH_2OH$ , conveniently in the presence of a suitable dehydrating agent. Suitable conditions for performing this reaction are analogous to those described below in relation to Process(b).

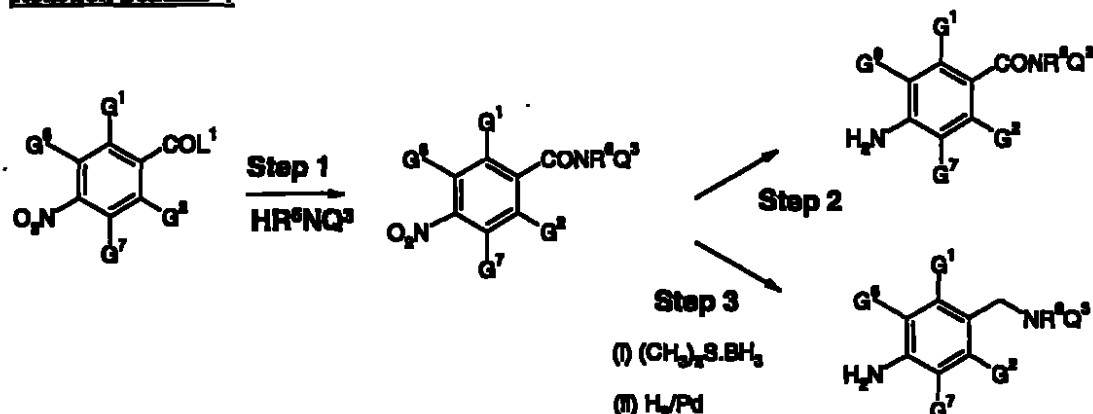
10 When Q<sup>2</sup> is a compound of the formula 1a in which X<sup>2</sup> is C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup> or NR<sup>6</sup>C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> compounds of the formula Q<sup>2</sup>NHR<sup>1</sup> may, for example, be prepared according to Reaction Scheme 3a:

### Reaction Scheme 3a



wherein G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>6</sup>, G<sup>7</sup>, L<sup>1</sup>, Q<sup>3</sup> and R<sup>6</sup> are as hereinbefore defined, except any functional group is protected if necessary, and whereafter any protecting group that is present is removed by

20 conventional means. The first step of Reaction Scheme 3a may be performed under analogous conditions to those used in process (a) described above. The starting nitro compounds and the compounds of the formula  $Q^3NR^6H$  and  $Q^3C(R^6)_2L^1$  are commercially available, or they are known in the literature, or can be prepared using well known processes in the art. The reduction of the nitro group in step 2 may be carried out under analogous conditions to those  
25 described above for Reaction Scheme 3.

Reaction Scheme 4

wherein  $G^1, G^2, G^6, G^7, Q^3$  and  $R^6$  are as hereinbefore defined, except any functional group is protected if necessary, and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means, and  $L^1$  is a suitable leaving group such as halide, for example chloro.

Notes

Suitable for the preparation of those compounds wherein  $X^2$  is CO or  $CH_2NR^6$ .

Step 1 may be carried out under analogous conditions to those used in process (a) described above.

The reduction of the nitro group in step 2 may be carried out as described above in Reaction Scheme 3.

When  $Q^2$  is a compounds of the formula Ia in which  $X^2$  is CO and  $Q^3$  is a nitrogen containing heterocyclyl group linked to  $X^2$  by a nitrogen atom, the compound of the formula  $Q^2NHR^1$  may be prepared by coupling the starting nitro compound shown in Reaction Scheme 3 in which  $L^1$  is carboxy with a compound of the formula  $Q^3H$  in the presence of a suitable coupling agent, for example O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluoro-phosphate (HATU). Suitable conditions for this reaction are analogous to those described in relation to process (j) below.

When  $Q^2$  is a compound of the formula Ib, Ic, Id and Ie, the compound of the formula  $Q^2NHR^1$  may be prepared, for example, by reacting an appropriate nitro-indole or nitro indazole with a compound of the formula  $Q^4X^3$ -halide, suitably in the presence of a base. The reaction is conveniently carried out in a suitable inert solvent, under analogous conditions to those described for Process (a). The nitro group on the resulting indole or indazole may then be reduced to an amino group using an analogous process to that described in step 2 in Reaction Scheme 3.

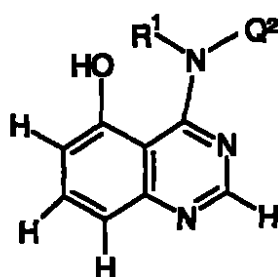


92  
✓

**Process (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



- 5 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 VI



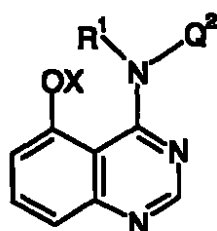
VI

- wherein  $R^1$  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  
10 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  
15 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, 0 to 150°C, preferably at or near ambient temperature.

The quinazoline of the Formula VI may be obtained by conventional procedures. For example, by cleavage of the group represented by X from the compound of the Formula VII

20



VII

wherein X is as defined hereinbefore and  $R^1$  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.

The cleavage reaction is conveniently carried out as hereinbefore described in relation to step (1) in Reaction Scheme 1.

The compound of Formula VII may be prepared by for example reacting the compound of the Formula (IV) as hereinbefore defined, with a halogenating agent such as thionyl chloride, phosphoryl chloride or a mixture of carbon tetrachloride and triphenylphosphine. The resulting compound is then reacted with a compound of the Formula



wherein  $Q^2$  and  $R^1$  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. The halogenation reaction may be performed under analogous conditions to those described above in relation to the reaction with the compound of the

15 Formula III. The subsequent reaction with the compound of the Formula  $Q^2NHR^1$  may be performed under analogous conditions to those described above in relation to the reaction with the compound of the Formula II.

Process(c) For the production of those compounds of the Formula I wherein Z is an oxygen atom, the reaction, conveniently in the presence of a suitable base, of an alcohol of the

20 Formula



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 VIII



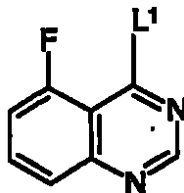
VIII

25 wherein  $R^1$  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 base includes, for example a strong non-nucleophilic base such as an alkali metal hydride, for example sodium hydride, or an alkali metal amide, for example lithium di-isopropylamide (LDA).

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, 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 150°C. Conveniently, this reaction may also be performed by heating the reactants in a sealed vessel using a suitable heating apparatus such as a microwave heater.

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



IX

wherein  $L^1$  is a displaceable group as defined hereinbefore (such as halogeno, for example chloro), may be reacted with a compound of the Formula



wherein  $Q^2$  and  $R^1$  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. The reaction may be performed under analogous conditions to those described above under Process (a).

The quinazoline of Formula IX may be obtained using conventional methods, for example 5-fluoro-3,4-dihydroquinazolin-4-one 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, as described in relation to Process (a) above.

**Process (d)** For the production of those compounds of the Formula I wherein Q<sup>1</sup> or Q<sup>2</sup> contains a primary or secondary amino group, the cleavage of the corresponding compound of Formula I wherein Q<sup>1</sup> or Q<sup>2</sup> 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.

**Process (e)** For the production of those compounds of the Formula I wherein Q<sup>1</sup> or Q<sup>2</sup> 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<sup>1</sup> or Q<sup>2</sup> contains a hydroxy group or a primary or secondary amino group as appropriate.

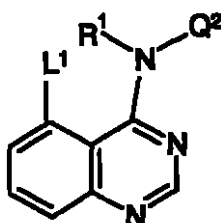
A suitable alkylating agent is, for example, any agent known in the art for the alkylation of hydroxy to alkoxy or substituted alkoxy, or for the alkylation of amino to alkylamino or substituted alkylamino, for example an alkyl or substituted alkyl halide, for example a (1-6C)alkyl chloride, bromide 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. An analogous procedure may be used to introduce optionally substituted (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkenylamino, (2-6C)alkynyloxy or (2-6C)alkynylamino groups into Q<sup>1</sup> or Q<sup>2</sup>. Examples of substituents that may be introduced to a compound of formula I using this process (e) include, for example the substitution of an NH group in a heterocyclyl represented by Q<sup>1</sup> with an ethyl, allyl, 2-propynyl, 2-methoxyethyl or acetylmethyl, carbamoyl or methanesulphonyl group.

**Process (f)** For the production of those compounds of the Formula I wherein Q<sup>1</sup> contains an amino-hydroxy-disubstituted (1-6C)alkoxy group (such as 2-hydroxy-3-piperidinopropoxy, 2-hydroxy-3-methylaminopropoxy, 3-dimethylamino-2-hydroxypropoxy or 3-[N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-2-hydroxypropoxy), the reaction of a compound of the Formula I wherein Q<sup>1</sup> contains an epoxy-substituted (1-6C)alkoxy group with a heterocycle or an appropriate amine.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert diluent or

carrier as defined hereinbefore and at a temperature in the range 10 to 150°C, preferably at or near ambient temperature.

**Process (g)** The reaction, conveniently in the presence of a suitable base as defined hereinbefore, of a quinazoline of the Formula X



X

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



- wherein  $Q^1$  and Z 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.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable base, such as an alkali metal hydride, for example sodium hydride.

- The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert diluent or carrier as defined hereinbefore and at a temperature in the range 10 to 150°C, preferably at or near 125°C.

The compound of Formula X may be prepared using an analogous procedure to that described for the preparation of Formula VIII, except that the 5-fluoro atom is replaced by  $L^1$ .

- Process (h)** For the production of those compounds of the Formula I wherein  $Q^1$  contains an amino-substituted (1-6C)alkoxy group (such as 3-piperidinopropoxy, 3-methylaminopropoxy or 3-dimethylaminopropoxy), the reaction of a compound of the Formula I wherein  $Q^1$  contains a halogeno-substituted (1-6C)alkoxy group with an appropriate amine or a heterocycle containing a ring NH group.

- The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert diluent or carrier as defined hereinbefore and at a temperature in the range 10 to 150°C, preferably at or near ambient temperature.

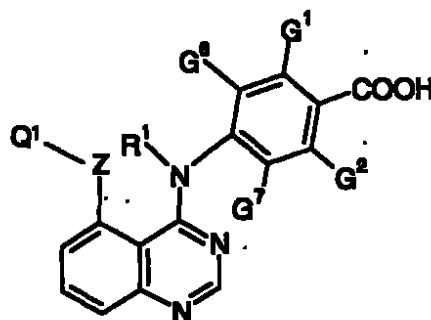
**Process (i)** For the production of those compounds of the Formula I wherein a heterocycl

group in  $Q^1$  or  $Q^3$  contains an S- or N-oxide the oxidation of a ring N or S atom in compound of the Formula (I). Suitable oxidizing agents include for example, a peracid (such as m-chloroperbenzoic acid) or perphthalic acid. The reaction is conveniently carried out in a suitable inert solvent or diluent (such as dichloromethane) at a suitable temperature (such as — 5 to 50°C).

**Process (j)** For the production of those compounds wherein  $Q^2$  is a group of the formula 1a wherein:

- (i) the group  $X^2-Q^3$  is  $CON(R^6)Q^3$  wherein  $R^6$  and  $Q^3$  are as hereinbefore defined, or
- (ii) the group  $X^2-Q^3$  is  $COQ^3$  and  $Q^3$  is a nitrogen linked heterocyclyl group,

10 the coupling of the carboxy substituted quinazoline of the formula XI



XI

or a reactive derivative thereof, with an amine of the formula  $NH(R^6)Q^3$  or  $Q^3H$  (when  $Q^3$  is a nitrogen containing heterocyclyl group, for example homopiperidine) as appropriate, wherein  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $Q^1$ ,  $Q^3$ ,  $Z$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are as hereinbefore defined except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means. The coupling reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable coupling agent, such as a carbodiimide, or a suitable peptide coupling agent, for example O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluoro-phosphate. The coupling reaction is conveniently carried out in an inert solvent such as 1-methyl-2-pyrrolidinone, preferably in the presence of a suitable base, such as an organic amine, for example di-isopropylethylamine.

By 'reactive derivative' of a compound by the formula XI is meant a derivative of carboxylic acid of formula XI that will react with the amine to give the corresponding amide. Such reactive derivatives include, for example, an acid chloride of the compound of formula XI.

The compound of formula XI may be prepared using process (a) above by reacting a compound of the formula II with an appropriately protected 4-aminobenzoic acid (for example an alkyl or aryl 4-aminobenzoate), followed by removal of the carboxylic acid protecting group using a conventional deprotection technique for the removal of such groups (for

5 example acid hydrolysis in HCl)

**Process (k)** For the production of those compounds wherein  $Q^2$  is a group of the formula Ia wherein:

(i)  $X^2Q^3$  is  $OCH_2Q^3$  and  $Q^3$  is aryl or heteroaryl, or

(ii)  $X^2Q^3$  is  $OQ^3$  and  $Q^3$  is heteroaryl,

10 the reaction the reaction, optionally in the presence of a base, of a compound of formula I wherein  $Q^2$  is a group of the formula Ia as defined hereinbefore except that the group  $X^2Q^3$  in formula Ia is OH, with a compound of the formula  $L^1CH_2Q^3$  or  $L^1Q^3$  wherein  $L^1$  is a displaceable group, and  $Q^3$  is as defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, and whereafter any protecting group that is present is removed by  
15 conventional means. Suitable displaceable groups are, for example halogeno such as chloro, or alkanesulphonyloxy, such as mesyloxy. The reaction is conveniently carried out in an inert solvent such as or a dipolar aprotic solvent for example N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidin-2-one or dimethylsulphoxide, or acetonitrile. The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable base, as described in  
20 relation to process (a) above, such as an alkali metal carbonate, for example potassium carbonate. Generally the reaction is suitably performed at a temperature of from -10 to 120°C, conveniently at or near ambient temperature.

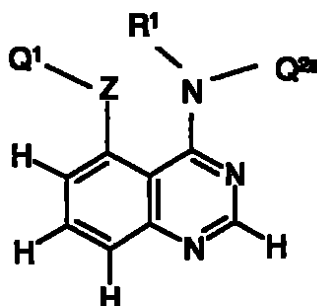
The starting material, the compound of formula I wherein  $Q^2$  is a group of the formula Ia wherein  $X^2Q^3$  is OH may be prepared using an analogous process to one of those described  
25 herein for the preparation of compounds of the Formula I. For example, Process (a) may be used wherein a compound of the Formula II as hereinbefore described is reacted with an appropriate 4-aminophenol. Compounds of the formula  $L^1CH_2Q^3$  or  $L^1Q^3$  are known or may be prepared using conventional procedures.

**Process (l)** For the production of those compounds of the formula I wherein  $Q^1$  contains an  
30 (2-6C)alkanoylamino or substituted (2-6C)alkanoylamino, the acylation of a quinazoline derivative of the formula I wherein  $Q^1$  contains an amino group. A suitable acylating agent is, for example, any agent known in the art for the acylation of amino to acylamino, for example an acyl halide, for example a (2-6C)alkanoyl chloride or bromide, conveniently in the

presence of a suitable base, as defined hereinbefore, an alkanolic acid anhydride or mixed anhydride, for example a (2-6C)alkanoic acid anhydride such as acetic anhydride or the mixed anhydride formed by the reaction of an alkanolic acid and a (1-4C)alkoxycarbonyl halide, for example a (1-4C)alkoxycarbonyl chloride, in the presence of a suitable base as defined  
 5 hereinbefore. In general the acylation is carried out in a suitable inert solvent or diluent as defined hereinbefore and at a temperature, in the range, for example, -30°C to 120°C, conveniently at or near ambient temperature.

An analogous process may be used to prepare compounds of the formula I containing an (1-6C)alkanesulphonylamino group or substituted alkanesulphonylamino group except the  
 10 corresponding (1-6C)alkanesulphonylhalide or or substituted alkanesulphonylhalide (for example methanesulphonyl chloride) is used in place of the acylhalide.

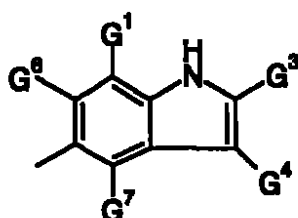
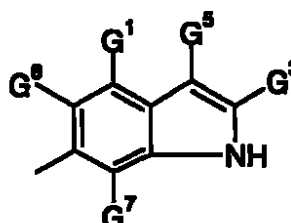
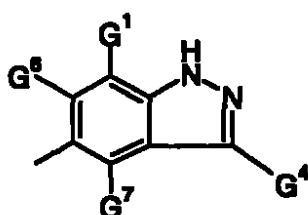
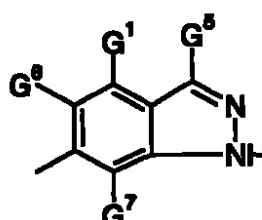
**Process (m):** For the production of those compounds of the Formula I wherein Q<sup>2</sup> is an indole or indazole derivative of the formula Ib, Ic, Id or Ie as hereinbefore defined, the reaction, conveniently in the presence of a suitable base, of a compound of the formula  
 15 Q<sup>4</sup>X<sup>3</sup>L<sup>1</sup>, wherein L<sup>1</sup> is a displaceable group and Q<sup>4</sup> and X<sup>3</sup> have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, with a compound of the formula XII,



XII

20 wherein Q<sup>1</sup> and R<sup>1</sup> have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, and Q<sup>2ᵃ</sup> is selected from a compound of the formula Ib', Ic', Id' and Ie'



**Ib'****Ic'****Id'****Ie'**

wherein  $G^1$ ,  $G^4$ ,  $G^3$ ,  $G^6$  and  $G^7$  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.

- S Suitable displaceable groups represented by  $L^1$  are as hereinbefore described herein in relation to process (a), such as halogeno, for example chloro.

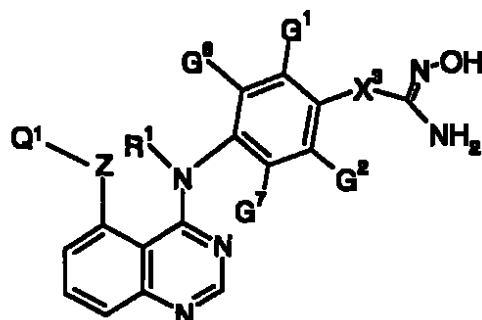
The reaction is conveniently carried out in the presence of a base. Suitable bases are as hereinbefore described in relation to Process (a), for example sodium hydride.

- The reaction is conveniently performed in a suitable inert solvent, for example or a  
 10 dipolar aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or N-methylpyrrolidin-2-one. The reaction is conveniently carried out at a temperature in the range, for example, 10 to 250°C, preferably in the range 20 to 80°C.

- The starting material of the formula XII may be obtained using analogous processes to those described herein, for example using process (a) by reacting a quinazoline of the Formula  
 15 II as hereinbefore described with the appropriate amino substituted indole or indazole derivative of the compounds of the formulae **Ib'**, **Ic'**, **Id'** or **Ie'**.

Compounds of the formula  $Q^4X^3L^1$  are known or may be prepared using conventional procedures.

**Process (n)** For the production of those compounds of the Formula I wherein Q<sup>2</sup> is a group of the formula Ia wherein Q<sup>3</sup> is 1,2,4-oxadiazol-4-yl, or 5-alkyl substituted 1,2,4-oxadiazol-4-yl, the ring closure of the hydroxyamidine of the formula XIII

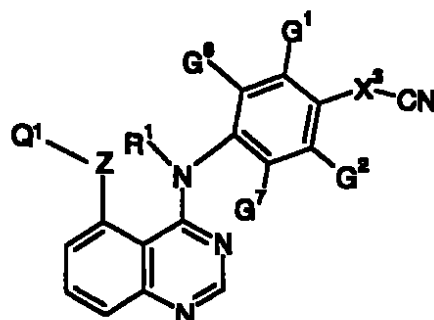


XIII

5 wherein Q<sup>1</sup>, Z, R<sup>1</sup>, X<sup>3</sup>, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>6</sup> and G<sup>7</sup> have any of the meanings defined hereinbefore, except that any functional group is protected if necessary, with an orthoester of the formula RCO(OCH<sub>3</sub>) or carboxylic acid of the formula RCOOH, wherein R is hydrogen or (1-6C)alkyl, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means. The reaction is conveniently performed in the presence of an acid, such as formic acid. The  
 10 reaction may be performed at a temperature of from ambient to 120°C, preferably at or near to ambient temperature. Process (n) is especially suitable for those compounds of the formula I wherein X<sup>3</sup> is OCH<sub>2</sub>.

The hydroxyamidine of the formula XIII may be prepared by conventional procedures, for example by reacting a compound of the formula XIV

15

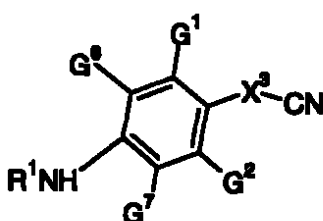


XIV

wherein Q<sup>1</sup>, Z, R<sup>1</sup>, X<sup>3</sup>, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>6</sup> and G<sup>7</sup> have any of the meanings defined hereinbefore, except that any functional group is protected if necessary, with hydroxylamine, conveniently

in the presence of a base, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means. Suitable bases that may be used in this reaction are as hereinbefore defined in relation to process (a), for example an alkali metal carbonate such a potassium carbonate. The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent  
 5 such as a polar solvent, for example in aqueous ethanol. The reaction is suitably carried out at a temperature of from 30 to 100°C, for example from 70 to 100°C.

The compound of the formula XIV may be prepared using an analogous process to those described herein for the preparation of compounds of the formula I. For example process (a) may be used by reacting a quinazoline of the formula II as hereinbefore defined  
 10 with an aniline of the formula XV:

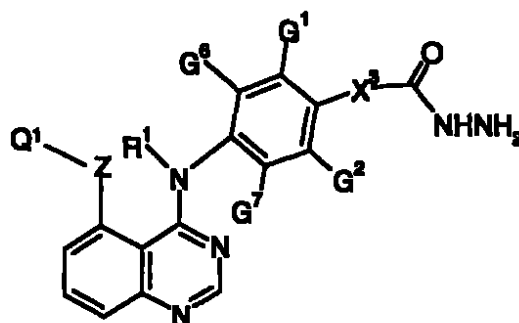


XV

wherein R¹, X³, G¹, G², G⁶ and G⁷ have any of the meanings defined hereinbefore, except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present  
 15 is removed by conventional means. Suitable conditions for this reaction are as described for process (a).

Anilines of formula XV are known or may be prepared using conventional techniques, for example using analogous processes to those described above for the preparation of starting materials of the formula Q²NHR¹. For example when X³ is OCH₂ the compound of the  
 20 formula XV may be prepared may, for example, be prepared by reacting the starting nitro compound shown in Reaction Scheme 3 in which L¹ is OH with chloroacetonitrile. The nitro group may then be reduced to an amino group by using step 2 of the process in Reaction Scheme 3.

**Process (o)** For the production of those compounds of the Formula I wherein Q¹ is a group  
 25 of the formula Ia wherein Q³ is 5-amino-1,3,4-oxadiazol-5-yl, the cyclisation, conveniently in the presence of a base, of the compound of the formula XVI

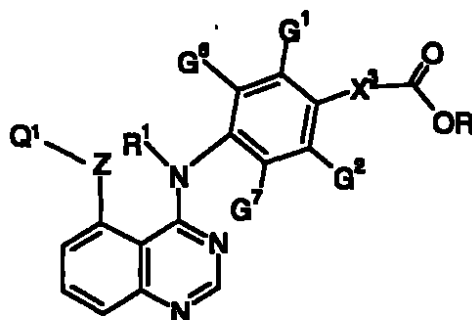


XVI

wherein  $Q^1$ ,  $Z$ ,  $R^1$ ,  $X^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^6$  and  $G^7$  have any of the meanings defined hereinbefore, except that any functional group is protected if necessary, with a cyanogen halide (for example cyanogen bromide), whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

Suitable bases that may be used in this reaction are as hereinbefore defined in relation to process (a), for example potassium hydrogen carbonate. The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent such as a polar solvent, for example in aqueous ethanol. The reaction is suitably carried out at a temperature of from  $-10$  to  $40^\circ\text{C}$ , for example from  $-5^\circ\text{C}$  to ambient temperature.

Compounds of the formula XVI may be prepared by conventional procedures, for example by reacting, conveniently in the presence of a base, an ester of formula XVII



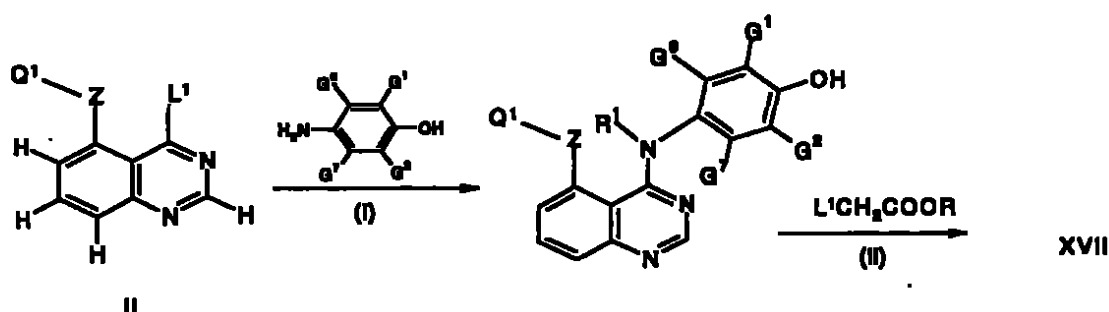
XVII

wherein  $R$  is (1-6C)alkyl or benzyl and  $Q^1$ ,  $Z$ ,  $R^1$ ,  $X^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^6$  and  $G^7$  have any of the meanings defined hereinbefore, except that any functional group is protected if necessary, with hydrazine, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means. Suitable bases that may be used are as hereinbefore defined in relation to process (a), for

example an organic base such as pyridine. The reaction is conveniently performed in a suitable inert solvent such as, for example ethanol.

The ester of formula XVII may be prepared may be prepared using an analogous process to those described herein for the preparation of compounds of the formula I. For  
 5 example when  $X^3$  is  $OCH_2$  compounds of the formula XVII may be prepared according to Reaction Scheme 5.

#### Reaction Scheme 5



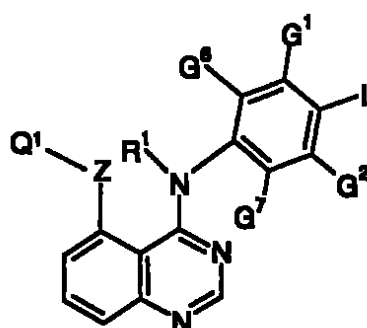
wherein  $R$  is (1-6C)alkyl or benzyl and  $Q^1$ ,  $Z$ ,  $R^1$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$ ,  $G^4$  and each  $L^1$  have any of the  
 10 meanings defined hereinbefore, except that any functional group is protected if necessary,

(i) is suitably performed under analogous conditions to those described herein for process (a) hereinbefore

(ii) is suitable performed under analogous conditions to those described for process (k)

15 hereinbefore.

**Process (p)** For the production of those compounds of the Formula I wherein  $Q^2$  is a group of the formula Ia wherein  $Q^3$  is aryl or heteroaryl and  $X^3$  is S, the coupling of the compound of formula XVIII



XVIII

wherein  $Q^1$ ,  $Z$ ,  $R^1$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^6$  and  $G^7$  have any of the meanings defined hereinbefore, except that any functional group is protected if necessary, with a compound of the formula  $Q^3SH$ , wherein  $Q^3$  is aryl or heteroaryl as defined hereinbefore, except that any functional group is  
 5 protected if necessary, in the presence of cuprous bromide, and a base, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

Suitable bases for the reaction include, for example organic bases such as diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene. The reaction is suitably performed under anhydrous conditions in an inert solvent, for example a hydrocarbon solvent such as toluene. The  
 10 reaction is suitably performed at a temperature of from 80 to 150°C, for example from 90 to 130°C.

Compounds of the formula XVIII may be prepared using analogous processes for the preparation of the compounds of the formula I described herein. For example a compound of formula XVIII may be prepared using an analogous process to Process (a) by reacting a  
 15 compound of the formula II with an appropriate 4-iodoaniline.

**Process (g)** For the production of those compounds of the Formula I wherein  $Q^1$  or  $Q^2$  contains an (1-6C)alkylamino, substituted (1-6C)alkylamino group or a nitrogen linked heterocyclyl group (for example when  $Q^1$  is 1-(4-methylpiperazin-1-yl)cyclohexan-4-yl), the reductive amination of an aldehyde or ketone group in a compound of formula I, with a  
 20 (1-6C)alkylamino, substituted (1-6C)alkylamino group or a heterocyclyl group containing an NH group in the presence of a suitable reducing agent. A suitable reducing agent is, for example, a hydride reducing agent, for example an alkali metal aluminium hydride such as lithium aluminium hydride, formic acid or, preferably, an alkali metal borohydride such as sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, sodium triethylborohydride, sodium  
 25 trimethoxyborohydride and sodium triacetoxymethylborohydride. The reaction is conveniently

performed in a suitable inert solvent or diluent, for example tetrahydrofuran or 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 conveniently performed at a temperature in the range, for example, 10 to 100°C, conveniently at or near ambient temperature.

An analogous reductive amination to that described above may be used to introduce an alkyl or substituted alkyl group onto a primary or secondary amine group in a compound of the formula I by reductive amination with a corresponding ketone in the presence of a suitable reducing agent. For example, for the production of those compounds of the Formula I wherein Q<sup>1</sup> or Q<sup>2</sup> contains a N-methyl group, the corresponding compound containing an NH group may be reacted with formaldehyde in the presence of a suitable reducing agent as described above.

**Process (r)** The conversion of one compound of the Formula I into another compound of the Formula I.

It will be appreciated that certain of the various ring substituents in the compounds of the present invention may be introduced by standard aromatic substitution reactions or generated by conventional functional group modifications either prior to or immediately following the processes mentioned above (for example as in process (r)), and as such are included in the process aspect of the invention. Such reactions and modifications include, for example, introduction of a substituent by means of an aromatic substitution reaction, reduction of substituents, alkylation of substituents and oxidation of substituents. The reagents and reaction conditions for such procedures are well known in the chemical art. Particular examples of aromatic substitution reactions include the introduction of a nitro group using concentrated nitric acid, the introduction of an acyl group using, for example, an acyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; the introduction of an alkyl group using an alkyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; and the introduction of a halogeno group. Particular examples of modifications include the oxidation of alkylthio to alkylsulphinyl or alkylsulphonyl; the substitution of an NH group in Q<sup>1</sup> or Q<sup>2</sup> by the reaction with an optionally substituted alkyl halide, an optionally substituted alkenyl halide, an optionally substituted alkynyl halide or optionally substituted alkanoyl halide

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

- 5        The inhibitory activities of compounds were assessed in non-cell based protein tyrosine kinase assays as well as in cell based proliferation assays before their *in vivo* activity was assessed in Xenograft studies.

##### **a) Protein Tyrosine Kinase phosphorylation Assays**

- 10       This test measures the ability of a test compound to inhibit the phosphorylation of a tyrosine containing polypeptide substrate by an enzyme selected from the EGFR kinase, erbB2 kinase and erb4 kinase.

- Recombinant intracellular fragments of EGFR, erbB2 and erbB4 (accession numbers X00588, X03363 and L07868 respectively) were cloned and expressed in the baculovirus/SF21 system. Lysates were prepared from these cells by treatment with ice-cold  
15       lysis buffer (20mM N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulphonic acid (HEPES) pH7.5, 150mM NaCl, 10% glycerol, 1% Triton X-100, 1.5mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM ethylene glycol-bis(β-aminoethyl ether) N',N',N',N'-tetraacetic acid (EGTA), plus protease inhibitors and then cleared by centrifugation.

- Constitutive kinase activity of these recombinant proteins was determined by their  
20       ability to phosphorylate a synthetic peptide (made up of a random co-polymer of Glutamic Acid, Alanine and Tyrosine in the ratio of 6:3:1). Specifically, Maxisorb™ 96-well immunoplates were coated with synthetic peptide (0.2μg of peptide in a 200μl phosphate buffered saline (PBS) solution and incubated at 4°C overnight). Plates were washed in 50mM HEPES pH 7.4 at room temperature to remove any excess unbound synthetic peptide. EGFR,  
25       erbB2 or erbB4 activities were assessed by incubation in peptide coated plates for 20 minutes at room temperature in 100mM HEPES pH 7.4 at room temperature, adenosine triphosphate (ATP) at Km concentration for the respective enzyme, 10mM MnCl<sub>2</sub>, 0.1mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 0.2mM DL-dithiothreitol (DTT), 0.1% Triton X-100 with test compound in DMSO (final concentration of 2.5%). Reactions were terminated by the removal of the liquid components  
30       of the assay followed by washing of the plates with PBS-T (phosphate buffered saline with 0.5% Tween 20).



The immobilised phospho-peptide product of the reaction was detected by immunological methods. Firstly, plates were incubated for 90 minutes at room temperature with anti-phosphotyrosine primary antibodies that were raised in the mouse (4G10 from Upstate Biotechnology). Following extensive washing, plates were treated with Horseradish Peroxidase (HRP) conjugated sheep anti-mouse secondary antibody (NXA931 from Amersham) for 60 minutes at room temperature. After further washing, HRP activity in each well of the plate was measured colorimetrically using 2,2'-Azino-di-[3-ethylbenzthiazoline sulphonate (6)] diammonium salt crystals (ABTS™ from Roche) as a substrate.

Quantification of colour development and thus enzyme activity was achieved by the measurement of absorbance at 405nm on a Molecular Devices ThermoMax microplate reader. Kinase inhibition for a given compound was expressed as an IC<sub>50</sub> value. This was determined by calculation of the concentration of compound that was required to give 50% inhibition of phosphorylation in this assay. The range of phosphorylation was calculated from the positive (vehicle plus ATP) and negative (vehicle minus ATP) control values.

**15 b) KB cell proliferation assay**

This assay measures the ability of a test compound to inhibit the proliferation of KB cells (human naso-pharyngeal carcinoma obtained from the American Type Culture Collection (ATCC)).

KB cells (human naso-pharyngeal carcinoma obtained from the ATCC) were cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) containing 10% foetal calf serum, 2 mM glutamine and non-essential amino acids at 37°C in a 7.5% CO<sub>2</sub> air incubator. Cells were harvested from the stock flasks using Trypsin/ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). Cell density was measured using a haemocytometer and viability was calculated using trypan blue solution before being seeded at a density of  $1.25 \times 10^3$  cells per well of a 96 well plate in DMEM containing 2.5% charcoal stripped serum, 1mM glutamine and non-essential amino acids at 37°C in 7.5% CO<sub>2</sub> and allowed to settle for 4 hours.

Following adhesion to the plate, the cells are treated with or without BGF (final concentration of 1ng/ml) and with or without compound at a range of concentrations in dimethylsulphoxide (DMSO) (1% final) before incubation for 4 days. Following the incubation period, cell numbers were determined by removal of the media by aspiration and incubating with 50µl of 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT)

(stock 5mg/ml) for 2 hours. MTT solution was then removed by aspiration, allowed to air dry and the cells dissolved upon the addition of 100µl of DMSO.

Absorbance of this solubilised cells was read at 540nm to quantify cell biomass.

Inhibition of proliferation was expressed as an IC<sub>50</sub> value. This was determined by calculation of the concentration of compound that was required to give 50% inhibition of proliferation. The range of proliferation was calculated from the positive (vehicle plus EGF) and negative (vehicle minus EGF) control values.

**c) H16N-2 cell proliferation assay**

This assay measures the ability of a test compound to inhibit heregulin β or EGF driven proliferation of H16N-2 cells. These non-neoplastic epithelial cells respond in a proliferative manner to stimulation with either EGF or heregulin β (Ram, G.R. and Ethier, S.P. (1996) *Cell Growth and Differentiation*, 7, 551-561) were isolated human mammary tissue (Band, V. and Sager, R. Tumour progression in breast cancer. In: J. S. Rhim and A. Dritschilo (eds.), *Neoplastic Transformation in human Cell Culture*, pp 169-178. Clifton, NJ: Humana Press, 1991) and were obtained from the Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney Street, Boston, Massachusetts 02115.

H16N-2 cells were routinely cultured in culture medium (a 1:1 mix of Gibco F12 and Ham's αMEM media containing 1 % foetal calf serum, 10mM HEPES, 1µg/ml Insulin, 12.5ng/ml EGF; 2.8µM Hydrocortisone, 2nM Estradiol 5µM Ascorbic Acid, 10µg/ml Transferrin, 0.1mM Phosphoethanolamine, 15nM Sodium Selenite, 2mM Glutamine, 10nM Tri-iodo-thyrone, 35µg/ml Bovine pituitary Extract and 0.1mM Ethanolamine) at 37°C in a 7.5% CO<sub>2</sub> air incubator. Cells were harvested from the stock flasks using Trypsin/ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). Cell density was measured using a haemocytometer and viability was calculated using trypan blue solution before being seeded at a density of 1.0x10<sup>3</sup> cells per well of a 96 well plate in the above media at 37°C in 7.5% CO<sub>2</sub> and allowed to settle for 72 hours.

Following this, the cells were starved of serum for 24 hours upon the addition of starvation medium (a 1:1 mix of Gibco F12 and Ham's αMEM media containing, 10mM HEPES, 2nM Estradiol, 5µM Ascorbic Acid, 10µg/ml Transferrin, 0.1mM Phosphoethanolamine, 15nM Sodium Selenite, 2mM Glutamine, and 0.1mM Ethanolamine) and incubated at 37°C in 7.5% CO<sub>2</sub>. The cells were then treated with or without compound at a range of concentrations in dimethylsulphoxide (DMSO) (1% final) for two hours before the

109  
22

addition of exogenous ligand (at a final concentration of 100ng/ml of heregulin  $\beta$  or 5ng/ml of EGF) and incubation with both ligand and compound for 4 days at 37°C in 7.5% CO<sub>2</sub>.

Following the incubation period, cell numbers were determined by removal of the media by aspiration and incubating with 50 $\mu$ l of 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) (stock 5mg/ml) for 2 hours. MTT solution was then removed by aspiration, allowed to air dry and the cells dissolved upon the addition of 100 $\mu$ l of DMSO.

Absorbance of this solubilised cells was read at 540nm to quantify cell biomass.

Inhibition of proliferation was expressed as an IC<sub>50</sub> value. This was determined by calculation of the concentration of compound that was required to give 50% inhibition of proliferation.

- 10 The range of proliferation was calculated from the positive (vehicle plus ligand) and negative (vehicle minus ligand) control values.

**d) *In vivo* LoVo Xenograft assay**

This assay measures the ability of a test compound to inhibit the growth of a LoVo tumour cell xenograft (colorectal adenocarcinoma obtained from the ATCC) in Female Swiss athymic mice (Alderley Park, *nu/nu* genotype).

Female Swiss athymic (*nu/nu* genotype) mice were bred and maintained in Alderley Park in negative pressure Isolators (PFI Systems Ltd.). Mice were housed in a barrier facility with 12hr light/dark cycles and provided with sterilised food and water *ad libitum*. All procedures were performed on mice of at least 8 weeks of age. LoVo tumour cell xenografts were established in the hind flank of donor mice by sub-cutaneous injections of  $1 \times 10^7$  freshly cultured cells in 100 $\mu$ l of serum free media per animal. On day 5 post-implant, mice were randomised into groups of 7 prior to the treatment with compound or vehicle control that was administered once daily at 0.1ml/kg body weight. Tumour volume was assessed twice weekly by bilateral Vernier calliper measurement, using the formula  $(\text{length} \times \text{width}) \times \sqrt{(\text{length} \times \text{width}) \times (\pi/6)}$ , where length was the longest diameter across the tumour, and width was the corresponding perpendicular. Growth inhibition from start of treatment was calculated by comparison of the mean changes in tumour volume for the control and treated groups, and statistical significance between the two groups was evaluated using a Student's *t* test.

**e) *In vivo* BT-474 Xenograft assay**

30 This assay measures the ability of a test compound to inhibit the growth of a BT-474 tumour cell xenograft (human mammary carcinoma obtained from Dr Baselga, Laboratorio Recerca Oncologica, Paseo Vall D'Hebron 119-129, Barcelona 08035, Spain) in Female Swiss

110  
3  
H

athymic mice (Alderley Park, *nu/nu* genotype) (Baselga, J. *et al.* (1998) *Cancer Research*, 58, 2825-2831).

Female Swiss athymic (*nu/nu* genotype) mice were bred and maintained in Alderley Park in negative pressure Isolators (PFI Systems Ltd.). Mice were housed in a barrier facility with 12hr light/dark cycles and provided with sterilised food and water *ad libitum*. All procedures were performed on mice of at least 8 weeks of age. BT-474 tumour cell xenografts were established in the hind flank of donor mice by sub-cutaneous injections of  $1 \times 10^7$  freshly cultured cells in 100  $\mu$ l of serum free media with 50% Matrigel per animal. On day 14 post-implant, mice were randomised into groups of 10 prior to the treatment with compound or vehicle control that was administered once daily at 0.1ml/kg body weight. Tumour volume was assessed twice weekly by bilateral Vernier calliper measurement, using the formula (length x width) x  $\sqrt{(\text{length} \times \text{width}) \times (\pi/6)}$ , where length was the longest diameter across the tumour, and width was the corresponding perpendicular. Growth inhibition from start of treatment was calculated by comparison of the mean changes in tumour volume for the control and treated groups, and statistical significance between the two groups was evaluated using a Students *t* test.

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), (d) and (e):-

- Test (a):-  $IC_{50}$  in the range, for example, 0.001 - 10  $\mu$ M;
- Test (b):-  $IC_{50}$  in the range, for example, 0.001 - 20  $\mu$ M;
- Test (c):-  $IC_{50}$  in the range, for example, 0.001 - 20  $\mu$ M;
- Test (d):- activity in the range, for example, 1-200 mg/kg/day;
- Test (e):- activity in the range, for example, 1-200 mg/kg/day;

No physiologically unacceptable toxicity was observed in Test (d) or (e) 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.

We have found that the compounds of the present invention possess anti-proliferative properties such as anti-cancer properties that are believed to arise from their erbB family receptor tyrosine kinase inhibitory activity, particularly inhibition of the EGFR and/or erbB2 and/or erbB4 receptor tyrosine kinases, and especially the selective inhibition of erbB2 receptor tyrosine kinases. Accordingly the compounds of the present invention are expected to be useful in the treatment of diseases or medical conditions mediated alone or in part by erbB receptor tyrosine kinases, i.e. the compounds may be used to produce a erbB receptor tyrosine kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment. Thus the compounds of the present invention provide a method for the treatment of malignant cells characterised by inhibition of one or more of the erbB family of receptor tyrosine kinases. Particularly the compounds of the invention may be used to produce an anti-proliferative and/or pro-apoptotic and/or anti-invasive effect mediated alone or in part by the inhibition of erbB receptor tyrosine kinases. Particularly, the compounds of the present invention are expected to be useful in the prevention or treatment of those tumours that are sensitive to inhibition of one or more of the erbB receptor tyrosine kinases, such as EGFR and/or erbB2 and/or erbB4 kinase that are involved in the signal transduction steps which drive proliferation and survival of these tumour cells. Accordingly the compounds of the present invention are expected to be useful in the treatment and/or prevention of a number of hyperproliferative disorders by providing an anti-proliferative effect. These disorders include, for example psoriasis, benign prostatic hyperplasia (BPH), atherosclerosis and restenosis and, in particular, erbB2 receptor tyrosine kinase driven tumours. Such benign or malignant tumours may affect any tissue and include non-solid tumours such as leukaemia, multiple myeloma or lymphoma, and also solid tumours, for example bile duct, bone, bladder, brain/CNS, breast, colorectal, endometrial, gastric, head and neck, hepatic, lung, neuronal, oesophageal, ovarian, pancreatic, prostate, renal, skin, testicular, thyroid, uterine and vulval cancers.

According to this aspect of the invention there is provided a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

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 in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

2114

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an anti-proliferative effect 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  
5 hereinbefore defined.

According to a further aspect of the invention there is provided a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a  
10 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 erbB receptor tyrosine kinases, such as EGFR and/or erbB2 and/or erbB4, that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation of tumour cells.

15 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 one or more of the erbB family of receptor tyrosine kinases, such as EGFR and/or erbB2 and/or erbB4, that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation and/or survival of tumour cells in a warm-blooded animal, such as man, in need of such  
20 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 a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the prevention or treatment  
25 of those tumours which are sensitive to inhibition of one or more of the erbB family of receptor tyrosine kinases, such as EGFR and/or erbB2 and/or erbB4, that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation and/or survival of tumour cells.

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  
30 defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in providing a EGFR and/or erbB2 and/or erbB4 kinase inhibitory effect.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for providing a EGFR and/or an erbB2 and/or an erbB4 kinase inhibitory effect 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 a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in providing a EGFR and/or an erbB2 and/or an erbB4 kinase inhibitory effect.

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 selective erbB2 kinase inhibitory effect.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for providing a selective erbB2 kinase inhibitory effect 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 a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in providing a selective erbB2 kinase inhibitory effect.

By "a selective erbB2 kinase inhibitory effect" is meant that the quinazoline derivative of formula I is more potent against erbB2 receptor tyrosine kinase than it is against other kinases. In particular the quinazoline derivative of formula I is more potent against erbB2 receptor kinase than it is against EGFR tyrosine kinase. For example in a cellular assay (such as the H16N-2 assay described herein) the quinazoline derivative of formula I is at least 5 times, preferably at least 10 times more potent against erbB2 receptor tyrosine kinase driven proliferation than it is against EGFR tyrosine kinase driven proliferation, as determined from the relative IC<sub>50</sub> values

According to a further aspect of the present 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 treatment of a cancer selected from leukaemia, multiple myeloma, lymphoma, bile duct, bone, bladder, brain/CNS, breast, colorectal, endometrial, gastric, head and neck, hepatic, lung, neuronal, oesophageal, ovarian, pancreatic, prostate, renal, skin, testicular, thyroid, uterine and vulval cancer.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a

115  
X



method for treating a cancer selected from selected from leukaemia, multiple myeloma, lymphoma, bile duct, bone, bladder, brain/CNS, breast, colorectal, endometrial, gastric, head and neck, hepatic, lung, neuronal, oesophageal, ovarian, pancreatic, prostate, renal, skin, testicular, thyroid, uterine and vulval cancer in a warm-blooded animal, such as man, in need  
5 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 a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of a cancer  
10 selected from leukaemia, multiple myeloma, lymphoma, bile duct, bone, bladder, brain/CNS, breast, colorectal, endometrial, gastric, head and neck, hepatic, lung, neuronal, oesophageal, ovarian, pancreatic, prostate, renal, skin, testicular, thyroid, uterine and vulval cancer.

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

(i) 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  
20 example antifolates such as fluoropyrimidines like 5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside and hydroxyurea; 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  
25 taxotere); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, ansacrine, topotecan and camptothecin);

(ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and idoxifene), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example  
30 goserelin, leuprorelin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5  $\alpha$ -reductase such as finasteride;

- 117
- 128
- (iii) Agents which inhibit cancer cell invasion (for example metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function);
- (iv) other inhibitors of growth factor function, for example such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies (for example the anti-erbB2 antibody
- 5 trastuzumab [Herceptin<sup>TM</sup>] and the anti-erbB1 antibody cetuximab [C225]) , farnesyl transferase inhibitors, tyrosine kinase inhibitors and serine/threonine kinase inhibitors, for example inhibitors of the epidermal growth factor family (for example EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, AZD1839), N-(3-ethynylphenyl)-6,7-
- 10 bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) 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;
- (v) antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial
- 15 growth factor, (for example the anti-vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab [Avastin<sup>TM</sup>], compounds such as those disclosed in International Patent Applications WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354) and compounds that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin  $\alpha v \beta 3$  function and angiostatin);
- 20 (vi) vascular damaging agents such as Combretastatin A4 and compounds disclosed in International Patent Applications WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 and WO02/08213;
- (vii) antisense therapies, for example those which are directed to the targets listed above, such as ISIS 2503, an anti-ras antisense;
- 25 (viii) gene therapy approaches, including for example approaches to replace aberrant genes such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene-directed enzyme pro-drug therapy) approaches such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme and approaches to increase patient tolerance to chemotherapy or radiotherapy such as multi-drug resistance gene therapy; and
- 30 (ix) immunotherapy approaches, including for example ex-vivo and in-vivo approaches to increase the immunogenicity of patient tumour cells, such as transfection with cytokines such as interleukin 2, interleukin 4 or granulocyte-macrophage colony stimulating factor,

approaches to decrease T-cell anergy, approaches using transfected immune cells such as cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumour cell lines and approaches using anti-idiotypic antibodies.

Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or  
5 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 quinoxaline derivative of the formula I as defined hereinbefore and an additional  
10 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 the erbB receptor tyrosine protein kinases. Thus, they are useful as pharmacological standards for use in the development of new biological tests for the  
15 evaluation of the effects of inhibitors of cell cycle activity in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, and in the search for new pharmacological agents.

The invention will now be illustrated by the following non limiting examples in which, unless stated otherwise:

- (i) temperatures are given in degrees Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ); operations were carried out at room or  
20 ambient temperature, that is, at a temperature in the range of  $18-25^{\circ}\text{C}$ ;
- (ii) organic solutions were dried over anhydrous magnesium sulphate; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (600-4000 Pascals; 4.5-30mmHg) with a bath temperature of up to  $60^{\circ}\text{C}$ ;
- (iii) chromatography means flash chromatography on silica gel; thin layer chromatography  
25 (TLC) was carried out on silica gel plates;
- (iv) in general, the course of reactions was followed by TLC and / or analytical LC-MS, and reaction times are given for illustration only;
- (v) final products had satisfactory proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectra and/or mass spectral data;
- 30 (vi) yields are given for illustration only and are not necessarily those which can be obtained by diligent process development; preparations were repeated if more material was required;
- (vii) when given, NMR data is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard,

determined at 300 MHz using perdeuterio dimethyl sulphoxide (DMSO-d<sub>6</sub>) as solvent unless otherwise indicated; the following abbreviations have been used: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; b, broad;

(viii) chemical symbols have their usual meanings; SI units and symbols are used;

5 (ix) solvent ratios are given in volume:volume (v/v) terms; and

(x) mass spectra were run with an electron energy of 70 electron volts in the chemical ionization (CI) mode using a direct exposure probe; where indicated ionization was effected by electron impact (EI), fast atom bombardment (FAB) or electrospray (ESP); values for m/z are given; generally, only ions which indicate the parent mass are reported; and unless

10 otherwise stated, the mass ion quoted is (MH)<sup>+</sup> which refers to the protonated mass ion; reference to M<sup>+</sup> is to the mass ion generated by loss of an electron; and reference to M-H<sup>+</sup> is to the mass ion generated by loss of a proton;

(xi) unless stated otherwise compounds containing an asymmetrically substituted carbon and/or sulphur atom have not been resolved;

15 (xii) where a synthesis is described as being analogous to that described in a previous example the amounts used are the millimolar ratio equivalents to those used in the previous example;

(xvi) the following abbreviations have been used:

|    |                |                                                                  |
|----|----------------|------------------------------------------------------------------|
|    | THF            | tetrahydrofuran;                                                 |
|    | DMF            | <i>N,N</i> -dimethylformamide;                                   |
| 20 | DMA            | <i>N,N</i> -dimethylacetamide;                                   |
|    | NMP            | 1-methyl-2-pyrrolidinone;                                        |
|    | DCM            | dichloromethane;                                                 |
|    | DMSO           | dimethylsulphoxide;                                              |
|    | HATU           | O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyluronium |
| 25 |                | Hexafluoro-Phosphate;                                            |
|    | DCE            | 1,2-dichloroethane;                                              |
|    | <i>m</i> -CPBA | <i>Meta</i> -Chloroperbenzoic acid;                              |
|    | IPA            | Isopropyl alcohol; and                                           |
| 30 | ether          | diethyl ether.                                                   |

xvii) where a synthesis is described as leading to an acid addition salt (e.g. HCl salt), the stoichiometry of the salt was not determined. Unless otherwise stated, all NMR data is reported on free-base material, with isolated salts converted to the free-base form prior to

22119

characterisation by treating a solution of the salt in aqueous methanol with a base such as ammonium hydroxide or sodium bicarbonate thereby precipitating the free base, or by chromatography on silica using an eluant containing a base such as ammonia. Alternatively the free base may be obtained by an extraction method wherein the compound is partitioned  
5 between an organic solvent and a basic aqueous medium. The free base is then isolated from the organic medium by, for example evaporation of the organic solvent.

123/20

121  
124**Example 1****4-(1-Benzylindol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

A solution of 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (0.15 g) (reference example 2) and 5-amino-1-benzylindole (0.12 g) in IPA (5 ml) (reference example 7.1) containing HCl in ether (1N, 0.54 ml) was heated at reflux for 1 hr. The solution was cooled and the resulting precipitate filtered to give the title compound as a yellow solid (0.115 g, 46%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.2 - 3.6 (m, 11H), 5.5 (s, 2H), 6.6 (s, 1H), 7.2 - 7.6 (m, 11H), 8.0 (m, 1H), 8.1 (m, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 464.

The procedure described above was repeated using the appropriate 4-chloroquinazoline and aniline. Thus were obtained the compounds described below:

**Example 1.1****4-(3-Chloro-4-phenoxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-chloro-4-phenoxyaniline (reference example 8) in 51% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.90 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.20 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.36 (t, 3H), 7.59 (dd, 1H), 7.73 (t, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 10.19 (s, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 461.

**Example 1.2****4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)aniline (reference example 8.1) in 70% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.90 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 2.61 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.11-7.34 (m, 6H), 7.39-7.53 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 10.03 (s, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 493.

**Example 1.3****5-(1-Methylpiperidin-4-yloxy)-4-(4-phenoxyanilino)quinazoline hydrochloride**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) with 4-phenoxyaniline in 41% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.2 - 2.5 (m, 4H), 2.7 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 5.1 (m, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.0 (t, 1H), 8.8 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 427.

122  
25**Example 1.4****5-(1-Methylpiperidin-4-yloxy)-4-(4-phenylthioaniline)quinazoline hydrochloride**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) with 4-(phenylthio)aniline in 57% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.3 - 2.5 (m, 4H), 2.8 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 7.4 (m, 7H), 7.6 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.0 (t, 1H), 8.9 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 443.

**Example 1.5****4-(1-Benzenesulphonylindol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

10 Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) with 5-amino-1-benzenesulphonylindole (reference example 7) in 26% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.8 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.3 (m, 4H), 2.6 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.6 (m, 3H), 7.7 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 8.0 (m, 3H), 8.2 (s, 1H), 8.5 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 514.

**15 Example 1.6****4-(3-Chloro-4-(3-pyridyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-chloro-4-(pyridyl-3-oxy)aniline (reference example 5) in 17% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 2.2-2.5 (m, 2H), 2.5-2.8 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.8-3.6 (m, 4H), 5.0 (m, 1H), 7.2-7.3 (d, 1H), 7.3-7.35 (d, 1H), 7.35-7.5 (m, 3H), 7.7-7.75 (dd, 1H), 7.75-7.85 (t, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.4 (d, 2H), 8.5 (s, 1H), 9.9 (bs, 1H), 10.3-10.5 (bs, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 462.

**Example 1.7****25 4-(3-Chloro-4-(3-fluorophenoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-chloro-4-(3-fluorophenoxy)aniline (reference example 5.1) in 35% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 2.2 - 2.5 (m, 2H), 2.5 - 2.8 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.8 - 3.6 (m, 4H), 5.0 (m, 1H), 6.75 - 6.8 (dd, 1H), 6.8 - 6.85 (dt, 1H), 6.92 - 7.02 (td, 1H), 7.2 - 7.25 (d, 1H), 7.25 - 7.35 (d, 1H), 7.4 - 7.45 (m, 2H), 7.7 - 7.8 (dd, 1H), 7.8 - 7.85 (t, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.9 - 10.1 (bs, 1H), 10.4 - 10.6 (bs, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 479.

30

726123

**Example 1.8****3-Chloro-4-(2,3-difluorophenoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-chloro-4-(2,3-difluorophenoxy)aniline (reference example 5.2) in 67% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 2.3 - 2.4 (m, 2H), 2.5 - 2.6 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 3.0 - 3.6 (m, 4H), 5.0 (m, 1H), 6.8 - 6.9 (m, 1H), 7.15 - 7.25 (m, 2H), 7.3 - 7.35 (d, 1H), 7.45 - 7.5 (d, 1H), 7.7 - 7.75 (dd, 1H), 7.75 - 7.85 (t, 1H), 8.32 - 8.35 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.0 (bs, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 497.

**10 Example 1.9****4-(3-Chloro-4-(2-pyrimidin-yloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-chloro-4-(2-pyrimidin-yloxy)aniline (ex Bionet Ltd) in 90% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 2.2 - 2.4 (m, 2H), 2.4 - 2.6 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 3.0 - 3.6 (m, 4H), 5.0 (m, 1H), 7.25 - 7.3 (t, 1H), 7.3 - 7.35 (d, 1H), 7.38 - 7.42 (d, 1H), 7.45 - 7.5 (d, 1H), 7.7 - 7.78 (dd, 1H), 7.78 - 7.82 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.0 (bs, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 463.

**Example 1.10****20 4-(3-Chloro-4-(2-thenoyl)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-chloro-4-(2-thenoyl)aniline (prepared using the method of Example 15(6) of WO 96/15118) in 53% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.2 - 2.6 (m, 4H), 2.8 (s, 3H), 3.0 - 3.6 (m, 4H), 5.0 - 5.1 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.3 - 7.4 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.75 - 7.85 (m, 2H), 8.2 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.65 (s, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 477, 479.



124  
121**Example 1.11****4-(3-Chloro-4-((1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-chloro-4-((1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy)aniline (prepared using the method of Example 15(24) of WO 96/15118) in 44% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.2 - 2.6 (m, 4H), 2.8 (s, 3H), 3.1 - 3.6 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.9 - 5.0 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.75 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.8 (bs, 1H); Mass Spectrum M-H<sup>+</sup> 477.

**10 Example 1.12****4-(3-Chloro-4-(N-(2-pyridylmethyl)amino)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-Chloro-4-(N-(2-pyridylmethyl)amino)aniline (reference example 9.1) in 46% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.90 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 4.50 (d, 2H), 4.79 (t, 1H), 6.23 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.23 - 7.35 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.77 (ddd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.90 (s, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 475.

**Example 1.13****20 5-(1-Methylpiperidin-4-yloxy)-4-(3-methyl-4-[N-(2-pyridylmethyl)amino]anilino)quinazoline hydrochloride**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-methyl-4-[N-(2-pyridylmethyl)amino]aniline (reference example 5.3) in 53% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.27 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.37-7.55 (m, 4H), 7.81 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.3 - 10.6 (d, 1H), 11.15 (bs, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 455.

**Example 1.14****30 4-(3-Chloro-4-[N-methyl-N-(2-pyridyl)amino]anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-chloro-4-[N-methyl-N-(2-pyridyl)amino]aniline (reference example 5.4) in

125  
28  
1

85% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.25 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.85 - 10.25 (d, 1H), 10.60 - 10.90 (d, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 475.

#### 5 Example 1.15

##### 4-(3-Chloro-4-(2-pyridylamino)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-chloro-4-(2-pyridylamino)aniline (reference example 5.5) in 89% yield;

10 NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.22 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.90-5.15 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.60 (ddd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.85 - 10.20 (d, 1H), 10.65 - 11.00 (d, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 463.

#### Example 1.16

##### 15 5-(1-Methylpiperidin-4-yloxy)-4-(3-methyl-4-(2-pyridylamino)anilino)quinazoline hydrochloride

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-methyl-4-(2-pyridylamino)aniline (reference example 5.6) in 86% yield;

20 NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.27 (m, 5H), 2.50 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 10.80 (s, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 441.

#### Example 1.17

##### 25 4-(3-Methyl-4-[N-methyl-N-(2-pyridyl)amino]anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-quinazoline hydrochloride

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-methyl-4-[N-methyl-N-(2-pyridyl)amino]aniline (reference example 5.7) in 73% yield;

30 NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.12 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 5.03 (m, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.13 (bs, 1H), 10.82 (s, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 455.6.

**Example 1.18****4-(3-Chloro-4-((3-fluorophenylamino)methyl)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-chloro-4-((3-fluorophenylamino)methyl)aniline (reference example 10) in 54% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.93 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 4.33 (d, 2H), 4.80 (t, 1H), 6.32 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.60 (t, 1H), 7.09 (ddd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.59 (s, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 494.5.

10 **Example 1.19****4-(3-Chloro-4-(8-quinolylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-chloro-4-(8-quinolylthio)aniline (reference example 11) in 61% yield; Mass spectrum MH<sup>+</sup> 528.

**Example 2****4-(3-Chloro-4-((1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

To a solution of 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) (100 mg) and 3-chloro-4-((1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio)aniline (obtained as described in example 10 of WO 96/15118) (86 mg) in DMA (4 ml) was added 1.0 M HCl in diethyl ether (1.0 ml) and the resulting slurry heated at 80°C for 1 hour. The reaction mixture was then cooled to room temperature, diluted with acetone and the product filtered off. This solid was purified by column chromatography, eluting with DCM/methanol/880 NH<sub>4</sub>OH (100/8/1), to give the title compound (116 mg, 67%); NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 2.00 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.63 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.14 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 481.

The procedure described above was repeated using the appropriate 4-chloroquinazoline and aniline. Thus were obtained the compounds described below:

127  
X**Example 2.1****4-(3-Chloro-4-(2-pyridyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-chloro-4-(2-pyridyloxy)aniline (obtained as described in example 15 (12) of WO 96/15118) in 65 % yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.85 - 1.97 (m, 2H), 2.12 - 2.34 (m, 7H), 2.63 - 2.75 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.08 - 7.15 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.85 - 7.90 (m, 1H), 7.99 - 8.12 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.58 (s, 1H); 10.22 (bs, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 462.

**Example 2.2****5-(1-Methylpiperidin-4-yloxy)-4-(3-methyl-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)quinazoline**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-methyl-4-(2-pyridylmethoxy)aniline (Example 13 of WO 96/15118) in 48% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.82 - 1.97 (m, 2H), 2.10 - 2.20 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.23 - 2.36 (m, 5H), 2.56 - 2.68 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.29 - 7.41 (m, 2H), 7.50 - 7.60 (m, 3H), 7.70 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 9.99 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 456.

**Example 3.****5-(1-tert-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-4-(3-chloro-4-(3-fluorobenzyloxy)anilino)quinazoline**

Di-iso-propylethylamine (0.234 g), 5-(1-tert-butyloxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-4-chloroquinazoline (0.218 g) (reference example 2.1) and 3-chloro-4-(3-fluorobenzyloxy)aniline (0.162 g) (reference example 8.1) in DMA (10 ml) were heated at 90°C for 1.5 hours. The reaction was cooled, concentrated *in vacuo* and the residue purified by chromatography (using DCM to DCM-5% methanol as eluent) to give the title compound as a yellow solid (0.325 g, 94%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.40 (m, 9H), 1.79 (m, 2H), 2.14 - 2.22 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.22 - 7.37 (m, 5H), 7.43 - 7.54 (m, 2H), 7.73 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.96 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 579.

The procedure described above was repeated using the appropriate 4-chloroquinazoline and aniline. Thus were obtained the compounds described below:

128  
28  
1**Example 3.1****4-(3-Chloro-4-(1,5-dimethylpyrazol-3-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) with 3-(2-chloro-4-aminophenoxyethyl)-1,5-dimethylpyrazole (reference example 8.3) in IPA in 31% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.0 (m, 2H), 2.1 - 2.2 (m, 5H), 2.2 - 2.3 (m, 5H), 2.6 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 4.8 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.1 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.5 (dd, 1H), 7.7 (t, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.0 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 493.

**Example 3.2**

10 **4-(3-Chloro-4-(1-methylpyrazol-3-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) with 3-(2-chloro-4-aminophenoxyethyl)-1-methylpyrazole (reference example 8.4) in IPA in 35% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.3 (m, 3H), 2.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.8 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 6.3 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 8.1 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.0 (bs, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 479.

**Example 3.3****4-(3-Chloro-4-((3-methylisoxazol-5-yl)methoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

20 Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) with 5-(2-chloro-4-aminophenoxyethyl)-3-methylisoxazole (reference example 9.5) in IPA in 63% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.8 (m, 1H), 5.3 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (t, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.0 (bs, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 480.

**Example 4****4-(4-(Azepan-1-ylcarbonyl)-3-chloroanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Sodium hydride (60% dispersion in oil, 20 mg) was added to 4-hydroxy-1-methylpiperidine (46 mg) in DMA (0.5 ml) and the reaction stirred at 40°C for 30 minutes. 4-(4-(Azepan-1-ylcarbonyl)-3-chloroanilino)-5-fluoroquinazoline hydrochloride (reference example 4) (43.5 mg) was added and the reaction heated at 130°C for 3 hours. The reaction was quenched by addition of a few drops of water, then concentrated *in vacuo*. The residue

129  
137

was purified by chromatography (using DCM-2% methanolic ammonia to DCM-5% methanolic ammonia as eluent) to give the title compound as a white solid (66 mg, 67%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.55 (bs, 6H), 1.73 (bs, 2H), 1.88 - 1.97 (m, 2H), 2.14 - 2.22 (m, 5H), 2.26 (t, 2H), 2.64 - 2.74 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.58 (d, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.76 (t, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 494.

The procedure described above was repeated using the appropriate 5-fluoroquinazoline and alcohol. Thus was obtained the compound described below:

#### Example 4.1

#### 10 4-(1-(3-Fluorobenzyl)indazol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

Obtained by reacting 4-(1-(3-fluorobenzyl)indazol-5-ylamino)-5-fluoroquinazoline hydrochloride (reference example 4.1) with 4-hydroxy-1-methylpiperidine in 41 % yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.87 - 1.97 (m, 2H), 2.02 - 2.30 (m, 5H), 2.27 (m, 2H), 2.58 - 2.67 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 7.02 - 7.12 (m, 3H), 7.23 (d, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.68 - 7.77 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 10.19 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 483.

#### Example 4.2

#### 4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)quinazoline

Obtained by reacting 4-(3-chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-fluoroquinazoline (reference example 33) and tetrahydropyran-4-ol in 53% yield; NMR spectrum 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 3.55 (dt, 1H), 3.90 (dt, 1H), 4.95 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.16 (dt, 1H), 7.20 - 7.35 (m, 5H), 7.40 - 7.53 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.03 (bs, 1H); Mass Spectrum M<sup>+</sup> 480.

#### Example 4.3

#### 25 4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(1-methylpyrrolidin-3-yloxy)quinazoline

Obtained from 4-(3-chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-fluoroquinazoline (reference example 33) and 3-hydroxy-1-methylpyrrolidine in 50% yield; NMR spectrum 1.92 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.38 (m + s, 4H), 2.50 (m, 1H), 3.00 (dt, 1H), 3.17 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.32 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.23 - 7.37 (m, 4H), 7.43 (m, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.77 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.40 (bs, 1H); Mass Spectrum M<sup>+</sup> 479.

132130

**Example 4.4****4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)quinazoline**

Obtained from 4-(3-chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-fluoroquinazoline (reference example 33) and 3-hydroxytetrahydrofuran in 64% yield; Mass Spectrum  $M^+$  466.

**5 Example 5****4-(4-(2-Bromobenzoyloxy)-3-chloroanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Potassium carbonate (290 mg) was added to a mixture of 2-bromobenzylchloride (128 mg) and 4-(3-chloro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride (reference example 4.2) in DMF (15 ml). The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue purified by chromatography using 0-4% methanolic ammonia in DCM as eluent to afford the title compound as a pink solid (90 mg, 31%); NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ ) 1.90 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.20 - 7.34 (m, 4H), 7.42 - 7.54 (m, 2H), 7.61 - 7.73 (m, 3H), 8.13 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.05 (bs, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  555.

The procedure described above was repeated using the appropriate 4-hydroxyanilinoquinazoline and alkyl halide or mesylate. Thus were obtained the compounds described below:

**Example 5.1****20 4-(3-Chloro-4-(1,2,5-thiadiazol-3-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-(3-chloro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride (reference example 4.2) and 3-bromomethyl-1,2,5-thiadiazole (obtained as described in *J. Heterocycl. Chem.* 1984, 21, 1157-60); NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ ) 1.8 - 2.0 (m, 2H), 2.05 - 2.4 (m, 7H), 2.5 - 2.7 (m, 2H), 4.7 - 4.8 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.7 (t, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.95 (s, 1H); Mass Spectrum  $MH^+$  483.

**Example 5.2****4-(4-Benzoyloxy-3-fluoroanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

30 Obtained by reacting 4-(3-fluoro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride (reference example 4.3) and benzyl chloride in 22% yield; Mass Spectrum  $MH^+$  459.

131  
KEM**Example 5.3****4-(3-Fluoro-4-(2-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-(3-fluoro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride (reference example 4.3) and 2-fluorobenzyl chloride in 37%  
5 yield; Mass Spectrum  $MH^+$  477.

**Example 5.4****4-(4-(2,6-Difluorobenzoyloxy)-3-fluoroanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-(3-fluoro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride (reference example 4.3) and 2,6-difluorobenzyl chloride in  
10 27% yield; Mass Spectrum  $M-H^+$  493.

**Example 5.5****4-(4-(2-Cyanobenzoyloxy)-3-fluoroanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-(3-fluoro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride (reference example 4.3) and 2-cyanobenzyl chloride in 12%  
15 yield; Mass Spectrum  $MH^+$  484.

**Example 5.6****4-(3-Fluoro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-(3-fluoro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride (reference example 4.3) and 2-picolyl chloride  
20 hydrochloride in 11% yield; Mass Spectrum  $MH^+$  460.

**Example 5.7****4-(3-Fluoro-4-(5-methylisoxazol-3-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-(3-fluoro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride (reference example 4.3) and 5-methyl-3-chloromethylisoxazole in 38% yield; Mass Spectrum  $MH^+$  464.

**Example 5.8****4-(3-Chloro-4-(3,4-difluorobenzoyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-(3-chloro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride (reference example 4.2) and 3,4-difluorobenzyl chloride in  
30 53% yield; Mass Spectrum  $MH^+$  511.



B2  
H**Example 5.10****4-(3-Chloro-4-(isoxazol-3-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-(3-chloro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride (reference example 4.2) and 3-chloromethylisoxazole (reference example 31) in 71% yield; Mass Spectrum  $MH^+$  466.

**Example 5.11****4-(3-Chloro-4-(5-methylisoxazol-3-ylmethoxy)anilino)-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-(3-chloro-4-hydroxyanilino)-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)quinazoline (reference example 42) and 3-chloromethyl-5-methylisoxazole in 44% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.8 - 1.94 (m, 2H), 2.14 - 2.25 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.54 (dt, 2H), 3.91 (dt, 2H), 4.91 - 5.01 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.23 - 7.26 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 10.04 (s, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  467.

**Example 5.12****4-(3-Chloro-4-(2-pyrazinylmethoxy)anilino)-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-(3-chloro-4-hydroxyanilino)-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)quinazoline (reference example 42) and 2-chloromethylpyrazine (obtained as described in Synthesis, 1984, 676) in 4% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 - 1.93 (m, 2H), 2.14 - 2.27 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.85 - 3.95 (m, 2H), 4.90 - 5.01 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 7.24 - 7.36 (m, 4H), 7.52 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.62 - 8.69 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  464.

**Example 5.13****4-(3-Chloro-4-(5-methylisoxazol-3-yl)anilino)-5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-(3-chloro-4-hydroxyanilino)-5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)quinazoline (reference example 42.1) and 3-chloromethyl-5-methylisoxazole in 85% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.12 - 2.23 (m, 1H), 2.28 - 2.41 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.79 - 3.99 (m, 3H), 4.19 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.46 (t, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  453.

30

35

133  
X**Example 5.14****4-(3-Chloro-4-(2-morpholinomethylthiazol-4-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained from 4-(4-chloromethylthiazol-2-yl)morpholine (obtained as described in Example 9 of US Patent US 5,455,351) and 4-(3-chloro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.2) in 41% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.85 - 1.97 (m, 2H), 2.10 - 2.20 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.23 - 2.34 (m, 2H), 2.58 - 2.68 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 4.80 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.06 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 567.

**Example 5.15****4-(4-Benzoyloxy-3-methylanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained from benzyl chloride and 4-(3-methyl-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 38) in 48% yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 2.0 (m, 2H), 2.2 - 2.4 (m, 10H), 2.8 (m, 2H), 4.6 (m, 1H) 5.1 (s, 2H), 6.9 (t, 2H), 7.3 - 7.5 (m, 8H), 7.6 (t, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 455.

**Example 5.16****4-(4-(2-Fluorobenzoyloxy)-3-methylanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-(3-methyl-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 38) with 2-fluorobenzyl chloride in 74% yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 2.0 (m, 2H), 2.2 - 2.4 (m, 10H), 2.8 (m, 2H), 4.6 (m, 1H) 5.2 (s, 2H), 6.9 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.1 (t, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4 - 7.6 (m, 5H), 8.6 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 473.

**Example 5.17****4-(4-(2,6-Difluorobenzoyloxy)-3-methylanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-(3-methyl-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 38) with 2,6-difluorobenzyl chloride in 72% yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 2.0 (m, 2H), 2.3 (m, 5H), 2.4 (m, 5H), 2.8 (m, 2H), 4.6 (m, 1H) 5.1 (s, 2H), 6.9 (m, 3H), 7.0 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (dd, 1H), 7.6 (t, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 491.

134  
136**Example 5.18****4-(3-Methyl-4-(5-methylisoxazol-3-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-(3-methyl-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 38) with 3-chloromethyl-5-methylisoxazole in 70% yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 2.0 (m, 2H), 2.2 - 2.4 (m, 10H), 2.4 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 4.6 (m, 1H) 5.1 (s, 2H), 6.1 (s, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.6 (t, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 460.

**Example 5.19****5-(1-Methylpiperidin-4-yloxy)-4-(3-methyl-4-(thiazol-4-ylmethoxy)anilino)quinazoline**

Obtained by reacting 4-(3-methyl-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 38) with 4-chloromethylthiazole in 46% yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 2.0 (m, 2H), 2.2 - 2.4 (m, 10H), 2.8 (m, 2H), 4.6 (m, 1H) 5.3 (s, 2H), 6.9 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.4 - 7.6 (m, 5H), 8.6 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 9.9 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 462.

**Example 5.20****4-(4-(2-Cyanobenzoyloxy)-3-methylanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-(3-methyl-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 38) with 2-chloromethyl benzonitrile in 33% yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 2.0 (m, 2H), 2.2 - 2.4 (m, 10H), 2.8 (m, 2H), 4.7 (m, 1H) 5.3 (s, 2H), 6.9 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 8.6 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 480.

**Example 5.21****4-(4-(3-Fluorobenzoyloxy)-3-methylanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-(3-methyl-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 38) with 3-fluorobenzyl chloride in 43% yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 2.0 (m, 2H), 2.2 - 2.4 (m, 10H), 2.8 (m, 2H), 4.6 (m, 1H) 5.1 (s, 2H), 6.9 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 - 7.5 (m, 4H), 7.6 (t, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 473.

B5  
137**Example 5.22****4-(3-Fluoro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 3-fluorobenzyl chloride and 4-(3-fluoro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.3) in 46% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 5H), 2.3 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 4.8 (m, 1H) 5.3 (s, 2H), 7.2 - 7.4 (m, 8H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.1 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 477.

**Example 5.23****4-(3-Chloro-4-(2-methyloxazol-4-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained from 4-(3-Chloro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.2) and methanesulphonic acid 2-methyloxazol-4-ylmethyl ester (reference example 48) in 11% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.90 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.04 (s, 1H); Mass spectrum M-H<sup>+</sup> 480.

**Example 5.24****4-(5-Chloro-2-fluoro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained from 4-(5-chloro-2-fluoro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.7) and 2-picoyl chloride hydrochloride in 28% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K), 1.8 - 1.95 (m, 2H), 2.1 - 2.2 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.2 - 2.3 (m, 2H), 2.7 - 2.8 (m, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 5.3 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.3 - 7.4 (m, 3H), 7.6 (d, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 7.85 - 7.95 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.6 - 8.7 (m, 2H), 10.0 (bs, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 495.

**Example 6****4-(3-Chloro-4-(decahydroquinolin-1-ylcarbonyl)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

A suspension of 2-chloro-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)benzoic acid hydrochloride (reference example 24) (74.8 mg) in NMP (1.7 ml) was treated with a solution of HATU (76 mg) in NMP (1.7 ml) followed by a solution of di-isopropylethylamine (43 mg) in NMP (1.7 ml) and the mixture stirred at room temperature for 30

136  
138

minutes. To this was added decahydroquinoline (93 mg) and the mixture stirred at room temperature overnight. The solvent was removed *in vacuo* to give a gum that was treated with aqueous sodium hydrogen carbonate and extracted with DCM. The DCM solution was evaporated *in vacuo* to give an oil which was purified by column chromatography, eluting with 5 DCM/methanol/880 NH<sub>4</sub>OH (100/8/1), to give the title compound (37 mg, 42%); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 534.

The procedure described above was repeated using the appropriate amine and acid. Thus were obtained the compounds described below:

Example 6.1

10 4-(3-Chloro-4-(decahydroisoquinolin-2-ylcarbonyl)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

Obtained by reacting 2-chloro-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)benzoic acid hydrochloride (reference example 24) and decahydroisoquinoline in 35% yield; Mass spectrum MH<sup>+</sup> 534.

15 Example 6.2

4-(3-Chloro-4-(3-methylpiperidin-1-ylcarbonyl)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

Obtained by reacting 2-chloro-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)benzoic acid hydrochloride (reference example 24) and 3-methylpiperidine in 59% 20 yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 0.90 (m, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.75 (m, 3H), 2.95 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.25 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 494.

Example 6.3

25 4-(3-Chloro-4-(4-methylpiperidin-1-ylcarbonyl)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

Obtained by reacting 2-chloro-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)benzoic acid hydrochloride (reference example 24) and 4-methylpiperidine in 71% 30 yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.00 (d, 3H), 1.16 (m, 2H), 1.70 (m, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.95 (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.24 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 494.

139/137

**Example 6.4****4-(3-Ethynyl-4-(decahydroquinolin-1-ylcarbonyl)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 2-ethynyl-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)benzoic acid hydrochloride (reference example 24.1) and decahydroquinoline in 34% yield; Mass spectrum  $MH^+$  524.

**Example 6.5****4-(3-Ethynyl-4-(homopiperidin-1-ylcarbonyl)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 2-ethynyl-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)benzoic acid hydrochloride (reference example 24.1) and homopiperidine in 51% yield; Mass spectrum  $MH^+$  484.

**Example 7****4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(piperidin-4-yloxy)quinazoline**

Trifluoroacetic acid (0.5 ml) was added to a solution of 5-(1-*tert*-butoxycarbonylpiperidine-4-yloxy)-4-(3-chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)quinazoline (0.31 g) (example 3) in DCM (2 ml) and the solution stirred for 1 hour. The reaction was concentrated *in vacuo* and the residue triturated with *conc.* aq. ammonium hydroxide and filtered to give the title compound as a white solid (0.196 g, 87%); NMR spectrum (DMSO- $d_6$ ) 1.76 - 1.92 (m, 2H), 2.24 - 2.36 (m, 2H), 2.77 - 2.90 (m, 2H), 3.15 - 3.28 (m, 2H), 4.65 - 4.77 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.90 - 7.08 (m, 3H), 7.18 - 7.29 (m, 2H), 7.32 - 7.66 (m, 4H), 7.92 (t, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.05 (bs, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  479.

**Example 8****4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(1-propylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(piperidin-4-yloxy)quinazoline (96 mg) (example 7), propyl bromide (27 mg) and potassium carbonate (0.11 g) in DMA (2 ml) were stirred at room temperature overnight. The reaction was filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography (using DCM-5% methanol as eluent) to give the title compound as a white solid after trituration with ether (61 mg, 59%); NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 0.92 (t, 3H), 1.45 - 1.61 (m, 2H), 1.92 - 2.06 (m, 2H), 2.20 - 2.39 (m, 6H), 2.79 - 2.92 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.87 - 7.06 (m, 3H), 7.17 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.41 (m,

133

1H), 7.44 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.00 (bs, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 521.

The procedure described above was repeated using the appropriate amine and alkyl bromide or chloride. Thus were obtained the compounds described below:

5 Example 8.1

4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(1-allylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

Obtained by reacting 4-(3-chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(piperidin-4-yloxy)quinazoline (example 7) with allyl bromide in 75% yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 1.94 - 2.09 (m, 2H), 2.21 - 2.43 (m, 4H), 2.80 - 2.93 (m, 2H), 3.04 (d, 2H), 4.68 (m, 1H), 5.14 - 5.25 (m, 4H), 5.89 (m, 1H), 6.88 - 7.07 (m, 3H), 7.17 - 7.27 (m, 2H), 7.30 - 7.40 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.98 (bs, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 519.

Example 8.2

4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(1-(2-propynyl)piperidin-4-yloxy)quinazoline

15 Obtained by reacting 4-(3-chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(piperidin-4-yloxy)quinazoline (example 7) with 3-bromoprop-1-yne in 65% yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 1.97 - 2.12 (m, 2H), 2.18 (t, 1H), 2.25 - 2.34 (m, 2H), 2.50 - 2.62 (m, 2H), 2.86 - 2.97 (m, 2H), 3.39 (d, 2H), 4.68 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.90 - 7.07 (m, 3H), 7.19 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.94 (bs, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 517.

Example 8.3

4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yloxy)quinazoline

25 Obtained by reacting 4-(3-chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(piperidin-4-yloxy)quinazoline (example 7) with 2-bromoethyl methyl ether in 44% yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 1.96 - 2.10 (m, 2H), 2.23 - 2.33 (m, 2H), 2.35 - 2.47 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.87 - 2.97 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 4.66 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.88 - 7.08 (m, 3H), 7.18 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.98 (bs, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 537.

139  
747**Example 8.4****2-(4-(4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzyloxy)anilino)quinazolin-5-yloxy)piperidin-1-yl)acetone**

Obtained by reacting 4-(3-chloro-4-(3-fluorobenzyloxy)anilino)-5-(piperidin-4-yloxy)quinazoline (example 7) with chloroacetone in 54 % yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>)

- 5 1.98 - 2.12 (m, 2H), 2.17, (s, 3H), 2.23 - 2.36 (m, 2H), 2.44 - 2.55 (m, 2H), 2.82 - 2.93 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 4.67 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.94 - 7.07 (m, 2H), 7.19 - 7.28 (m, 2H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.96 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 535.

**Example 8.5**

10 **Methyl 2-(4-(4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzyloxy)anilino)quinazolin-5-yloxy)piperidin-1-yl)acetate**

Obtained by reacting 4-(3-chloro-4-(3-fluorobenzyloxy)anilino)-5-(piperidin-4-yloxy)quinazoline (example 7) with methyl bromoacetate in 38% yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 2.00 - 2.15 (m, 2H), 2.24 - 2.35 (m, 2H), 2.54 - 2.65 (m, 2H), 2.91 - 3.02 (m, 2H),

- 15 3.31 (s, 2H), (s, 3H), 4.66 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.90 - 7.08 (m, 1H), 7.18 - 7.27 (m, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.96 (bs, 1H), Mass spectrum MH<sup>+</sup> 551.

**Example 9**

20 **4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzyloxy)anilino)-5-(1-(methanesulphonyl)piperidin-4-yloxy)quinazoline**

4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzyloxy)anilino)-5-(piperidin-4-yloxy)quinazoline (48 mg) (example 7), methanesulphonyl chloride (12.6 mg) and di-iso-propylethylamine (19.4 mg) in DCM (2 ml) were stirred at room temperature overnight. The reaction was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography (using DCM to DCM-5% methanol as

- 25 eluent) to give the title compound as a white solid (38 mg, 68%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.93 - 2.06 (m, 2H), 2.21 - 2.33 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.05 - 3.15 (m, 2H), 3.45 - 3.55 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.13 - 7.20 (m, 1H), 7.22 - 7.38 (m, 5H), 7.41 - 7.56 (m, 2H), 7.73 (t, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.90 (bs, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 557.

The procedure described above was repeated using the appropriate amine and alkyl  
30 bromide or chloride. Thus was obtained the compound described below:



140  
742**Example 9.1****2-(4-(4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzyloxy)anilino)quinazolin-5-yloxy)piperidin-1-yl)acetamide**

Obtained by reacting 4-(3-chloro-4-(3-fluorobenzyloxy)anilino)-5-(piperidin-4-yloxy)quinazoline (example 7) with 2-chloroacetamide in 75% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.90 - 2.02 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.37 - 2.46 (m, 2H), 2.72 - 2.80 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 4.81 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 7.09 (bs, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.22 - 7.36 (m, 6H), 7.42 - 7.52 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.10 (bs, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 536.

**Example 10****4-(1-(5-Methylisoxazol-3-ylmethyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 25 mg) was added to a stirred solution of 4-(indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.4) (0.2 g) in DMF (2 ml). The solution was stirred at room temperature for 30 mins, then 5-methyl-3-isoxazolomethyl chloride (85 mg) added. The reaction was stirred for a further 3 hours, then poured into water. The resulting solid precipitate was filtered, dried and triturated with ether to give the title compound as a pale green solid (42 mg, 17%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.8 - 2.0 (m, 2H), 2.15 (s + m, 5H), 2.28 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.67 (t, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.10 (bs, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 469.

The procedure described above was repeated using the appropriate indole and alkyl bromide or chloride. Thus were obtained the compounds described below:

**Example 10.1****4-(1-(2,6-Difluorobenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained from 4-(indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.4) and 2,6-difluorobenzyl bromide in 89% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.12 (s + m, 5H), 2.28 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 6.45 (d, 1H), 7.10 - 7.20 (m, 3H), 7.23 - 7.50 (m, 5H), 7.67 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.09 (bs, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 500.

141  
24**Example 10.2****4-(1-(2-Cyanobenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained from 4-(indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.4) and 2-cyanobenzyl bromide in 50% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.15 (s + m, 5H), 2.25 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.40 - 7.50 (m, 3H), 7.60 (dt, 1H), 7.68 (t, 1H); 7.90 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.11 (bs, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 489.

**Example 10.3****5-(1-Methylpiperidin-4-yloxy)-4-(1-(2-pyridylmethyl)indol-5-ylamino)quinazoline**

Obtained from 4-(indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.4) and 2-picolyl chloride hydrochloride in 42% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.15 (s + m, 5H), 2.25 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 10.10 (bs, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 465.

**Example 10.4****5-(1-Methylpiperidin-4-yloxy)-4-(1-(thiazol-4-ylmethyl)indol-5-ylamino)quinazoline**

Obtained from 4-(indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.4) and 4-chloromethylthiazole in 75% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.15 (s + m, 5H), 2.25 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 6.48 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.02 (d, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 471.

**Example 10.5****4-(1-(4-Fluorobenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained from 4-(indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.4) and 4-fluorobenzyl chloride in 78% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.15 (s + m, 5H), 2.25 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.50 (d, 1H), 7.10 - 7.30 (m, 7H), 7.48 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.10 (bs, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 482.

142  
✓**Example 10.6****4-(1-(2-Methoxybenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained from 4-(indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.4) and 2-methoxybenzyl chloride in 20% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.15 (s + m, 5H), 2.25 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 3.84 (3H, s), 4.80 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.67 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.10 (bs, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 494.

**Example 10.7****4-(1-(2-Chlorobenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained from 4-(indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.4) and 2-chlorobenzyl chloride in 61% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.15 (s + m, 5H), 2.25 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.11 (bs, 1H); Mass Spectrum M<sup>+</sup> 498.

**Example 10.8****4-(1-(2,5-Dimethylbenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained from 4-(indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.4) and 2,5-dimethylbenzyl chloride in 75% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.15 (s + m, 5H), 2.23 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.51 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.22 - 7.37 (m, 4H), 7.40 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.12 (bs, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 492.

**Example 10.9****4-(1-(3-Chlorobenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained from 4-(indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.4) and 3-chlorobenzyl chloride in 70% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.15 (s + m, 5H), 2.25 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 7.10 - 7.38 (m, 7H), 7.48 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.10 (bs, 1H); Mass Spectrum M<sup>+</sup> 498.

144143

**Example 10.10****5-(1-Methylpiperidin-4-yloxy)-4-(1-(2-methylthiazol-4-yl)methyl)indol-5-ylamino)quinazoline**

- Obtained from 4-(indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.4) and 4-chloromethyl-2-methylthiazole hydrochloride in 37% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.15 (s + m, 5H), 2.25 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 6.47 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.10 (bs, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 485.

**Example 10.11**

- 10 **4-(1-(2-Fluorobenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained from 4-(indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.4) and 2-fluorobenzyl chloride in 18% yield; Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 482.

**Example 10.12****4-(1-(3-Fluorobenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

- 15 Obtained from 4-(indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.4) and 3-fluorobenzyl chloride in 33% yield; Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 482.

**Example 11****4-(4-Benzyloxy-3-ethynylanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

- Sodium dithionite (1 g) was added to a solution of 4-benzyloxy-3-ethynyl-nitrobenzene (reference example 28) in ethanol (10 ml) and water (10 ml) and the solution heated at 80°C for 3 hours. The ethanol was removed *in vacuo* and the residue extracted with DCM. Combined organic extracts were dried and concentrated and the residue dissolved in IPA (0.5 ml). To this was added di-*iso*-propylethylamine (0.025 ml) and 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and the solution heated at 90°C for 3 hours. The reaction was cooled and the resulting precipitate collected, washed with IPA and ether, and dried to give the title compound as a cream-coloured solid (3.5 mg, 2%); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 465.

**Example 12****4-(3-Ethynyl 4-(2-fluorobenzyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

- 30 **hydrochloride**

A solution of 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) (70 mg) and 3-ethynyl-4-(2-fluorobenzyloxy)aniline (reference example 30) (70 mg) in

144  
144  
144

IPA (2 ml) was heated at reflux for 2 hours. The solution was cooled and the resulting precipitate filtered, washed with IPA and ether to give the title compound as a yellow solid (0.115 g, 89%); Mass Spectrum  $MH^+$  483.

The procedure described above was repeated using the appropriate chloroquinazoline and aniline. Thus were obtained the compounds described below:

Example 12.1

4-(3-Ethynyl 4-(3-fluorobenzyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) with 3-ethynyl-4-(3-fluorobenzyloxy)aniline (reference example 30.1) in 80% yield; Mass Spectrum  $MH^+$  483.

Example 12.2

4-(3-Ethynyl 4-(2,6-difluorobenzyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) with 4-(2,6-difluorobenzyloxy)-3-ethynylaniline (reference example 30.2) in 73% yield; Mass Spectrum  $MH^+$  502.

Example 12.3

4-(3-Ethynyl 4-(5-methylisoxazol-3-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) with 3-ethynyl-4-(5-methylisoxazol-3-ylmethoxy)aniline (reference example 30.4) in 61% yield; Mass Spectrum  $MH^+$  471.

Example 12.4

4-(3-Ethynyl 4-(thiazol-4-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) with 3-ethynyl-4-(thiazol-4-ylmethoxy)aniline (reference example 30.3) in 20% yield; Mass Spectrum  $MH^+$  473.

145  
X**Example 12.5****4-(3-Chloro-4-(2-pyrimidinylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) with 3-chloro-4-(2-pyrimidinylmethoxy)aniline (reference example 9.2) in 40% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.90 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.85 (d, 2H), 10.0 (s, 1H); Mass spectrum M-H<sup>+</sup> 477.

**10 Example 12.6****4-(4-(2-Aminothiazol-4-ylmethoxy)-3-chloroanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

Obtained from 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 4-(2-aminothiazol-4-ylmethoxy)-3-chloroaniline (reference example 9.3) in 75% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.84 - 1.95 (m, 2H), 2.07 - 2.17 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.22 - 2.32 (m, 2H), 2.57 - 2.67 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 10.03 (s, 1H); Mass spectrum M-H<sup>+</sup> 497.

**Example 12.7****20 4-(3-Fluoro-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

Obtained from 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-fluoro-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylthio)aniline (reference example 6.2) in 31% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.1 - 2.2 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.25 - 2.35 (m, 2H), 2.6 - 2.7 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.7 - 4.8 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.1 - 7.15 (t, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.35 - 7.42 (dd, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.0 - 8.1 (dd, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.2 (bs, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 465.

**Example 12.8****25 4-(3-Fluoro-4-(1-methyl-1H-1,3,4-triazol-2-ylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

Obtained from 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-fluoro-4-(1-methyl-1H-1,3,4-triazol-2-ylthio)aniline (reference example 6.3) in 16% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.1 - 2.2 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.25

146  
X

- 2.35 (m, 2H), 2.6 - 2.7 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 4.7 - 4.8 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.35 - 7.5 (m, 3H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.1 - 8.2 (d, 1H), 8.5 - 8.6 (d, 2H), 10.2 (bs, 1H); Mass Spectrum  $MH^+$  466.

Example 12.9

4-(3-Chloro-4-(2-pyridylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

5 hydrochloride

Obtained from 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-Chloro-4-(2-pyridylthio)aniline (reference example 6.4) in 11% yield; NMR spectrum (DMSO- $d_6$ , 373K) 1.9 - 2.1 (m, 2H), 2.15 - 2.3 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.3 - 2.45 (m, 2H), 2.7 - 2.85 (m, 2H), 4.75 - 4.9 (m, 1H), 7.0 - 7.1 (d, 1H), 7.15 - 7.25 (dd, 1H), 7.25 - 7.35 (d, 1H), 7.4 - 7.5 (d, 1H), 7.6 - 7.7 (m, 1H), 7.7 - 7.85 (m, 3H), 8.3 - 8.45 (m, 2H), 8.6 (s, 1H), 10.3 (bs, 1H); Mass Spectrum  $MH^+$  478.

Example 12.10

4-(3-Chloro-4-(2-pyrimidinylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

hydrochloride

15 Obtained from 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-chloro-4-(2-pyrimidinylthio)aniline (reference example 6.5) in 6% yield; NMR spectrum (DMSO- $d_6$ , 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.2 - 2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.3 - 2.4 (m, 2H), 2.7 - 2.8 (m, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 7.2 - 7.25 (t, 1H), 7.25 - 7.3 (d, 1H), 7.4 - 7.45 (d, 1H), 7.7 - 7.75 (m, 1H), 7.75 - 7.85 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.6 (d, 2H), 8.65 (s, 1H), 10.3 (bs, 1H); Mass Spectrum  $MH^+$  479.

Example 12.11

4-(3-Chloro-4-(1H-imidazol-2-ylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

hydrochloride

25 Obtained from 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-chloro-4-(1H-imidazol-2-ylthio)aniline (reference example 9.6) in 74% yield; NMR spectrum (DMSO- $d_6$ , 373K) 1.8 - 1.9 (m, 2H), 2.1 - 2.25 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.6 - 2.7 (m, 2H), 4.7 - 4.8 (m, 1H), 6.7 - 6.8 (d, 1H), 7.1 (bs, 1H), 7.2 - 7.25 (d, 1H), 7.3 - 7.4 (d, 1H), 7.4 - 7.5 (dd, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 10 - 10.2 (bs, 1H), 12.8 - 12.9 (bs, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  467.

147  
X 4/10**Example 12.12****4-(3-Fluoro-4-(1H-imidazol-2-ylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

Obtained from 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-fluoro-4-(1H-imidazol-2-ylthio)aniline (reference example 8.5) in 33% yield; **NMR spectrum** (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.6 - 2.7 (m, 2H) 4.7 - 4.8. (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.2 - 7.3 (m, 1H), 7.4 - 7.5 (d, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.1 - 8.2 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.2-10.5 (bs, 1H), 12.0 - 12.8 (bs, 1H); **Mass spectrum** MH<sup>+</sup> 451.

**Example 12.13****10 4-(3-Chloro-4-(2-thiazolylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride**

Obtained from 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-chloro-4-(2-thiazolylthio)aniline (reference example 9.7) in 29% yield; **NMR spectrum** (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.3 - 2.4 (m, 2H), 2.7 - 2.8 (m, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 7.2 - 7.5 (d, 1H), 7.4 - 7.45 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.8 - 7.9 (m, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.4 (bs, 1H); **Mass spectrum** MH<sup>+</sup> 482.

**Example 13****4-(3-Chloro-4-(2-pyrazinylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

A suspension of 2-methylpyrazine (940 mg); N-chlorosuccinimide (1.34 g) and benzoyl peroxide (70%, 71 mg) in carbon tetrachloride (50 ml) was heated at reflux for 24 hours. The reaction was cooled to 0°C in an ice bath and then filtered through diatomaceous earth. To the crude solution of 2-chloromethylpyrazine in carbon tetrachloride was added potassium carbonate (138 mg), 4-(3-chloro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.2) (90 mg) and cis-dicyclohexano-18-crown-6 (5 mg), and the reaction mixture heated at 80°C. After 16 hours, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting residue was partitioned between DCM and water. The combined organic extracts were dried and concentrated and the residue purified by chromatography (0-3% 7N methanolic ammonia in DCM) to yield the title compound as a pale pink solid (46 mg; 41%); **NMR spectrum** (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.90 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.65 (dd, 2H), 8.85 (s, 1H); **Mass spectrum** M-H<sup>+</sup> 477.



140  
F

The procedure described above was repeated using the appropriate methylheterocycle.

Thus was obtained the compound described below:

**Example 13.1**

**4-(3-Chloro-4-(4-pyrimidinylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

5        Obtained from 4-(3-chloro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.2) and 4-methylpyrimidine in 12% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.95 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.85 (d, 2H), 9.20 (d, 1H), 10.0 (s, 1H); Mass spectrum M-H<sup>+</sup> 477.

10 **Example 14**

**4-(3-Chloro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Potassium carbonate (43.2 g) was added to a solution of 4-(3-chloro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (30 g) (reference example 4.2), 2-picolyl chloride hydrochloride (13.8 g) and 18-crown-6 (1 g) in acetonitrile (1000 ml) and the reaction heated at  
15 reflux for 3 hours. The reaction was filtered whilst hot, and allowed to cool. The resulting crystalline solid was filtered and recrystallised from acetonitrile to give the title compound as beige needles (19.36 g, 52%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.10 - 2.20 (s + m, 5H), 2.22 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.83 (dt, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.57  
20 (d, 1H), 10.02 (bs, 1H); Mass spectrum M<sup>+</sup> 476.

The procedure described above was repeated using the appropriate halomethyl compound. Thus were obtained the compounds described below:

**Example 14.1**

**4-(3-Chloro-4-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

25        Obtained from 4-(3-chloro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.2) and 2-chloromethylimidazo[1,2-a]pyridine in 28% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.85 - 1.97 (m, 2H), 2.10 - 2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.23 - 2.34 (m, 2H), 2.56 - 2.69 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.89 (ddd, 1H), 7.23 (d, 1H),  
30 7.24 (ddd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.55 (dd, 1H), 10.06 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 515.

149  
151**Example 14.2****4-(4-(Benzo[d]isoxazol-3-ylmethoxy)-3-chloroanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained from 3-bromomethylbenzo[d]isoxazole (prepared as in Chim. Ther. 1972, 7(2), 127-132) and 4-(3-chloro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.2) in 36% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.86 - 1.97 (m, 2H), 2.08 - 2.22 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.23 - 2.33 (m, 2H), 2.57 - 2.68 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.07 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 516.

**Example 15****4-(3-Chloro-4-(2-pyrimidinylloxy)-5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)quinazoline**

A mixture of 4-(3-chloro-4-hydroxyanilino)-5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)quinazoline (70 mg) (reference example 42.1), 2-chloropyrimidine (25 mg), potassium carbonate (275 mg) and 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecane (5 mg) in acetonitrile (8 ml) was heated at reflux for 30 hours. Water (30 ml) was added and the mixture was extracted with DCM (30 ml). The extracts were dried and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography using 0-2% methanol-DCM as eluent to afford the title compound as a solid (15 mg, 17%); NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.15 - 2.24 (m, 1H), 2.30 - 2.42 (m, 1H), 3.8 - 3.94 (m, 2H), 3.98 (q, 1H), 4.23 (d, 1H), 5.46 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.77 (t, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.65 (d, 2H), 10.21 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 436.

**Example 16****4-(3-Chloro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

2-(2-Chloro-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)phenoxy)-N-hydroxyacetamide (200 mg) (reference example 35) was dissolved in formic acid (4 ml). Trimethyl orthoformate (4 ml) was added, and the mixture stirred at ambient temperature for 1 hour. The mixture was evaporated, and the residue purified by chromatography, using 0 to 1.5% (7:1 methanol / conc. ammonia (aq)) in DCM as eluent to give the title compound as a white crystalline solid (157 mg, 77%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.83 - 1.96 (m, 2H), 2.07 - 2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.22 - 2.32 (m, 2H), 2.57 - 2.67 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 5.45 (s, 2H),

150  
152

7.22 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  467.

The procedure described above was repeated using the appropriate hydroxyacetamide and orthoester. Thus was obtained the compound described below:

5 Example 16.1

4-(3-Chloro-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

Obtained from 2-(2-chloro-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)phenoxy)-*N*-hydroxyacetamide (reference example 35) and trimethyl orthoacetate  
10 in 60% yield; NMR spectrum (DMSO- $d_6$ ) 1.83 - 1.97 (m, 2H), 2.08 - 2.18 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.21 - 2.31 (m, 2H), 2.57 - 2.67 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 4.78 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  467.

Example 17

15 4-(4-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-ylmethoxy)-3-chloroanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

Potassium hydrogen carbonate (10 mg) was dissolved in a mixture of ethanol (2 ml) and water (4 ml). 2-[2-Chloro-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)phenoxy]acetic acid hydrazide (reference example 37) (40 mg) was added. The  
20 suspension was briefly sonicated, then cooled to 0°C. Cyanogen bromide (3M in DCM, 31  $\mu$ l) was added dropwise. The mixture was allowed to warm to ambient temperature overnight with stirring. The resulting yellow solution was evaporated, and the residue purified by chromatography, using 0 to 4% (7:1 methanol / conc. ammonia (aq)) in DCM as eluent to give the title compound as a white crystalline solid (14 mg, 33%); NMR spectrum (DMSO- $d_6$ ) 1.87  
25 - 1.97 (m, 2H), 2.08 - 2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.20 - 2.34 (m, 2H), 2.58 - 2.69 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.09 (s, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  482.

Example 18

4-(3-Chloro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)quinazoline

30 Phosphorus oxychloride (0.21 ml) was added dropwise to a solution of 3,4-dihydro-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)quinazolin-4-one (reference example 1.2) (57 mg) and di-*iso*-propylethylamine (0.045 ml) in anhydrous 1, 2-dichloroethane (5 ml) at 0°C. The mixture was

15 heated at 80°C for 3 hours and then concentrated *in vacuo*. The residue was azeotroped with toluene (5 ml), di-*iso*-propylethylamine (0.5 ml) was added and the mixture was again concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in IPA (1 ml) and 3-chloro-4-(2-pyridylmethoxy)aniline (obtained as described in PCT Int. Appl. WO 9615118) (100 mg) was added. The resulting mixture was heated at 80°C for 12 hours and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography, using 0-5% methanol - DCM as eluent, to give the title compound as a solid (48 mg, 43%); NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.13 - 2.27 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.84 - 3.98 (m, 2H), 4.89 - 5.00 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.21 - 7.39 (m, 4H), 7.49 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.85 (t, 1H), 8.15 - 8.20 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.54 - 8.61 (m, 1H), 10.03 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 463.

The procedure described above was repeated using the appropriate 3,4-dihydroquinazolin-4-one and aniline. Thus were obtained the compounds described below:

Example 18.1

4-(1-(3-Fluorobenzyl)indazol-5-ylamino)-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)quinazoline

15 Obtained by reacting 3,4-dihydro-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)quinazolin-4-one (reference example 1.2) and 5-amino-1-(3-fluorobenzyl)indazole (obtained as described in PCT Int. Appl. WO 9802438) in 19% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.16 - 2.27 (m, 2H), 3.55 (dt, 2H), 3.91 (dt, 2H), 4.93 - 5.03 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 7.02 - 7.12 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.71 (t, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.39 (d, 20 1H), 8.48 (s, 1H), 10.16 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 470.

Example 18.2

4-(3-Chloro-4-((1H-imidazol-2-ylthio)anilino)-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)quinazoline

Obtained by reacting 3,4-dihydro-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)quinazolin-4-one (reference example 1.2) and 3-chloro-4-(1H-imidazol-2-ylthio)aniline (reference example 25 9.6) in 10% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.78 - 1.93 (m, 2H), 2.12 - 2.24 (m, 2H), 3.52 (dt, 2H), 3.89 (dt, 2H), 4.88 - 4.99 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.26 (bs, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.35 - 7.44 (m, 3H), 7.73 (t, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 12.86 (s, 1H); Mass spectrum M-H<sup>+</sup> 452.

Example 18.3

30 4-(3-Chloro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)quinazoline

Obtained by reacting 3,4-dihydro-5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)quinazolin-4-one (reference example 1.3) and 3-chloro-4-(2-pyridylmethoxy)aniline (obtained as described in

152

PCT Int. Appl. WO 9615118) in 15% yield; NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 2.23 - 2.45 (m, 2H), 3.94 - 4.04 (m, 2H), 4.10 (q, 1H), 4.26 (d, 1H), 5.25 (t, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.44 - 7.54 (m, 2H), 7.59 - 7.66 (m, 2H), 7.74 (dt, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.90 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 449.

##### 5 Example 19

##### 4-(3-Chloro-4-(1-cyanomethyl)-1H-imidazol-2-ylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

To a stirred solution of 4-(3-chloro-4-(1H-imidazol-2-ylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (example 12.11) (460 mg) in acetonitrile (30 ml) was  
10 added potassium carbonate (1.0 g), chloroacetonitrile (80 mg) and *cis*-dicyclohexano-18-crown-6 (20 mg) and the solution stirred and heated at reflux for 18 hours. The solution was cooled, filtered and evaporated, and the residue purified by chromatography using ethyl acetate and then ammonia/methanol/DCM (30ml of 2.3N ammonia in methanol, 970ml of DCM) as eluent. Evaporation of the relevant fractions and trituration with ether yielded the title-  
15 compound as a white solid (160 mg, 31%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.3 - 2.4 (m, 2H), 2.7 - 2.8 (m, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 5.4 (s, 2H), 7.0 - 7.05 (d, 1H), 7.2 - 7.25 (t, 1H), 7.4 - 7.45 (d, 1H), 7.5 - 7.6 (dd, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.6 ((s, 1H), 10.1 (bs, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 504.

The procedure described above was repeated using the appropriate imidazole and alkyl  
20 halide. Thus were obtained the compounds described below:

##### Example 19.1

##### 4-(4-(1-Carbamoylmethyl)-1H-imidazol-2-ylthio)-3-chloroanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

Obtained by reacting 4-(3-chloro-4-(1H-imidazol-2-ylthio)anilino)-5-(1-  
25 methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (example 12.11) with 2-chloroacetamide in 34% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.3 - 2.4 (m, 2H), 2.7 - 2.8 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 7.0 - 7.05 (d, 1H), 7.0 - 7.2 (bs, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.2 - 7.25 (d, 1H), 7.4 - 7.45 (d, 1H), 7.5 - 7.55 (dd, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.1 (bs, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 522.

##### 30 Example 19.2

##### 4-(3-Chloro-4-(1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-ylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

153

Obtained by reacting 4-(3-chloro-4-(1*H*-imidazol-2-ylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (example 12.11) with 2-bromoethylmethylether in 61% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.3 - 2.45 (m, 2H), 2.7 - 2.8 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.6 - 3.65 (t, 2H), 4.2 - 4.25 (t, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 6.9 - 6.95 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.2 - 7.25 (d, 1H), 7.4 - 7.45 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.5 - 7.55 (dd, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.1 (bs, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 525.

#### Example 19.3

#### 4-(3-Chloro-4-(1-(*N,N*-diethylcarbamoylmethyl)-1*H*-imidazol-2-ylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

Obtained by reacting 4-(3-chloro-4-(1*H*-imidazol-2-ylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (example 12.11) with 2-chloro-*N,N*-diethylacetamide in 28% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.0 - 1.25 (bs, 6H), 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.3 - 2.45 (m, 2H), 2.7 - 2.8 (m, 2H), 3.3 - 3.4 (q, 4H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 5.0 (s, 1H), 6.95 - 7.0 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.2 - 7.25 (d, 1H), 7.3 - 7.35 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.45 - 7.5 (dd, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.1 (bs, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 578.

#### Example 19.4

#### 4-(4-(1-*tert*-Butoxycarbonylmethyl)-1*H*-imidazol-2-ylthio)-3-chloroanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

Obtained by reacting 4-(3-chloro-4-(1*H*-imidazol-2-ylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (example 12.11) with *tert*-butyl 2-bromo-acetate in 44% yield; Mass spectrum MH<sup>+</sup> 581.

#### Example 19.5

#### 4-(3-Chloro-4-(1-difluoromethyl-1*H*-imidazol-2-ylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

Obtained by reacting 4-(3-chloro-4-(1*H*-imidazol-2-ylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (example 12.11) with ethyl difluorobromoacetate in 34% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.95 - 2.05 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.3 - 2.45 (m, 2H), 2.7 - 2.85 (m, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 7.15 - 7.2 (d, 1H), 7.2 - 7.3 (d, 1H),

7.3 (s, 1H), 7.4 - 7.45 (d, 1H), 7.6 - 7.65 (dd, 1H), 7.7 - 8.0 (q, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.0-10.2 (bs, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  517.

**Example 19.6**

**4-(4-(1-Cyanomethyl-1H-imidazol-2-ylthio)-3-fluoroanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-(3-fluoro-4-(1H-imidazol-2-ylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (example 12.12) with chloroacetonitrile in 40% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.25 - 2.35 (m, 2H), 2.6 - 2.7 (m, 2H), 4.7 - 4.8 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.2 - 7.25 (d, 1H), 7.25 - 7.3 (t, 1H), 7.4 - 7.42 (d, 1H), 7.42 - 7.45 (dd, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.0 - 8.1 (dd, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.2 (bs, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  490.

**Example 20**

**4-(4-(1-Carboxymethyl-1H-imidazol-2-ylthio)-3-chloroanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline dihydrochloride**

A solution of 4-(3-chloro-4-(1-*tert*-butoxycarbonylmethyl-1H-imidazol-2-ylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (example 19.4) (100 mg) in dioxane (20 ml) was treated with an ethereal solution of hydrogen chloride (3 ml, 1M), and heated at reflux for 4 hours. The solution was cooled to give a precipitate that was filtered and washed with ether to give the title compound as a white solid (98 mg, 95%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 2.3 - 2.5 (m, 2H), 2.5 - 2.6 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 3.1 - 3.4 (bs, 2H), 3.4 - 3.7 (bs, 2H), 4.9 (s, 2H), 5.0 - 5.2 (m, 1H), 7.15 - 7.2 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.45 - 7.5 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.6 - 7.7 (m, 1H), 7.9 - 8.0 (t, 1H), 8.2 - 8.3 (bs, 1H), 8.8 (s, 1H), 10.2-10.5 (bs, 1H), 10.8 - 11.5 (bs, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  523.

**Example 21**

**5-(1-Methylpiperidin-4-yloxy)-4-(4-(thiazol-2-ylthio)anilino)quinazoline**

To a solution of 4-(4-iodoanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.6) (229 mg) in anhydrous and degassed toluene (3 ml) in a pressure vial was added 2-mercaptothiazole (114 mg), cuprous bromide (15 mg) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (152 mg). The solution was purged with nitrogen and the vial capped and then heated at 118°C for 18 hours. The contents of the vessel were purified by chromatography using ammonia/methanol/DCM (30 ml of 2.3N ammonia in methanol, 970 ml of DCM) as eluent to give the title compound as a solid (195 mg, 87%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.5 - 1.7

155

(m, 2H), 2.1 - 2.2 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.2 - 2.4 (m, 1H), 2.6 - 2.65 (m, 1H), 2.7 - 2.8 (m, 1H), 3.4 - 3.5 (t, 1H), 3.5 - 3.6 (d, 1H), 4.7 - 4.9 (1H), 7.25 - 7.3 (d, 1H), 7.35 - 7.4 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.65 - 7.8 (m, 4H), 7.95 - 8.0 (d, 2H), 8.6 (s, 1H), 10.3 - 10.35 (bs, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  450.

5 Example 22

5-(1-Methylpiperidin-4-yloxy)-4-(4-(2-thiazolylsulphonyl)anilino)quinazoline

To a solution of 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) (80 mg) and 4-thiazol-2-ylsulphonylaniline (reference example 8.6) (140 mg) in anhydrous THF was added sodium hydride (100 mg, 40% dispersion in oil). The solution was  
10 stirred and heated at reflux overnight. The reaction was concentrated and the residue purified by chromatograph using ethyl acetate and then a mixture of 3% 2.3N ammonia in methanol in DCM as eluent to give the title compound as a white solid (40 mg, 28%); NMR spectrum (DMSO- $d_6$ , 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.3 - 2.4 (m, 2H), 2.7 - 2.8 (m, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 7.2 - 7.3 (d, 1H), 7.4 - 7.5 (d, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.0 - 8.1  
15 (m, 3H), 8.1 - 8.2 (m, 3H), 8.65 (s, 1H), 10.4 (bs, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  482.

Example 23

4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)aniline)-5-(1-(4-methylpiperazin-1-yl)cyclohex-4-yloxy)quinazoline

Sodium triacetoxyborohydride (0.43 g) was added to a solution of 4-(3-chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)aniline)-5-(1-oxo-cyclohex-4-yloxy)quinazoline acetate (reference example 47) (0.1 g) and 1-methylpiperazine (0.34 ml) in DCE (25 ml) and the reaction stirred for 16  
20 hours. The solution was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between DCM and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. Combined organic extracts were dried and concentrated and the residue purified by chromatography using DCM - 5% ammonia (7N)  
25 in methanol as eluent to give the title compound as a white solid (24 mg, 23%); Mass Spectrum  $M^+$  576.

Example 24

4-(3-Chloro-4-(1,2,3-thiadiazol-4-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

30 4-Hydroxymethyl-1,2,3-thiadiazole (obtained as described in Example 1 of European Patent Appl. EP 0326640) (81 mg) was dissolved in DCM (5 ml). Di-*iso*-propylethylamine (122  $\mu$ l) was added, and the solution cooled to 0°C. Methanesulphonyl chloride (54  $\mu$ l) was



156  
FF

added dropwise; the solution was allowed to warm to ambient temperature, and was stirred for a further 2 hours. The solvent was evaporated, and the residue dissolved in DMA (10 ml). Potassium carbonate (552 mg) was added, followed by 4-(3-chloro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolins (reference example 4.2) (150 mg). The mixture was  
5 briefly sonicated, then stirred at ambient temperature for 16 hours. The solvent was evaporated, and the residue partitioned between DCM and water. Combined organic extracts were filtered through a silicone-treated filter paper and evaporated. The residue was purified by chromatography, using 0 to 2% (7:1 methanol / c. ammonia (aq)) in DCM as eluent. Evaporation of the appropriate fractions followed by crystallisation of the residue from ethyl  
10 acetate / *iso*-hexane gave the title compound as a white crystalline solid (50 mg, 26%); NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.88 - 1.98 (m, 2H), 2.12 - 2.22 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.25 - 2.33 (m, 2H), 2.61 - 2.69 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 10.09 (s, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 483.4.

15 Example 25

4-(3-Chloro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-(2-piperidinoethoxy)quinazoline

4-(3-Chloro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-fluoroquinazoline (reference example 4.8) (76 mg) and 2-piperidinoethanol (30 mg) were dissolved in 1,4-dioxane (5 ml) in a 10ml pressure vessel and sodium hydride (40 mg, 60% dispersion in oil) added. The vessel was  
20 sealed and heated at 150°C for 20 minutes, using the "Discover™ microwave synthesis system" (CEM Microwave technology Ltd). The reaction was cooled and pressure released and vessel uncapped. The solution purified by chromatography using 2.3 M ammonia / methanol in DCM (3:97) as eluent to give the title compound as a white solid after trituration with ether (25 mg, 26%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.3 - 1.4 (m, 2H), 1.4 - 1.5 (m,  
25 4H), 2.4 - 2.5 (m, 4H), 2.8 - 2.85 (t, 2H), 4.35 - 4.45 (t, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 - 7.35 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.65 - 7.75 (m, 2H), 7.8 - 7.9 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 10.15 - 10.2 (bs, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 491.

The procedure described above was repeated using the appropriate alcohol and the 5-fluoroquinazoline. Thus were obtained the compounds described below:

157  
H**Example 25.1****4-(3-Chloro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-2-ylmethoxy)quinazoline**

Obtained by reacting (1-methylpiperidin-2-yl)methanol with 4-(3-chloro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-fluoroquinazoline (reference example 4.8) in 23% yield; **NMR spectrum** (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.3 - 1.5 (m, 2H), 1.5 - 1.6 (m, 1H), 1.6 - 1.7 (m, 1H), 1.7 - 1.8 (m, 2H), 2.2 - 2.3 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 4.2 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 7.85 - 7.95 (m, 2H), 8.0 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 10.3 - 10.4 (bs, 1H); **Mass Spectrum** MH<sup>+</sup> 491.

**Example 25.2****4-(3-Chloro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-(2-azepan-1-ylethoxy)quinazoline**

Obtained by reacting 2-azepan-1-ylethanol with 4-(3-chloro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-fluoroquinazoline (reference example 4.8) in 46% yield; **NMR spectrum** (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.4 - 1.5 (m, 6H), 1.5 - 1.6 (m, 2H), 2.7 - 2.8 (m, 2H), 3.05 - 3.1 (t, 2H), 4.35 - 4.4 (t, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 - 7.35 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.8 - 7.9 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 10.2 (bs, 1H); **Mass Spectrum** MH<sup>+</sup> 505.

**Example 25.3****4-(3-Chloro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-(2-morpholinoethoxy)quinazoline**

Obtained by reacting 2-morpholinoethanol with 4-(3-chloro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-fluoroquinazoline (reference example 4.8) in 42% yield; **NMR spectrum** (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 2.8 - 2.9 (m, 6H), 3.3 - 3.4 (m, 4H), 4.4 (t, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.3 - 7.35 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.8 - 7.9 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 10.2 (bs, 1H); **Mass Spectrum** MH<sup>+</sup> 493.

**Example 25.4****4-(3-Chloro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-(2-pyrrolidinoethoxy)quinazoline**

Obtained by reacting 2-pyrrolidinoethanol with 4-(3-chloro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-fluoroquinazoline (reference example 4.8) in 44% yield; **NMR spectrum** (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.6 - 1.7 (m, 4H), 2.6 - 2.7 (m, 4H), 3.0 (t, 2H), 4.4 (t, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 - 7.35 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.65 - 7.75 (m, 2H), 7.8 - 7.9 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 10.3 (bs, 1H); **Mass Spectrum** MH<sup>+</sup> 475.

158  
29**Example 25.5****4-(3-Chloro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-(3-morpholinopropoxy)quinazoline**

Obtained by reacting 3-morpholinopropanol with 4-(3-chloro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-fluoroquinazoline (reference example 4.8) in 15% yield; **NMR spectrum** (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 2.1 - 2.2 (m, 2H), 2.3 - 2.4 (m, 4H), 2.5 - 2.6 (m, 2H), 3.5 - 3.6 (m, 4H), 4.4 (t, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.3 - 7.35 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.5 - 7.6 (m, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.8 - 7.9 (t, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 9.9 (bs, 1H); **Mass Spectrum** MH<sup>+</sup> 507.

10 **Example 25.6****4-(3-Chloro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline**

Obtained by reacting 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propanol with 4-(3-chloro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-fluoroquinazoline (reference example 4.8) in 13% yield; **NMR spectrum** (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 2.1 - 2.2 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.25 - 2.35 (m, 4H), 2.35 - 2.45 (m, 4H), 2.5 - 2.6 (m, 2H), 4.4 - 4.45 (t, 4H), 5.3 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.3 - 7.35 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 2H), 7.7 - 7.75 (t, 1H), 7.8 - 7.85 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 9.9 (bs, 1H); **Mass Spectrum** MH<sup>+</sup> 520.

**Example 25.7**20 **4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-2-ylmethoxy)quinazoline**

Obtained by reacting (1-methylpiperidin-2-yl)methanol with 4-(3-chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-fluoroquinazoline (reference example 33) in 17% yield; **NMR spectrum** (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.3 - 1.6 (m, 4H), 1.6 - 1.8 (m, 2H), 2.2 - 2.3 (dt, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.4 - 2.6 (m, 2H), 4.2 (dd, 1H), 4.5 (dd, 1H), 5.25 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.1 - 7.15 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.25 - 7.4 (m, 3H), 7.4 - 7.5 (m, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 7.9 - 7.95 (dd, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.4 (bs, 1H); **Mass Spectrum** MH<sup>+</sup> 508.

**Example 25.8****4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(2-pyrrolidinoethoxy)quinazoline**

Obtained by reacting 2-pyrrolidinoethanol with 4-(3-chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-fluoroquinazoline (reference example 33) in 22% yield; **NMR spectrum** (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.6 - 1.7 (m, 4H), 2.6 - 2.7 (m, 4H), 3.0 - 3.1 (m, 2H), 4.4 - 4.5

159  
16

(m, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.1 - 7.2 (m, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.3 - 7.4 (m, 3H), 7.45 - 7.5 (m, 1H), 7.7 - 7.8 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 8.5 (s, 1H) 10.3 (bs, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 493.

**Example 25.9**

**4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(3-morpholinopropoxy)quinazoline**

- 5        Obtained by reacting 3-morpholinopropanol with 4-(3-chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-fluoroquinazoline (reference example 33) in 22% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 2.1 - 2.2 (m, 2H), 2.4 - 2.45 (m, 4H), 2.5 - 2.6 (m, 2H), 3.55 - 3.6 (m, 4H), 4.4 - 4.45 (t, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.1 - 7.2 (m, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.3 - 7.4 (m, 3H), 7.45 - 7.5 (m, 1H), 7.6 - 7.7 (m, 1H), 7.8 - 7.9 (t, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.55 (s, 1H) 10.0 (bs, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 524.

**Example 25.10**

**4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethoxy]quinazoline**

- 15        Obtained by reacting 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethanol with 4-(3-chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-fluoroquinazoline (reference example 33) in 22% yield; Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 508.

**Example 25.11**

**4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(2-morpholinoethoxy)quinazoline**

- 20        Obtained by reacting 2-morpholinoethanol with 4-(3-chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-fluoroquinazoline (reference example 33) in 25% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 2.5 - 2.6 (m, 4H), 2.9 - 3.0 (m, 2H), 3.5 - 3.6 (m, 4H), 4.4 - 4.5 (m, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.1 - 7.2 (m, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.3 - 7.35 (m, 3H), 7.35 - 7.4 (m, 1H), 7.7 - 7.8 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.2 (bs, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 510.

**Example 25.12**

- 25        **4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline**

Obtained by reacting 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propanol with 4-(3-chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-fluoroquinazoline (reference example 33) in 13% yield; Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 537.

30        **Example 26**

The compounds in Table 1 were prepared as follows:

160  
1821

A stock solution of 4-(3-chloro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.2) (335 mg) in DMF (7.92 ml) was prepared, and 100 µl aliquots transferred to a 96 well plate. Using a resin loader, potassium carbonate (300mg) was distributed evenly across the plate. An appropriate benzyl or heteroaryl methyl chloride (0.11 mM) were dissolved in DMF (1 ml) and 100 µl of each solution transferred to the plate. The plate was agitated at 25°C for 16 hours. To each well was added DMF (100 µL) and triamine scavenger resin (726 mg) by using the resin loader to distribute evenly across the wells. The plate was agitated for 3 hours at 25°C. Each well was filtered to remove resin and inorganic material and the remaining filtrates were concentrated *in vacuo*. DMSO (550µl) was added to each well and aliquots of 50 µl were then taken from each well for LCMS purity determination. LCMS purity was determined on a Phenomenex Synergi column (reverse phase silica, 50 x 2 mm, flow rate 1.1 ml/minute), eluting with acetonitrile-water containing formic acid (0.05%) on a gradient from 5-95% over 4.5 minutes, with UV detection at 254 nm. There was thus obtained the compound shown in bold in Table 1.

15 **Table 1**

In Table 1 EG refers to Example, RT refers to the LCMS retention time (minutes)

| EG   | Compound                                                                                                                                                 | M-H <sup>+</sup> | RT   |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------|
| 26.1 | <b>4-(3-Chloro-4-(2, 6-dichlorobenzoyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline</b><br>Obtained by reaction with 2,6-dichlorobenzyl chloride | 542              | 1.40 |
| 26.2 | <b>4-(3-Chloro-4-(4-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline</b><br>Obtained by reaction with 4-fluorobenzyl chloride          | 492              | 1.30 |
| 26.3 | <b>4-(3-Chloro-4-(3-nitrobenzoyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline</b><br>Obtained by reaction with 3-nitrobenzyl chloride            | 519              | 1.29 |
| 26.4 | <b>4-(3-Chloro-4-(3-pyridylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline</b><br>Obtained by reaction with 3-picolyl chloride                 | 475              | 0.81 |
|      |                                                                                                                                                          |                  |      |

161  
16

| EG    | Compound                                                                                                                                                        | M-H <sup>+</sup>         | RT   |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------|
| 26.5  | 4-(4-(Benzo(1,3)dioxol-5-ylmethoxy)-3-chloroanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline<br>Obtained by reaction with benzo(1,3)dioxol-5-ylmethyl chloride | 518                      | 1.26 |
| 26.6  | 4-(3-Chloro-4-(2-methoxybenzyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline<br>Obtained by reaction with 2-methoxybenzyl chloride                       | 504                      | 1.31 |
| 26.7  | 4-(3-Chloro-4-(5-methylisoxazol-3-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline<br>Obtained by reaction with 5-methylisoxazol-3-ylmethyl chloride | 479                      | 1.05 |
| 26.8  | 4-(3-Chloro-4-(2-chlorobenzyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline<br>Obtained by reaction with 2-chlorobenzyl chloride                         | 508                      | 1.37 |
| 26.9  | 4-(3-Chloro-4-(2-chloro-6-fluorobenzyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline<br>Obtained by reaction with 2-chloro-6-fluorobenzyl chloride       | 526                      | 1.34 |
| 26.10 | 4-(3-Chloro-4-(2,5-dimethylbenzyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline<br>Obtained by reaction with 2, 5-dimethylbenzyl chloride                | 503<br>(M <sup>+</sup> ) | 1.45 |
| 26.11 | 4-(3-Chloro-4-(3-methoxybenzyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline<br>Obtained by reaction with 3-methoxybenzyl chloride                       | 504                      | 1.26 |
| 26.12 | 4-(3-Chloro-4-(2-nitrobenzyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline<br>Obtained by reaction with 2-nitrobenzyl chloride                           | 519                      | 1.27 |
| 26.13 | 4-(3-Chloro-4-(4-pyridylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline<br>Obtained by reaction with 4-picolyl chloride                               | 474                      | 0.74 |

| EG    | Compound                                                                                                                                                        | M-H <sup>+</sup>         | RT   |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------|
| 26.14 | 4-(3-Chloro-4-(2,6-difluorobenzoyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline<br>Obtained by reaction with 2,6-difluorobenzyl chloride                | 509                      | 1.27 |
| 26.15 | 4-(3-Chloro-4-(2-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline<br>Obtained by reaction with 2-fluorobenzyl chloride                        | 492                      | 1.28 |
| 26.16 | 4-(3-Chloro-4-(3-chlorobenzoyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline<br>Obtained by reaction with 3-chlorobenzyl chloride                        | 508                      | 1.39 |
| 26.17 | 4-(3-Chloro-4-(3-methylbenzoyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline<br>Obtained by reaction with 3-methylbenzyl chloride                        | 488                      | 1.37 |
| 26.18 | 4-(3-Chloro-4-(5-chlorothiophen-2-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline<br>Obtained by reaction with 5-chlorothiophen-2-ylmethyl chloride | 514                      | 1.39 |
| 26.19 | 4-(3-Chloro-4-(2-cyanobenzoyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline<br>Obtained by reaction with 2-cyanobenzyl chloride                          | 500<br>(M <sup>+</sup> ) | 1.20 |
| 26.20 | 4-(3-Chloro-4-(2-methylthiazol-4-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline<br>Obtained by reaction with 2-methylthiazol-4-ylmethyl chloride   | 495                      | 1.06 |
| 26.21 | 4-(3-Chloro-4-(4-methyl-2-nitrobenzoyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline<br>Obtained by reaction with 4-methyl-2-nitrobenzyl chloride        | 533                      | 1.37 |
| 26.22 | 4-(3-Chloro-4-(thiazol-4-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline<br>Obtained by reaction with 4-chloromethylthiazole                        | 481                      | 0.97 |

153  
156

| EG    | Compound                                                                                                                                                  | M-H <sup>+</sup> | RT   |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------|
| 26.23 | 4-(3-Chloro-4-(6-chloropyrid-3-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline<br>Obtained by reaction with 6-chloropyrid-3-ylmethyl chloride | 509              | 1.13 |

### Example 27

#### Pharmaceutical composition

The following illustrates a representative pharmaceutical dosage forms of the invention  
5 as defined herein (the active ingredient being termed "Compound X"), for therapeutic or prophylactic use in humans:

|    |                                              |            |
|----|----------------------------------------------|------------|
| 10 | (a) Tablet I                                 | mg/tablet  |
|    | Compound X.....                              | 100        |
|    | Lactose Ph.Eur.....                          | 182.75     |
|    | Croscarmellose sodium.....                   | 12.0       |
|    | Maize starch paste (5% w/v paste).....       | 2.25       |
|    | Magnesium stearate.....                      | 3.0        |
| 15 | (b) Injection I                              | (50 mg/ml) |
|    | Compound X.....                              | 5.0% w/v   |
|    | 1M Sodium hydroxide solution.....            | 15.0% v/v  |
|    | 0.1M Hydrochloric acid (to adjust pH to 7.6) |            |
|    | Polyethylene glycol 400.....                 | 4.5% w/v   |
| 20 | Water for injection to 100%.                 |            |

The above formulations may be obtained by conventional procedures well known in the pharmaceutical art. For example the tablet may be prepared by blending the components together and compressing the mixture into a tablet.



164  
76**Starting Materials**

The starting materials used in the examples were prepared as follows.

**5 Reference Example 1****3,4-Dihydro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-one**

Sodium hydride (4.1 g, 60%) was added in portions to 4-hydroxy-1-methylpiperidine (10.7 g) in DMA (125 ml). The reaction was stirred at room temperature for 15 minutes, 50°C for 15 minutes then allowed to cool to room temperature. 5-Fluoro-3,4-dihydroquinazolin-4-one (5.1 g) was added in a single portion, and the mixture heated at 80°C for 2 hours. The reaction was cooled, concentrated *in vacuo* and the residue dissolved in methanol. DOWEX H<sup>+</sup> ion exchange resin (75 g) was added and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was then filtered and the resin washed with methanol. The resin was then suspended in ammonia (7N solution in methanol) and this mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was then filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give the title compound as a white solid after trituration with ether (7.3 g, 91%); **NMR spectrum** (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.72 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.91 (s, 1H), 11.75 (bs, 1H).

The procedure described above was repeated using the appropriate alcohol. Thus was obtained the compound described below:

**Reference Example 1.1****1-(tert-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3,4-dihydroquinazolin-4-one**

Obtained from 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-hydroxypiperidine in 87% yield; **NMR spectrum** (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.39 (s, 9H), 1.6 - 1.87 (m, 4H), 3.32 - 3.43 (m, 2H), 3.47 - 3.60 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.64 (t, 1H) 8.84 (s, 1H), 11.80 (bs, 1H); **Mass spectrum** MH<sup>+</sup> 346.

**Reference Example 1.2****3,4-Dihydro-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)quinazolin-4-one**

Obtained from tetrahydropyran-4-ol in 27% yield; **NMR Spectrum** (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.61 - 1.78 (m, 2H), 1.84 - 2.00 (m, 2H), 3.42 - 3.56 (m, 2H), 3.85 - 3.97 (m, 2H), 4.65 - 4.78 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.93 (s, 1H); **Mass spectrum** MH<sup>+</sup> 247.

165  
17  
16**Reference Example 1.3****3,4-Dihydro-5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)quinazolin-4-one**

- 5        Obtained from tetrahydrofuran-3-ol in 71% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.98 - 2.08 (m, 1H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 3.75 - 3.98 (m, 4H), 5.02 - 5.10 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.93 (s, 1H), 11.8 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 233.

**Reference Example 1.4****3,4-Dihydro-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yloxy)quinazolin-4-one**

- 10       Obtained from 1, 4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ol (reference example 46) in 45 yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.48 (m, 2H), 1.70 - 2.00 (m, 6H), 3.85 (s, 4H), 4.63 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 11.74 (bs, 1H); Mass Spectrum M-H<sup>+</sup> 301.

**Reference Example 2**

- 15       **4-Chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Phosphorus oxychloride (3.59 ml) was added to a solution of 5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-3,4-dihydroquinazolin-4-one (1.0 g) (Reference Example 1) and di-*iso*-propylethylamine (2.01 ml) in DCM (70 ml), and the resulting solution heated at reflux for 16 hours. The reaction was cooled and concentrated *in vacuo* and the residue dissolved in ethyl acetate and cooled to 0°C. Cold saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added and the two-phase mixture stirred at 0°C for 15 minutes. The organic layer was separated, dried and concentrated *in vacuo* to yield the title compound as a yellow solid (0.665 g, 62%); NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 2.10 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.93 (s, 1H); Mass spectrum M<sup>+</sup> 278.

The procedure described above was repeated using the appropriate 3,4-dihydroquinazolin-4-one. Thus was obtained the compound described below:

**Reference Example 2.1****5-(1-*tert*-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-4-chloroquinazoline**

- 30       Obtained from 5-(1-*tert*-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3,4-dihydroquinazoline (reference example 1.1) in 66% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.38 (s, 9H), 1.58 - 1.90 (m, 4H), 3.30 - 3.60 (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 7.14 - 7.28 (m, 2H), 7.74 (t, 1H), 8.33 (s, 1H).

166  
X/6**Reference Example 3****4-Chloro-5-fluoroquinazoline hydrochloride**

To a suspension of 5-fluoro-3,4-dihydroquinazolin-4-one (0.5 g) in thionyl chloride (5 ml) was added DMF (0.2 ml). The mixture was heated at reflux under an atmosphere of nitrogen for 3 hours. The mixture was evaporated *in vacuo*, the residue re-suspended in dry toluene, and evaporated again. The residue was dried *in vacuo* to give the title compound as a pale yellow solid (634 mg, 95%), which was used without further manipulation.

**Reference Example 4****4-(4-(Azepan-1-ylcarbonyl)-3-chloroanilino)-5-fluoroquinazoline hydrochloride**

To a solution of 4-(azepan-1-ylcarbonyl)-3-chloroaniline (reference example 11.1) (126.4 mg) in IPA (3 ml) was added 4-chloro-5-fluoroquinazoline (reference example 3) (131 mg). The mixture was heated at reflux, under an atmosphere of nitrogen, for 1 hour producing a precipitate. The mixture was cooled to room temperature and the product filtered off, washed with IPA, diethyl ether and dried *in vacuo* to yield the title compound (199 mg, 100%); **NMR spectrum** (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.54 (bs, 6H), 1.72 (bs, 2H), 3.21 (bs, 2H), 3.58 (bs, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.62 - 7.72 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.89 (s, 1H); **Mass spectrum** MH<sup>+</sup>: 399.

The procedure described above was repeated using the appropriate aniline and 4-chloroquinazoline. Thus was obtained the compound described below:

**Reference Example 4.1****4-(1-(3-Fluorobenzyl)indazol-5-ylamino)-5-fluoroquinazoline hydrochloride**

Obtained from 4-chloro-5-fluoroquinazoline hydrochloride (reference example 3) and 5-amino-1-(3-fluorobenzyl)indazole (obtained as described in PCT Int. Appl. WO9802438) in 66% yield; **NMR spectrum** (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.74 (s, 2H), 7.00 - 7.15 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.77 (s, 1H); **Mass spectrum** MH<sup>+</sup> 383.

**Reference Example 4.2****4-(3-Chloro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline**

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-chloro-4-hydroxyaniline in 60% yield; **NMR spectrum** (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 5H), 2.3 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 10.0 (s, 1H); **Mass spectrum** MH<sup>+</sup> 385.

167  
167Reference Example 4.34-(3-Fluoro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline hydrochloride

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 3-fluoro-4-hydroxyaniline in 87% yield; Mass Spectrum  $MH^+$  369.

5 Reference Example 4.44-(Indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

Obtained by reacting 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and 5-aminoindole in 55% yield; NMR spectrum (DMSO- $d_6$ ) 1.80 - 2.00 (m, 4H), 2.10 - 2.20 (m + s, 5H), 2.27 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 10 7.28 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.42 (s, 1H); Mass Spectrum  $MH^+$  374.

Reference Example 4.52-[2-Chloro-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)phenoxy]acetonitrile hydrochloride

15 Obtained from 2-(4-amino-2-chlorophenoxy)acetonitrile (reference example 9.4) and 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) in 96 % yield; NMR spectrum (DMSO- $d_6$ ) 2.10 - 2.32 (m, 2H), 2.32 - 2.50 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 3.40 - 3.60 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.95 (bs, 1H); Mass Spectrum  $MH^+$  20 424.

Reference Example 4.64-(4-Iodoanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

Obtained from 4-iodoaniline and 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) in 67% yield; NMR spectrum (DMSO- $d_6$ ) 1.8 - 2.0 (m, 2H), 2.1 - 2.3 25 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.6 - 2.7 (m, 2H), 4.7 - 4.85 (m, 1H), 7.2 - 7.25 (d, 1H), 7.35 - 7.4 (d, 1H), 7.6 - 7.8 (m, 5H), 8.5 (s, 1H), 10.15 - 10.2 (bs, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  461.

Reference Example 4.74-(5-Chloro-2-fluoro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

Obtained from 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 30 2) and 4-amino-2-chloro-5-fluorophenol (reference example 8.7) in 83% yield; Mass Spectrum  $MH^+$  495.

168  
X**Reference Example 4.8****4-(3-Chloro-4-(2-pyridylmethoxy)anilino)-5-fluoroquinazoline**

Obtained from 4-chloro-5-fluoroquinazoline hydrochloride (reference example 3) and 3-chloro-4-(2-pyridylmethoxy)aniline (obtained as described in PCT Int. Appl. (1996) WO 9615118) in 78% yield; Mass spectrum  $MH^+$  381.

**Reference Example 5****3-Chloro-4-(3-pyridyloxy)aniline**

Titanium (III) chloride (10 wt. % in 20-30% aq. HCl, 6.5 ml) was added to a solution of 3-chloro-1-nitro-4-(3-pyridyloxy)benzene (0.25 g) (reference example 14) in acetone (18 ml) and water (3.6 ml) containing ammonium acetate (1.6 g) and the solution stirred overnight at room temperature. The reaction was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between ethyl acetate and 880 ammonia solution. Combined organic extracts were dried and concentrated to give the title compound (0.15 g, 68%); Mass spectrum  $MH^+$  221.

The procedure described above was repeated using the appropriate nitro compound.

Thus were obtained the compounds described below:

**Reference Example 5.1****3-Chloro-4-(3-fluorophenoxy)aniline**

Obtained from 3-chloro-4-(3-fluorophenoxy)-1-nitrobenzene (reference example 14.1) in 65% yield; Mass spectrum  $MH^+$  238.

**Reference Example 5.2****3-Chloro-4-(2,3-difluorophenoxy)aniline**

Obtained from 3-chloro-4-(2,3-difluorophenoxy)-1-nitrobenzene (reference example 14.2) in 62% yield; Mass spectrum  $MH^+$  256.

**Reference Example 5.3****3-Methyl-4-(N-(2-pyridylmethyl)amino)aniline**

Obtained from 3-methyl-4-(N-(2-pyridylmethyl)amino)nitrobenzene (reference example 15.1) in 71% yield; NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ ) 2.07 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.17 (d, 2H), 4.88 (t, 1H), 6.14 (d, 1H), 6.21 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.68 (ddd, 1H), 8.50 (d, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  214.

**Reference Example 5.4****3-Chloro-4-[N-methyl-N-(2-pyridyl)amino]aniline**

169  
X  
X  
X

Obtained from 3-chloro-4-[N-methyl-N-(2-pyridyl)amino]nitrobenzene (reference example 16) in 95% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.23 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.04 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.35 (ddd, 1H), 8.08 (d, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 236.

5 Reference Example 5.5

3-Chloro-4-(2-pyridyl)aminoaniline

Obtained from 3-chloro-4-(2-pyridylamino)nitrobenzene (reference example 16.1) in 60% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.23 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.68 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.97 (d, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 222.

Reference Example 5.6

3-Methyl-4-(2-pyridylamino)aniline

Obtained from 3-methyl-4-(2-pyridylamino)nitrobenzene (reference example 16.2) in 96% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.01 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 6.28 (d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.37 (ddd, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.95 (d, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 200.

Reference Example 5.7

3-Methyl-4-[N-methyl-N-(2-pyridyl)amino]aniline

Obtained from 3-methyl-4-[N-methyl-N-(2-pyridyl)amino]nitrobenzene (reference example 16.3) in 89% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.90 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.96 (d, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 8.08 (d, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 214.

Reference Example 6

5-Amino-3-chloro-1-(2-pyridylmethyl)indole

25 A solution of 3-chloro-5-nitro-1-(2-pyridylmethyl)indole (reference example 13) (2.5 g) in ethanol (130 ml) was stirred at room temperature. Sodium dithionite (7.6 g) in water (18 ml) was added, and the mixture was heated to 50°C for 5 hours, then cooled to room temperature. The ethanol was removed *in vacuo*, and the residue was partitioned between DCM and water. The DCM layer was separated, dried over sodium sulphate, then concentrated  
30 *in vacuo* to give the crude material, which was purified by column chromatography using 50% DCM in hexane then neat DCM to give the title compound as an orange solid (488 mg, 23%); NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 3.53 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.86 (d, 1H),

7.01 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.47 (dt, 1H), 8.55 (m, 1H); Mass Spectrum  $MH^+$  258.

The procedure described above was repeated using the appropriate aryl nitro compound. Thus were obtained the compounds described below:

5 Reference Example 6.1

5-Amino-3-chloro-1-(2-pyridylmethyl)indazole

Obtained from 3-chloro-5-nitro-1-(2-pyridylmethyl)indazole (reference example 13.1) in 24% yield; NMR Spectrum ( $CDCl_3$ ) 3.3 (bs, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.84 - 7.02 (m; 5H), 7.24 (m, 1H).

10 Reference Example 6.2

3-Fluoro-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylthio)aniline

Obtained from 3-fluoro-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylthio)nitrobenzene (reference example 43) in 86% yield; Mass spectrum  $MH^+$  224.

Reference Example 6.3

15 3-Fluoro-4-(1-methyl-1H-1,3,4-triazol-2-ylthio)aniline

Obtained from 3-fluoro-4-(1-methyl-1H-1,3,4-triazol-2-ylthio)nitrobenzene (reference example 43.1) in 14% yield; Mass spectrum  $MH^+$  225.

Reference Example 6.4

3-Chloro-4-(2-pyridylthio)aniline

20 Obtained from 3-chloro-4-(2-pyridylthio)nitrobenzene (reference example 44) in 21% yield; Mass spectrum  $MH^+$  237.

Reference Example 6.5

3-Chloro-4-(2-pyrimidinylthio)aniline

Obtained from 3-chloro-4-(2-pyrimidinylthio)nitrobenzene (reference example 44.1) in 27%; Mass spectrum  $MH^+$  238.

Reference Example 7

5-Amino-1-benzenesulphonylindole

1-Benzenesulphonyl-5-nitroindole (reference example 26) (0.3 g) and 10% Pd/C (30 mg) in ethyl acetate / ethanol (9:1, 20 ml) were stirred under a hydrogen atmosphere for 2 hours. The reaction was filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a beige solid (0.18 g, 67%); NMR spectrum ( $DMSO-d_6$ ) 4.9 (bs, 2H), 6.6 (m, 3H), 7.6 (m, 5H), 7.8 (d, 2H); Mass spectrum  $MH^+$  273.

The procedure described above was repeated using the appropriate nitro aryl compound. Thus was obtained the compound described below:

**Reference Example 7.1**

**5-Amino-1-benzylindole**

- 5        Obtained from 1-benzyl-5-nitroindole (reference example 26.1) in 61% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.5 (bs, 2H), 5.2 (s, 2H), 6.2 (d, 1H), 6.4 (dd, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (m, 4H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 223.

**Reference Example 8**

**3-Chloro-4-phenoxyaniline**

- 10        To a solution of 2-chloro-4-nitro-1-phenoxybenzene (reference example 14.3) (1.76 g) in ethyl acetate / ethanol (105 ml, 9.5:1) was added 10% Pt/C (135 mg). The resulting solution was subjected to a hydrogen atmosphere for 18 hours at room temperature. The catalyst was then filtered off and the solvent concentrated *in vacuo* to give a yellow oil which was purified by flash chromatography eluting with 10 - 15% ethyl acetate / *iso*-hexane to give the title  
15 compound as a clear oil (1.15 g, 74%); NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.28 (bs, 2H), 6.54 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.98 (tt, 1H), 7.28 (t, 2H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 220.

The procedure described above was repeated using the appropriate nitro compound. Thus were obtained the compounds described below:

20 **Reference Example 8.1**

**3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)aniline**

Obtained from 2-chloro-1-(3-fluorobenzoyloxy)-4-nitrobenzene (reference example 18) in 75% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.91 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.40 (m, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 252.

25 **Reference Example 8.2**

**tert-Butyl 4-amino-2-chlorobenzoate**

Obtained from *tert*-butyl 2-chloro-4-nitrobenzoate (reference example 20.1) in 75% yield; NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 1.58 (s, 9H), 3.99 (s, 2H), 6.51 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.68 (d, 1H); Mass Spectrum M<sup>+</sup> 227.

30 **Reference Example 8.3**

**3-(2-Chloro-4-aminophenoxyethyl)-1,5-dimethylpyrazole**



Obtained from 3-(2-chloro-4-nitrophenoxyethyl)-1,5-dimethylpyrazole (reference example 40) in 99% yield; NMR data (DMSO-d6) 2.3 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.9 (s, 2H), 5.2 (bs, 2H), 6.1 (s, 1H), 6.5 (m, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 8.6 (bs, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 252.

Reference Example 8.4

5 3-(2-Chloro-4-aminophenoxyethyl)-1-methylpyrazole

Obtained from 3-(2-chloro-4-nitrophenoxyethyl)-1-methylpyrazole (reference example 40.1) in 87% yield; NMR data (DMSO-d6) 3.8 (s, 3H), 4.9 (s, 4H), 6.3 (d, 1H), 6.4 (m, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.9 (d, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 252.

Reference Example 8.5

10 3-Fluoro-4-(1H-imidazol-2-ylthio)aniline

Obtained from 3-fluoro-4-(1H-imidazol-2-ylthio)nitrobenzene (reference example 44.3) in 98% yield.

Reference Example 8.6

4-(Thiazol-2-ylsulphonyl)aniline

15 Obtained from 4-(thiazol-2-ylsulphonyl)nitrobenzene (reference example 45) in 79% yield; Mass spectrum MH<sup>+</sup> 240.

Reference Example 8.7

4-Amino-2-chloro-5-fluorophenol

Obtained from 2-chloro-5-fluoro-4-nitrophenol (reference example 49) in 100% yield;

20 NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 4.2 - 4.8 (bs, 2H), 6.6 - 6.7 (d, 1H), 6.75 - 6.8 (d, 1H), 9.3 (s, 1H).

Reference Example 9

tert-Butyl 4-amino-2-ethynylbenzoate

To a stirred suspension of *tert*-butyl 2-ethynyl-4-nitrobenzoate (reference example 22) (8.76 g) in a mixture of acetic acid (110 ml) and water (11 ml) was added iron (reduced by hydrogen, 8.63 g) in portions, with cooling in a cold water bath. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours, diluted with ethyl acetate and filtered. The filtrate was evaporated *in vacuo*, the residue treated with aqueous sodium hydrogen carbonate and extracted with DCM. The organic extract was dried and evaporated *in vacuo* to give a brown solid. This was purified by column chromatography using DCM / ethyl acetate (97/3 to 95/5) as eluent to give the title compound (7.30 g, 95%); NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 1.59 (s, 9H), 3.30 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.77 (d, 1H).

173  
/

The procedure described above was repeated using the appropriate nitro compound. Thus were obtained the compounds described below:

Reference Example 9.1

3-Chloro-4-(2-pyridylmethyl)amino)aniline

- 5        Obtained from 3-chloro-4-(2-pyridylmethyl)amino)nitrobenzene (reference example 15) in 58% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.34 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.36 (t, 1H), 6.37 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 236.

Reference Example 9.2

10      3-Chloro-4-(2-pyrimidinylmethoxy)aniline

Obtained from 3-chloro-4-(2-pyrimidinylmethoxy)nitrobenzene (reference example 14.4) in 93% yield; Mass spectrum M-H<sup>+</sup> 266.

Reference Example 9.3

4-(2-Aminothiazol-4-ylmethoxy)-3-chloroaniline

- 15        Obtained from 4-(2-aminothiazol-4-ylmethoxy)-3-chloronitrobenzene (reference example 34) (80 mg) in 85% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.74 (s, 2H), 4.89 (bs, 2H), 6.46 (dd, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.92 (s, 2H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 256.

Reference Example 9.4

2-(4-Amino-2-chlorophenoxy)acetonitrile

- 20        Obtained from 2-(2-chloro-4-nitrophenoxy)acetonitrile (reference example 18.6) in 96% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.99 (s, 2H), 5.11 (bs, 2H), 6.49 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.98 (d, 1H).

Reference Example 9.5

5-(2-Chloro-4-aminophenoxy)methyl)-3-methylisoxazole

- 25        Obtained from 5-(2-chloro-4-nitrophenoxy)methyl)-3-methylisoxazole (reference example 40.2) in 8% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.2 (s, 3H), 5.0 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.5 (m, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.9 (d, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 239.

Reference Example 9.6

3-Chloro-4-(1H-imidazol-2-ylthio)aniline

- 30        Obtained from 3-chloro-4-(1H-imidazol-2-ylthio)nitrobenzene (reference example 44.2) in 76% yield.

174  
26**Reference Example 9.7****3-Chloro-4-(2-thiazolylthio)aniline**

Obtained from 3-chloro-4-(2-thiazolylthio)nitrobenzene (reference example 44.5) in  
5 56% yield; Mass spectrum  $MH^+$  243.

**Reference Example 10****3-Chloro-4-((3-fluorophenylamino)methyl)aniline**

3-Chloro-4-((3-fluorophenylamino)methyl)nitrobenzene (reference example 19) (50  
mg) was dissolved in ethanol (2 ml). Saturated ammonium chloride (0.2 ml) was added, and  
10 the mixture heated to reflux. Indium metal powder (100 mesh, 143 mg) was added, and the  
mixture stirred at reflux for 1 hour. The mixture was cooled to room temperature, made basic  
with concentrated aqueous ammonia solution, and filtered through a bed of diatomaceous earth.  
The diatomaceous earth was washed with a 1:1 mixture of DCM and methanol containing 1%  
concentrated aqueous ammonia solution (20 ml). The combined filtrates were evaporated, and  
15 the residue partitioned between water and DCM. The organic layer was evaporated, and the  
residue purified by chromatography, using 15% ethyl acetate in *iso*-hexane as eluent to give the  
title compound as an orange oil (20 mg, 45%); NMR spectrum (DMSO- $d_6$ ) 4.10 (d, 2H), 5.15  
(s, 2H), 6.20 - 6.30 (m, 3H), 6.37 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.95 - 7.05 (m, 2H).

**Reference Example 11****20 3-Chloro-4-(8-quinolylthio)aniline**

To 3-chloro-1-nitro-4-(8-quinolylthio)benzene (reference example 17) (26 g) was  
added ethanol (5.0 ml) and tin (II) chloride (2.20 g). This was heated to 80°C for 15 minutes,  
then allowed to cool overnight. The mixture was made basic with 880 ammonia solution, and  
the product extracted into ethyl acetate (3 x 15 ml), after centrifuging. The solvent was  
25 removed *in vacuo* to yield the title compound (0.203 mg, 86%); Mass spectrum  $MH^+$  286.

The procedure described above was repeated using the appropriate nitro compound. Thus  
was obtained the compound described below:

**Reference Example 11.1****4-(Azepan-1-ylcarbonyl)-3-chloroaniline**

30 Obtained from 1-(2-chloro-4-nitrobenzoyl)azepane (reference example 25) in 73%  
yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 1.48 - 1.74 (m, 6H), 1.74 - 1.92 (m, 2H), 3.23 - 3.33 (m, 2H),

175  
176  
177

3.35 - 3.84 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 6.54 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.02 (d, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  253.

Reference Example 12

3-Chloro-5-nitroindole

- 5        *N*-Chlorosuccinimide (1.65 g) was added in portions to a solution of 5-nitroindole (2.00 g) in DMF (20 ml). The resulting solution was stirred at room temperature for 18 hours. The pale brown solution was poured into water (200 ml) to give a yellow precipitate which was filtered, washed with water and dried *in vacuo* to give the title compound as a yellow solid (2.40 g, 99%). Mass spectrum  $M-H^+$  195.

10 Reference Example 13

3-Chloro-5-nitro-1-(2-pyridylmethyl)indole

- Picolyl chloride hydrochloride (3.26 g) was added to a stirred mixture of 3-chloro-5-nitroindole (reference example 12) (1.97 g) and potassium carbonate (13.8 g) in DMF (50 ml). The mixture was heated to 50°C and stirred for 2 hours, after which time the solvent was  
15 removed *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM; then washed with water, and dried over sodium sulphate to give the product as a yellow solid (2.53 g, 88%); NMR Spectrum ( $CDCl_3$ ) 5.43 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.62 (dt, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.60 (m, 2H).

- The procedure described above was repeated using the appropriate indazole. Thus was  
20 obtained the compound described below:

Reference Example 13.1

3-Chloro-5-nitro-1-(2-pyridylmethyl)indazole

Obtained from 3-chloro-5-nitroindazole in 74% yield; NMR Spectrum ( $CDCl_3$ ) 5.32 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.01 (dt, 1H), 7.28 (m, 3H), 8.12 (dd, 1H), 8.61 (d, 1H).

25 Reference Example 14

3-Chloro-1-nitro-4-(3-pyridyloxy)benzene

- To a stirred solution of 3-hydroxypyridine (1.05 g) in DMA (25 ml) under a nitrogen atmosphere was added sodium hydride (0.44 g, 60% suspension in oil). The solution was stirred at ambient temperature for two hours. To this solution was added 3-chloro-4-fluoronitrobenzene (1.75 g) and the solution was stirred and heated at 90°C for four hours. The  
30 solution was cooled and poured into water (120 ml) and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water, brine, and dried with anhydrous

176  
87

magnesium sulphate. Evaporation of the solvent gave a solid, which was recrystallised from a mixture of ethyl acetate / *iso*-hexane to give the title compound as a yellow solid (2.15 g, 86%); NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 6.95-6.98 (dd, 1H), 7.4 (d, 2H), 8.1 (dd, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.5 - 8.7 (d, 2H); Mass spectrum M-H<sup>+</sup> 251.

- 5 The procedure described above was repeated using 3-chloro-4-fluoronitrobenzene and the appropriate phenol or alcohol. Thus were obtained the compounds described below:

Reference Example 14.1

3-Chloro-4-(3-fluorophenoxy)nitrobenzene

- Obtained from 3-chloro-4-fluoronitrobenzene and 3-fluorophenol in 43% yield; NMR  
10 spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 6.8-6.9 (m, 2H), 6.95-7.0 (m, 2H), 7.3-7.45 (m, 1H), 8.1 (dd, 1H), 8.4 (d, 1H); Mass spectrum M-H<sup>+</sup> 266.

Reference Example 14.2

3-Chloro-4-(2,3-difluorophenoxy)nitrobenzene

- Obtained from 3-chloro-4-fluoronitrobenzene and 2,3-difluorophenol in 55% yield; NMR  
15 spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 6.8 - 6.9 (dd, 1H), 6.9 - 7.0 (m, 1H), 7.1 - 7.2 (m, 2H), 8.0 - 8.1 (dd, 1H), 8.4 (t, 1H); Mass spectrum M-H<sup>+</sup> 284.

Reference Example 14.3

3-Chloro-4-phenoxy nitrobenzene

- Obtained from 3-chloro-4-fluoronitrobenzene and phenol in 42% yield; NMR Spectrum  
20 (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.02 (d, 1H), 7.18 (dt, 2H), 7.30 (tt, 1H), 7.49 (t, 2H), 8.16 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H); Mass Spectrum M-H<sup>+</sup> 248.

Reference Example 14.4

3-Chloro-4-(pyrimidin-2-ylmethoxy)nitrobenzene

- Obtained from 3-chloro-4-fluoronitrobenzene and pyrimidine-2-methanol (reference  
25 example 27) in 36% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.60 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.82 (d, 1H); Mass spectrum M-H<sup>+</sup> 266.

Reference Example 15

3-Chloro-4-(2-pyridylamino)nitrobenzene

- A mixture of 3-chloro-4-fluoronitrobenzene (1.76 g), 2-(aminomethyl)pyridine (1.03  
30 ml) and di-*iso*-propylethylamine (1.74 ml) was dissolved in acetonitrile (60 ml) and heated overnight at reflux. The mixture was cooled to room temperature and the resulting solid was collected by filtration and washed with diethyl ether, giving the title compound as a yellow

177  
[27]

solid (2.21 g, 84%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.66 (d, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.78 (ddd, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.56 (d, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 266.

The procedure described above was repeated using the appropriate amine and fluoronitro compound. Thus was obtained the compound described below:

Reference Example 15.1

3-Methyl-4-(2-pyridylmethylamino)nitrobenzene

Obtained from 4-fluoro-3-methylnitrobenzene and 2-(aminomethyl)pyridine in 6% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.26 (s, 3H), 4.58 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.55 (d, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 244.

Reference Example 16

3-Chloro-4-[N-methyl-N-(2-pyridyl)amino]nitrobenzene

Sodium hydride (60% dispersion, 200 mg) was suspended in DMA (25 ml), and 2-(methylamino)pyridine (513  $\mu$ l) was added under a nitrogen atmosphere at room temperature. The mixture was stirred for 20 minutes at room temperature. 3-Chloro-4-fluoronitrobenzene (878 mg) was added as a solution in DMA (5 ml), causing a dark red solution to form. The mixture was stirred overnight at room temperature, quenched by the careful addition of water, acidified with acetic acid, and the pH adjusted to pH 8 with concentrated aqueous ammonia solution. The mixture was poured into water (200 ml), and extracted with DCM (3 x 100ml). The combined extractions were filtered through a phase separating filter paper, and evaporated to give a brown oil, which was purified by chromatography, using 15% ethyl acetate in *iso*-hexane as eluent to give the title compound as a yellow solid (226mg, 17%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.17 (s, 3H), 6.57 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 266.

The procedure described above was repeated using the appropriate fluoronitrobenzene and aminopyridine. Thus were obtained the compounds described below:

Reference Example 16.1

3-Chloro-4-(2-pyridylamino)nitrobenzene

Obtained from 3-chloro-4-fluoronitrobenzene and 2-aminopyridine in 16% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.04 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.01 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 252.

178  
178**Reference Example 16.2****3-Methyl-4-(2-pyridylamino)nitrobenzene**

Obtained from 4-fluoro-3-methylnitrobenzene and 2-aminopyridine in 36% yield;  
NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.39 (s, 3H), 6.92 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.68 (ddd, 1H), 8.00 (dd,  
5 1H), 8.06 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.51 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 230.

**Reference Example 16.3****3-Methyl-4-[N-methyl-N-(2-pyridylamino)nitrobenzene**

Obtained from 4-fluoro-3-methylnitrobenzene and 2-(methyamino)pyridine in 39%  
yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.12 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 6.36 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 7.48  
10 (d, 1H), 7.49 (ddd, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.20 (d, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 244.

**Reference Example 17****3-Chloro-1-nitro-4-(8-quinolylthio)benzene**

8-Quinolinethiol (0.32 g) was dissolved in DMF (4 ml) under argon. To this was added  
sodium bis(trimethylsilyl)amine (2.2 ml, 1.0M in THF) and the reaction stirred at room  
15 temperature for 1 hour. To this was added a solution of 3-chloro-4-fluoronitrobenzene (0.35 g) .  
in DMF (0.5 ml), and stirring continued at room temperature overnight. The solution was then .  
poured into water (20 ml) and stirred for 30 minutes. The resulting solid was filtered off,  
washed with water (5 ml) then with a 1:1 mix of ethyl acetate / iso-hexane (6 ml) and dried in  
vacuo to yield the title compound (0.26 g, 41%); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 317.

**20 Reference Example 18****2-Chloro-1-(3-fluorobenzoyloxy)-4-nitrobenzene**

To a solution of 2-chloro-4-nitrophenol (20.0 g) in acetone (400 ml) was added  
potassium carbonate (47.76 g) followed by the dropwise addition of 3-fluorobenzylbromide  
(32.67 g) over 15 minutes. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 16  
25 hours and filtered to remove insoluble material. The solvent was then concentrated *in vacuo*  
and the solid remaining was purified by flash chromatography, using 30 - 80% DCM / iso-  
hexane as eluent to give the title compound (30.96 g, 95%); NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.39  
(s, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 8.23 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H); Mass Spectrum  
M-H<sup>+</sup> 280.

30 The procedure described above was repeated using the appropriate phenol and alkyl  
chloride or bromide. Thus were obtained the compounds described below:

179  
181**Reference Example 18.1****4-(2-Fluorobenzoyloxy)-3-iodo-nitrobenzene**

Obtained from 4-hydroxy-3-iodo-nitrobenzene (obtained as described in *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5287-5291) and 2-fluorobenzyl bromide (0.39 g) in 85% yield; **Mass Spectrum** M-H<sup>+</sup> 372.

**Reference Example 18.2****4-(3-Fluorobenzoyloxy)-3-iodo-nitrobenzene**

Obtained by reacting 4-hydroxy-3-iodo-nitrobenzene and 3-fluorobenzyl bromide in 99% yield; **Mass Spectrum** M-H<sup>+</sup> 372.

**10 Reference Example 18.3****4-(2,6-Difluorobenzoyloxy)-3-iodo-nitrobenzene**

Obtained by reacting 4-hydroxy-3-iodo-nitrobenzene and 2,6-difluorobenzyl bromide in 100% yield; **Mass Spectrum** M-H<sup>+</sup> 390.

**Reference Example 18.4****15 3-Iodo-4-(4-thiazolylmethoxy)-nitrobenzene**

Obtained by reacting 4-hydroxy-3-iodo-nitrobenzene and 4-chloromethylthiazole hydrochloride in 100% yield; **Mass Spectrum** MH<sup>+</sup> 363.

**Reference Example 18.5****3-Iodo-4-(5-methylisoxazol-3-ylmethoxy)-nitrobenzene**

Obtained by reacting 4-hydroxy-3-iodo-nitrobenzene and 3-chloromethyl-5-methylisoxazole in 74% yield; **Mass Spectrum** M-H<sup>+</sup> 359.

**Reference Example 18.6****2-(2-Chloro-4-nitrophenoxy)acetonitrile**

Obtained by reacting 2-chloro-4-nitrophenol and chloroacetonitrile in 39% yield; **NMR spectrum** (CDCl<sub>3</sub>) 4.96 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H); **Mass Spectrum** M-H<sup>+</sup> 211.

**Reference Example 19****3-Chloro-4-((3-fluorophenylamino)methyl)nitrobenzene**

2-Chloro-4-nitrobenzyl bromide (501 mg) was dissolved in acetonitrile (30 ml). Di-  
30 *iso*-propylethylamine (348 µl) and 3-fluoroaniline (192 µl) were added, and the mixture heated at reflux overnight. The solvent was evaporated, and the residue purified by chromatography, using 15 to 25% ethyl acetate in *iso*-hexane as eluent to give the title compound as a brown oil



180  
(172)

(470 mg, 84%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.42 (d, 2H), 6.25 - 6.38 (m, 3H), 6.74 (t, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 283.

#### Reference Example 20

##### tert-Butyl 2-bromo-4-nitrobenzoate

- 5 A solution of 2-bromo-4-nitrobenzoic acid (1.66 g) in THF (8 ml) was stirred in a nitrogen atmosphere, carbonyl diimidazole (1.37 g) added and the mixture stirred at 60°C for 2 hours. After cooling to 40°C, *tert*-butanol (0.98 g) and DBU (1.03 g) were added and stirring at 40°C continued overnight. Ether was added to the cooled solution and the solution washed with 10% aqueous HCl, water, aqueous sodium hydrogen carbonate and brine. The ether solution
- 10 was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated *in vacuo* to give an oil, which was purified by chromatography using DCM as eluent to give the title compound (1.41 g, 69%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.56 (s, 9H), 7.87 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H).

The procedure described above was repeated using the appropriate benzoic acid. Thus was obtained the compound described below:

#### 15 Reference Example 20.1

##### tert-Butyl 2-chloro-4-nitrobenzoate

Obtained in 81% yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 1.63 (s, 9H), 7.84 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H); Mass spectrum M<sup>+</sup> 257.

#### Reference Example 21

#### 20 tert-Butyl 4-nitro-2-(trimethylsilyl)ethynylbenzoate

- A solution of *tert*-butyl 2-bromo-4-nitrobenzoate (reference example 20) (10.8 g) in triethylamine (85 ml) was stirred under a nitrogen atmosphere, (trimethylsilyl)acetylene (4.27 g) was added followed by *bis*(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (0.34 g) and the mixture stirred at 80°C for 3 hours. The mixture was filtered, the residue washed with ethyl
- 25 acetate and the combined washings and filtrate evaporated *in vacuo*. The resulting oil was dissolved in ethyl acetate and heated briefly at reflux with decolourising charcoal. The charcoal was removed by filtration and the solvent removed *in vacuo* to give a brown oil. This was purified by column chromatography, eluting with *iso*-hexane / ethyl acetate (95/5) to give the title compound (10.70 g, 94%); NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 0.21 (s, 9H), 1.57 (s, 9H), 7.80 (d,
- 30 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H).

#### Reference Example 22

##### tert-Butyl 2-ethynyl-4-nitrobenzoate

131  
133

A solution of *tert*-butyl 4-nitro-2-(trimethylsilylethynyl)benzoate (reference example 21) (12.54 g) in methanol (250 ml) was treated with potassium carbonate (25.0 g) and stirred for 15 minutes. The mixture was poured into water, extracted with ethyl acetate, the extracts dried, filtered and evaporated *in vacuo* to give the crude product. This was purified by chromatography, using *iso*-hexane / ethyl acetate (9/1) to give the title compound (8.77 g, 90%); NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 1.63 (s, 9H), 3.49 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H);

#### Reference Example 23

##### *tert*-Butyl 2-chloro-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)benzoate

To a solution of 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) (1.2 g) and *tert*-butyl 4-amino-2-chlorobenzoate (reference example 8.2) (0.98 g) in DMA (60 ml) was added HCl in dioxane (4.0M, 3.0 ml) and the mixture heated at 80°C for 1 hour. The reaction was cooled, diluted with acetone and the resulting precipitate filtered off and dried. The crude product was purified by chromatography, using DCM / methanol / 880 NH<sub>4</sub>OH (100/8/1) as eluent, to give the title compound (1.04 g, 52%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.54 (s, 9H), 1.94 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.25 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.78 (m, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.36 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 469.

The procedure described above was repeated using the appropriate aniline and chloroquinazoline. Thus was obtained the compound described below:

#### Reference Example 23.1

##### *tert*-Butyl 2-ethynyl-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)benzoate hydrochloride

Obtained from 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) and *tert*-butyl 4-amino-2-ethynylbenzoate (reference example 9) in 57% yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 1.62 (s, 9H), 2.07 (m, 2H), 2.31 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.29 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 459.

#### Reference Example 24

2-Chloro-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)benzoic acid hydrochloride

182  
781

A solution of *tert*-butyl 2-chloro-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)benzoate (reference example 23) (1.04 g) in 2N HCl (50 ml) was stirred at 50°C for 2 hours and allowed to cool to room temperature. The mixture was diluted with acetone and the resulting precipitate filtered and dried to give the title compound (1.00g, 100%); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 413.

The procedure described above was repeated using the appropriate *tert*-butyl ester. Thus was obtained the compound described below:

Reference Example 24.1

2-Ethynyl-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)benzoic acid

10 hydrochloride

Obtained from *tert*-butyl 2-ethynyl-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)benzoate hydrochloride (reference example 23.1) in 91% yield; Mass spectrum MH<sup>+</sup> 403.

Reference Example 25

15 1-(2-Chloro-4-nitrobenzoyl)azepane

To a solution of 2-chloro-4-nitrobenzoic acid (4.02 g) and triethylamine (2.20 g) in DCM (150 ml) was added O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (8.36 g). This mixture was stirred at room temperature under an atmosphere of nitrogen for 3 hours. Hexamethyleneimine (2.18 g) was added and this mixture  
20 stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue purified by chromatography using 0 - 10% ethyl acetate in DCM as eluent to give the title compound as a colourless oil which crystallised upon standing (5.09 g, 90%); NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 1.53 - 1.77 (m, 6H), 1.79-1.93 (m, 2H), 3.15 - 3.27 (m, 2H), 3.60 - 3.84 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 283.

25 Reference Example 26

1-Benzenesulphonyl-5-nitroindole

5-Nitroindole (2 g) was added to sodium hydride (1.98 g) in THF at 0°C over 15 minutes to give a red solution. Once effervescence had subsided, benzene sulphonyl chloride (1.73 ml) was added dropwise over 5 minutes to give an orange suspension. After 30 minutes a  
30 further amount of benzene sulphonyl chloride (0.47 ml) was added to give a yellow suspension. The THF was removed *in vacuo* and water was added to give a yellow solid. This was filtered and dried *in vacuo* to afford the title compound as a yellow solid (4.33g, > 100%);

183

NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.0 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 8.0 (m, 3H), 8.2 (m, 2H), 8.6 (d, 1H).

The procedure described above was repeated using the appropriate alkylating agent. Thus was obtained the compound described below:

5 Reference Example 26.1

1-Benzyl-5-nitroindole

Obtained in > 100% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.5 (s, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.0 (dd, 1H), 8.6 (d, 1H); Mass spectrum M-H<sup>+</sup> 251.

Reference Example 27

10 Pyrimidine-2-methanol

Sodium borohydride (0.28 g) was added in a single portion to a stirred solution of methyl pyrimidine-2-carboxylate (1 g) in ethanol (50 ml). The reaction was stirred for 4 hours, then water (4 ml) added and the reaction stirred overnight. The resulting solid was filtered and the filtrate concentrated. The residue was purified by chromatography using DCM - 10%

15 methanol as eluent to give the title compound as a colourless liquid (0.28 g, 35%); NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 3.74 (bs, 1H), 4.83 (d, 1H), 7.22 (dt, 1H), (8.75 (d, 2H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 111.

The procedure described above was repeated using the appropriate ester. Thus was obtained the compound described below:

20 Reference Example 27.1

3-Hydroxymethylisoxazole

Obtained from 3-ethoxycarbonylisoxazole (reference example 41) in 93% yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 2.50 (bs, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.42 (d, 1H), 8.37 (d, 1H).

Reference Example 27.2

25 5-(Hydroxymethyl)-3-methylisoxazole

Obtained from 3-methylisoxazole-5-carboxylic acid methyl ester (reference example 41) in 73% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.2 (s, 3H), 4.9 (s, 2H), 5.5 (t, 1H), 6.2 (s, 1H).

Reference Example 28

4-Benzoyloxy-3-ethynyl-nitrobenzene

30 Benzyl bromide (0.22 ml) was added to 4-hydroxy-3-iodo-nitrobenzene (0.5 g) and potassium carbonate (0.86 g) in DMF (10 ml) and the reaction stirred overnight. To the resulting suspension was added trimethylsilylacetylene (0.77 ml), copper(I)iodide (7 mg),

184  
186

*bis*(triphenylphosphine)-dichloropalladium (26 mg) and triethylamine (2 ml) under nitrogen and the mixture stirred at room temperature for 1 hour. Methanol was added to the reaction, and stirring was continued for a further hour, before concentration *in vacuo*. The residue was purified by chromatography using DCM - 25% *iso*-hexane as eluent to give the title compound  
5 as a yellow solid (0.1 g, 21%); NMR spectrum (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 4.47 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.30 - 7.50 (m, 6H), 8.23 (m, 2H); Mass Spectrum M-H<sup>+</sup> 252.

#### Reference Example 29

##### 4-(2-Fluorobenzyloxy)-3-(trimethylsilyl)ethynyl-nitrobenzene

To a solution of 4-(2-fluorobenzyloxy)-3-iodo-nitrobenzene (0.49 g) (reference  
10 example 18.1) in acetonitrile (10 ml) was added trimethylsilylacetylene (0.54 ml), copper(I)iodide (5 mg), *bis*(triphenylphosphine)-dichloropalladium (18 mg) and triethylamine (10 ml) under nitrogen and the mixture stirred at room temperature for 4 hours. The reaction was concentrated *in vacuo* and the residue purified by chromatography using DCM as eluent to give the title compound as a yellow solid (0.33 g, 73%); Mass Spectrum M-H<sup>+</sup> 342.

15 The procedure described above was repeated using the appropriate iodobenzene. Thus were obtained the compounds described below:

#### Reference Example 29.1

##### 4-(3-Fluorobenzyloxy)-3-(trimethylsilyl)ethynyl-nitrobenzene

Obtained from 4-(3-fluorobenzyloxy)-3-iodo-nitrobenzene (reference example 18.2);  
20 Mass Spectrum M-H<sup>+</sup> 342.

#### Reference Example 29.2

##### 4-(2, 6-Difluorobenzyloxy)-3-(trimethylsilyl)ethynyl-nitrobenzene

Obtained from 4-(2, 6-difluorobenzyloxy)-3-iodo-nitrobenzene (reference example 18.3); Mass Spectrum M-H<sup>+</sup> 360.

#### Reference Example 29.3

##### 4-(4-Thiazolylmethoxy)-3-(trimethylsilyl)ethynyl-nitrobenzene

Obtained from 3-iodo-4-(thiazol-4-ylmethoxy)-nitrobenzene (reference example 18.4) in 60% yield; Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 333.

#### Reference Example 29.4

##### 30 4-(5-methylisoxazol-3-ylmethoxy)-3-(trimethylsilyl)ethynyl-nitrobenzene

Obtained from 3-iodo-4-(5-methylisoxazol-3-ylmethoxy)-nitrobenzene (reference example 18.5) in 86% yield; Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 333.

185  
177-1**Reference Example 30****3-Ethynyl 4-(2-fluorobenzyloxy)aniline**

A solution of 4-(2-fluorobenzyloxy)-3-(trimethylsilylethynyl)nitrobenzene (310 mg) (reference example 29) and 10% Pt/C in ethyl acetate / ethanol (9:1, 10 ml) was stirred under an atmosphere of hydrogen for 20 mins. The catalyst was removed by filtration and the solution concentrated *in vacuo* to give a green solid. This was dissolved in methanol (100 ml) and DCM (50 ml), potassium carbonate (0.375 g) added and the solution stirred for 30 mins. The reaction was filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography using DCM as eluent to give the title compound as a yellow oil (0.13 g, 62%, 2 steps); Mass Spectrum  $MH^+$  283.

The procedure described above was repeated using the appropriate nitrobenzene. Thus were obtained the compounds described below:

**Reference Example 30.1****3-Ethynyl 4-(3-fluorobenzyloxy)aniline**

Obtained from 4-(3-fluorobenzyloxy)-3-(trimethylsilylethynyl)nitrobenzene (reference example 29.1); Mass Spectrum  $MH^+$  283.

**Reference Example 30.2****4-(2,6-Difluorobenzyloxy)-3-ethynylaniline**

Obtained from 4-(2, 6-difluorobenzyloxy)-3-(trimethylsilylethynyl)nitrobenzene (reference example 29.2); Mass Spectrum  $MH^+$  301.

**Reference Example 30.3****3-Ethynyl 4-(4-thiazolylmethoxy)aniline**

Obtained from 4-(thiazol-4-ylmethoxy)-3-(trimethylsilylethynyl)nitrobenzene (reference example 29.3); Mass Spectrum  $MH^+$  231.

**Reference Example 30.4****3-Ethynyl 4-(5-methylisoxazol-3-ylmethoxy)aniline**

Obtained from 4-(5-methylisoxazol-3-ylmethoxy)-3-(trimethylsilylethynyl)nitrobenzene (reference example 29.4); Mass Spectrum  $MH^+$  229.

**Reference Example 31****3-Chloromethylisoxazole**

Thionyl chloride (5 ml) was added to 3-hydroxymethylisoxazole (reference example 27.1) (0.5 g), followed by DMF (0.1 ml). The reaction was heated at 100°C for 3 hours and

186  
188  
189

then concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between DCM and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution ( $T < 5^{\circ}\text{C}$ ). Combined organic extracts were washed with water, dried and concentrated to give the title compound as a brown oil (0.163 g, 28%); NMR spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) 4.63 (s, 2H), 6.45 (d, 1H), 8.40 (m, 1H).

5 Reference Example 32

3-Ethoxycarbonylisoxazole

Triethylamine (2.21 ml) in ether (13 ml) was added dropwise to a solution of carboethoxychloraldoxime (2 g) and vinyl acetate (11.4 g) in ether (27 ml) heated at reflux. The solution was heated for a further hour then cooled and extracted with water. Organic  
10 extracts were dried and concentrated and the resulting oil was heated at  $180^{\circ}\text{C}$  for 30 mins. The reaction was partitioned between DCM and water. Combined organic extracts were dried and concentrated to give the title compound as a pale brown oil (1.64 g, 88%); NMR spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.43 (t, 3H), 4.46 (q, 2H), 6.79 (d, 1H), 8.52 (d, 1H).

Reference Example 33

15 4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-fluoroquinazoline

3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)aniline (reference example 8.1) (1.65 g), 4-chloro-5-fluoroquinazoline (reference example 3) (1.20 g) and di-*iso*-propylethylamine (1.15 ml) in IPA (50 ml) were heated at reflux for 1 hr. The resulting precipitate was isolated by filtration, and washed with IPA and ether to give the title compound as a grey solid (2.02 g, 77%); NMR  
20 spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 5.24 (s, 2H), 7.15 (dt, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.36 - 7.50 (m, 2H), 7.55 - 7.63 (m, 2H), 7.78 - 7.92 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 9.10 (d, 1H); Mass Spectrum  $\text{MH}^+$  398.

Reference Example 34

4-(2-Aminothiazol-4-ylmethoxy)-3-chloronitrobenzene

25 Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 200mg) was suspended in DMA (20 ml), and 2-chloro-4-nitrophenol (1.74 g) was added. The mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour. Tetra-*n*-butylammonium iodide (20 mg) was added. 2-Amino-4-(chloromethyl)thiazole hydrochloride (185 mg) was added dropwise over 1 hour as a solution in DMA (20 ml). The solution was stirred overnight at ambient temperature. The solvent was  
30 evaporated, and the residue partitioned between saturated sodium carbonate solution and DCM. Combined organic extracts were dried and concentrated and the residue purified by chromatography using ethyl acetate as eluent to give the title compound as a yellow solid (85

137  
279

mg, 30%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.11 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.99 (b s, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 286.

Reference Example 35

2-(2-Chloro-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)phenoxy)-N-

5 hydroxyacetamidine.

Hydroxylamine hydrochloride (121 mg) was dissolved in a mixture of ethanol (4 ml) and water (16 ml). Potassium carbonate (131 mg) was added. 2-[2-Chloro-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)phenoxy]acetonitrile hydrochloride (reference example 4.5) (200 mg) was added, the mixture briefly sonicated, then heated to 90°C for 10 hour. The colourless solution was cooled to ambient temperature and the resulting solid filtered, washed with water and diethyl ether and dried *in vacuo* to give the title compound as a white crystalline solid (163 mg, 82%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.83 - 1.96 (m, 2H), 2.08 - 2.18 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.22 - 2.32 (m, 2H), 2.56 - 2.66 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.09 (d, 15 1H), 8.50 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 10.03 (s, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 457.

Reference Example 36

Ethyl 2-[2-Chloro-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)phenoxy]acetate

4-(3-Chloro-4-hydroxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 4.2) (384 mg) and potassium carbonate (552mg) were suspended in acetonitrile. The 20 suspension was briefly sonicated, and ethyl bromoacetate (128 µl) was added. The mixture was heated at 80°C for 90 minutes, then cooled to ambient temperature. The solid was removed by filtration, and the filtrate evaporated. The residue was purified by chromatography, using 0 to 1.5% (7:1 methanol / conc. ammonia (aq)) in DCM as eluent to give the title compound as a white crystalline solid (375mg, 80%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 25 1.21 (t, 3H), 1.83 - 1.97 (m, 2H), 2.07 - 2.17 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.21 - 2.32 (m, 2H), 2.56 - 2.66 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.04 (s, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 471.

Reference Example 37

30 2-[2-Chloro-4-(5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)phenoxy]acetic acid hydrazide



138  
198

Ethyl 2-[2-chloro-4-(5-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-ylamino)phenoxy]acetate (reference example 36) (150 mg) was dissolved in ethanol (15 ml). Pyridine (2 drops) and hydrazine monohydrate (150  $\mu$ l) were added, and the mixture heated at reflux for 16 hours. The solvent was evaporated and the residue purified by chromatography, using 0 to 3% (7:1 methanol / conc. ammonia (aq)) in DCM as eluent to give the title compound as a white crystalline solid (77 mg, 53%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.83 - 1.97 (m, 2H), 2.08 - 2.18 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.22 - 2.32 (m, 2H), 2.56 - 2.67 (m, 2H), 4.34 (bs, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.20 (bs, 1H), 10.04 (s, 1H); Mass Spectrum MH<sup>+</sup> 471.

10 Reference Example 38

4-(3-Methyl-4-hydroxyvanillino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline

A solution of hydrochloric acid in dioxane (4M, 2 ml) was added to a mixture of 4-chloro-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline (reference example 2) (2.78 g) and 4-amino-2-methylphenol (1.35 g) in THF (150 ml). The resulting suspension was heated at reflux for 3 hours, then allowed to cool to room temperature. Filtration gave the crude product as a yellow solid, which was partitioned between aqueous sodium hydrogen carbonate solution and DCM. Combined organic extracts were dried and concentrated to give the crude product, which was purified by trituration under cold methanol to give the title compound as a white solid (2.88 g, 79%); NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.3 (dd, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.6 (t, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 365.

Reference Example 39

1,5-Dimethyl-3-hydroxymethylpyrazole

A solution of lithium aluminium hydride (1M solution in THF, 17.8 ml) was added to a solution of 1,5-dimethylpyrazole-3-carboxylic acid (500 mg) in THF (20 ml) at room temperature. The mixture was heated at reflux for 4 hours, then cooled in an ice bath. Ethyl acetate (25 ml) was added dropwise to destroy the excess lithium aluminium hydride (heat evolved), and resultant mixture was then poured into aqueous hydrochloric acid (1M, 50 ml). The product was extracted into ethyl acetate, dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a pale brown oil (230 mg, 51%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.2 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 4.3 (s, 2H), 5.9 (s, 1H).

139  
11/11

The procedure described above was repeated using the appropriate acid or ester. Thus was obtained the compound described below:

**Reference Example 39.1**

**1-Methyl-3-hydroxymethylpyrazole**

- 5        Obtained from 1-methylpyrazole-3-carboxylic acid in 38% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.8 (s, 3H), 4.4 (s, 2H), 6.1 (d, 1H), 7.5 (d, 1H).

**Reference Example 40**

**3-(2-Chloro-4-nitrophenoxy-methyl)-1,5-dimethylpyrazole**

- 10        A solution di-*tert*-butylazodicarboxylate (419 mg) in DCM (2 ml) was added to a solution of 2-chloro-4-nitrophenol (211 mg), triphenylphosphine (478 mg), and 1,5-dimethyl-3-hydroxymethylpyrazole (reference example 39) (230mg) in DCM (8 ml), which was stirred and cooled in an ice bath, under a nitrogen atmosphere. The mixture was then allowed to warm to room temperature, and stirred for 3 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and purified by chromatography, using 0 - 5% methanol in DCM as eluent. This gave the title  
15 compound (230 mg, 67%); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 282.

The procedure described above was repeated using the appropriate phenol and alcohol. Thus was obtained the compound described below:

**Reference Example 40.1**

**3-(2-Chloro-4-nitrophenoxy-methyl)-1-methylpyrazole**

- 20        Obtained by reacting 2-chloro-4-nitrophenol and 1-methyl-3-hydroxymethylpyrazole (reference example 39.1) in 49% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.8 (s, 3H), 5.3 (s, 2H), 6.3 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.3 (m, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 268.

**Reference Example 40.2**

**5-(2-Chloro-4-nitrophenoxy-methyl)-3-methylisoxazole**

- 25        Obtained by reacting 2-chloro-4-nitrophenol (251 mg) and 5-(hydroxymethyl)-3-methylisoxazole (reference example 27.2) in 100% yield; NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.24 (s, 3H), 5.5 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.3 (m, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 267.

**Reference Example 41**

**3-Methylisoxazole-5-carboxylic acid methyl ester**

- 30        Potassium carbonate (1.19 g) was added portionwise to a cooled solution (0°C) of 3-methylisoxazole-5-carboxylic acid (500 mg) in DMF (25 ml). After 5 minutes at 0°C, dimethyl sulphate (0.37 ml) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature

190  
142

for 1 hour, then concentrated *in vacuo*. Water was added, and the product was extracted into DCM. The combined organics were dried, then concentrated *in vacuo* to give the title compound as a white solid (424 mg, 76%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.3 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 7.1 (s, 1H).

#### 5 Reference Example 42

##### 4-(3-Chloro-4-hydroxyanilino)-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)quinazoline

Phosphorus oxychloride (2.2 ml) was added dropwise to a solution of 3,4-dihydro-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)quinazolin-4-one (reference example 1.2) (623 mg) and di-*iso*-propylethylamine (1.36 ml) in anhydrous 1, 2-dichloroethane (25 ml) at 0°C. The mixture was  
10 heated at 80°C for 3 hours and then concentrated *in vacuo*. The residue was azeotroped with toluene (20 ml), di-*iso*-propylethylamine (5 ml) was added and the mixture was again concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in IPA (10 ml) and 4-amino-2-chlorophenol (475 mg) was added. The resulting mixture was heated at 80°C for 12 hours and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography, using 0-5% methanol -  
15 DCM as eluent, to give the title compound as a solid (338 mg, 36%); NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.79 - 1.95 (m, 2H), 2.15 - 2.26 (m, 2H), 3.51 - 3.60 (m, 2H), 3.84 - 3.96 (m, 2H), 4.92 - 5.01 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 372.

The procedure described above was repeated using the appropriate 3,4-  
20 dihydroquinazolin-4-one and aniline. Thus were obtained the compounds described below:

#### Reference Example 42.1

##### 4-(3-Chloro-4-hydroxyanilino)-5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)quinazoline

Obtained from 3,4-dihydro-5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)quinazolin-4-one (reference example 1.3) and 4-amino-2-chlorophenol in 48% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.12 -  
25 2.21 (m, 1H), 2.17 - 2.41 (m, 1H), 3.78 - 4.00 (m, 3H), 4.18 (d, 1H), 5.40 - 5.44 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.96 (s, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 358.

#### Reference Example 42.2

##### 4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)aniline)-5-(1, 4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yloxy)quinazoline

Obtained from 3,4-dihydro-5-(1, 4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yloxy)quinazolin-4-one (reference example 1.4) and 3-chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)aniline (reference example 8.1) in 89% yield; NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.70 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 3.88 (s,

30

191  
F429

4H), 4.87 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.17 (dt, 1H), 7.20 - 7.35 (m, 6H), 7.45 (m, 2H), 7.73 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.00 (bs, 1H); Mass Spectrum  $M^+$  536.

Reference Example 43

3-Fluoro-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylthio)nitrobenzene

5 To a stirred solution of 2-mercapto-1-methyl-1H-imidazole (1.14 g), in DMF (20 ml), was added sodium hydride (0.44 g) in small portions and the reaction stirred at ambient temperature until effervescence ceased. To this was added a solution of 3,4-difluoronitrobenzene (1.59 g) in DMF (10 ml), and the solution stirred at 80°C for 4 hours. The reaction was poured into water (150 ml) and organic material extracted into ethyl acetate  
10 (150 ml). The organic layer was washed successively with water (3 x 150ml), brine (150 ml) and dried. Evaporation of the solvent gave an oil which was purified by chromatography using ethyl acetate and then 10% methanol / ethyl acetate as eluent to give title compound as a solid (1.8 g, 70%); NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.5 (s, 3H), 6.7 - 6.9 (t, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.95 - 8.05 (dd, 1H), 8.15 - 8.25 (dd, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  254.

15 The procedure described above was repeated using the appropriate thiol. Thus was obtained the compound described below:

Reference Example 43.1

3-Fluoro-4-(1-methyl-1H-1,3,4-triazol-2-ylthio)nitrobenzene

Obtained by reacting 3,4-difluoronitrobenzene with 1-methyl-2-mercaptopotriazole in  
20 39% yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 3.7 (s, 3H), 7.3 - 7.4 (t, 1H), 7.9 - 8.0 (m, 1H), 8.36 (s, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  255.

Reference Example 44

3-Chloro-4-(2-pyridylthio)nitrobenzene

To a stirred solution of 2-mercaptopyridine (1.11 g) in acetonitrile (25 ml) was added  
25 potassium carbonate (2.76 g), 3-chloro-4-fluoronitrobenzene (1.75 g) and *cis*-dicyclohexano-18-crown-6 (10 mg) and the solution was stirred and heated at reflux for 6 hours. The solution was filtered and evaporated and the residue purified by chromatography using *iso*-hexane / ethyl acetate (2:1) to ethyl acetate as eluent to give a solid which was recrystallised from ethyl acetate / *iso*-hexane to give the title compound as a yellow solid (1.5 g, 58%); NMR spectrum  
30 (CDCl<sub>3</sub>) 7.2 - 7.3 (m, 2H), 7.4 - 7.48 (d, 1H), 7.5 - 7.55 (d, 1H), 7.65 - 7.75 (dt, 1H), 8.0 - 8.1 (dd, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.6 (m, 1H); Mass spectrum  $MH^+$  267.

192  
144

The procedure described above was repeated using the appropriate thiol and fluoronitrobenzene. Thus was obtained the compound described below:

**Reference Example 44.1**

**3-Chloro-4-(2-pyrimidinylthio)nitrobenzene**

- 5        Obtained by reacting 3-chloro-4-fluoro-nitrobenzene with 2-mercaptopyrimidine in 75% yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 7.02 - 7.1 (t, 1H), 7.94 - 8.0 (d, 1H), 8.1 - 8.2 (dd, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.5 (d, 2H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 268.

**Reference Example 44.2**

**3-Chloro-4-(1H-imidazol-2-ylthio)nitrobenzene**

- 10       Obtained by reacting 3-chloro-4-fluoro-nitrobenzene with 2-mercaptoimidazole in 58% yield; Mass spectrum MH<sup>+</sup> 255.

**Reference Example 44.3**

**3-Fluoro-4-(1H-imidazol-2-ylthio)nitrobenzene**

- 15       Obtained by reacting 3,4-difluoronitrobenzene and 2-mercaptoimidazole in 38% yield; Mass spectrum MH<sup>+</sup> 240.

**Reference Example 44.4**

**4-(2-Thiazolylthio)nitrobenzene**

Obtained by reacting 4-fluoronitrobenzene and 2-mercaptothiazole in 77% yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 7.5 (d, 1H), 7.5 - 7.6 (d, 2H), 7.9 (d, 1H), 8.1 - 8.2 (d, 2H).

- 20       **Reference Example 44.5**

**3-Chloro-4-(2-thiazolylthio)nitrobenzene**

Obtained by reacting 3-chloro-4-fluoronitrobenzene and 2-mercaptothiazole in 65% yield; NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 7.25 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.0 - 8.05 (d, 1H), 8.15 (d, 1H); Mass spectrum MH<sup>+</sup> 273.

- 25       **Reference Example 45**

**4-(2-Thiazolylsulphonyl)nitrobenzene**

- 30       To a solution of 4-(2-thiazolylthio)nitrobenzene (reference example 44.4) (238 mg) in DCM (50 ml) was added 3-chloroperbenzoic acid (500 mg) and the reaction stirred for 18 hours. The reaction was evaporated and the residue dissolved in ethyl acetate (100 ml) and washed with sodium hydroxide solution (2 x 50ml, 2N), water (2 x 50ml), brine (50 ml) and dried. Concentration of the solvent gave the title compound as a white solid (200 mg, 69%); NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) 7.75 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.3 - 8.4 (d, 2H), 8.4 - 8.5 (d, 2H).

193

**Reference Example 46****1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-ol**

Sodium borohydride (1.61 g) was added to a solution of 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-one (6.65 g) in ethanol (100 ml) and the reaction stirred for 4 hours. Water (10 ml) was added and the reaction stirred for 16 hours. The resulting solid was filtered and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography using *iso*-hexane - 30% ethyl acetate as eluent to give the title compound as a colourless oil (5.49 g, 82%); **NMR Spectrum** (CDCl<sub>3</sub>) 1.50 - 1.95 (m, 8H), 3.80 (m, 1H), 3.95 (s, 4H); **Mass Spectrum** MH<sup>+</sup> 159.

**Reference Example 47****4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(1-oxo-cyclohex-4-yloxy)quinazoline acetate**

A solution of 4-(3-chloro-4-(3-fluorobenzoyloxy)anilino)-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yloxy)quinazoline (reference example 42.2) (2.25 g) in acetic acid (40 ml) and water (10 ml) was heated at 90°C for 18 hours, then concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with ether to give the title compound as a white solid (1.98 g, 85%); **Mass Spectrum** M<sup>+</sup> 492.

**Reference Example 48****Methanesulphonic acid 2-methyloxazol-4-ylmethyl ester**

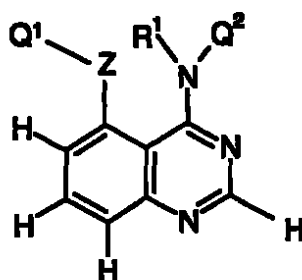
To a solution of (2-methyloxazol-4-yl)methanol (obtained as described in *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 2415 - 2428) (112 mg) in DCM (10 ml) was added triethylamine (275 µl). The solution was cooled to 0°C and methane sulphonyl chloride (85 µl) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm up to ambient temperature and left stirring for nine hours. The mixture was concentrated *in vacuo* to give the title compound which was used without further purification (103mg; 40%); **Mass Spectrum** M-H<sup>+</sup> 192.

**Reference Example 49****2-Chloro-5-fluoro-4-nitrophenol**

2-Chloro-5-fluorophenol (1.46 g) was stirred in ethanol and ferric nitrate monohydrate (4.04 g) added slowly. The solution turned blue and was heated at 50°C for 5 hours. The solution was cooled and evaporated to ¼ volume and 1N hydrochloric acid (100 ml) and water (100 ml) added and the solution extracted with ethyl acetate, washed with water, brine, dried and evaporated to give an oil which was purified by chromatography, using *iso*-hexane / ethyl acetate (3:1) as eluent to give the title compound as a solid; **NMR spectrum** (CDCl<sub>3</sub>) 6.2 - 6.4 (bs, 1H), 6.9 - 6.95 (d, 1H), 8.2 (d, 1H).

194  
96**CLAIMS**

1. A quinazoline derivative of the Formula I



5

wherein:

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

$Z$  is a direct bond or is selected from O, S and  $N(R^2)$ , wherein  $R^2$  is hydrogen or  
10 (1-6C)alkyl;

$Q^1$  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<sub>2</sub>,  
15  $N(R^3)$ , CO, CH(OR<sup>3</sup>), CON(R<sup>3</sup>),  $N(R^3)CO$ , SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>),  $N(R^3)SO_2$ , CH=CH and C≡C wherein  
 $R^3$  is hydrogen or (1-6C)alkyl,

and wherein any CH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> group within the  $Q^1$ -Z- group optionally bears on each  
said CH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> 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,  
20 (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  
25 N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino,

and wherein any heterocyclyl, (3-7C)cycloalkyl or (3-7C)cycloalkenyl group within the  
 $Q^1$ -Z- group optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different,

195  
7/7

selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, formyl, (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, 5 N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, amino(2-6C)alkanoyl, N-(1-6C)alkylamino(2-6C)alkanoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]amino(2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylaminol, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, from a group of the formula :

10  $-X^1-R^4$

wherein  $X^1$  is a direct bond or is selected from O and  $N(R^5)$ , wherein  $R^5$  is hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $R^4$  is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, carboxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl,

15 N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl, and from a group of the formula:

$-X^3-Q^6$

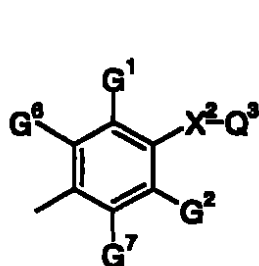
wherein  $X^3$  is a direct bond or is selected from O, CO and  $N(R^{10})$ , wherein  $R^{10}$  is hydrogen or 20 (1-6C)alkyl, and  $Q^6$  is heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl or (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, and wherein any heterocyclyl, (3-7C)cycloalkyl or (3-7C)cycloalkenyl group in  $Q^6$  optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, cyano, formyl, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, amino, 25 (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylsulphonyl, carbamoyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, carboxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl,

30 N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl and N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl,

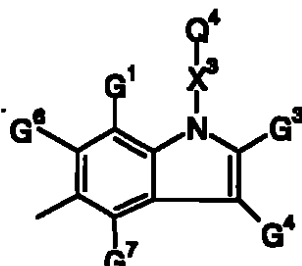
and wherein any heterocyclyl group within the  $Q^1$ -Z- group optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents; and



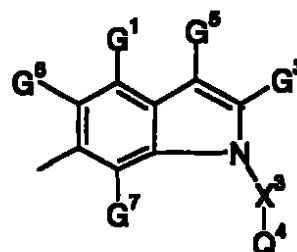
$Q^3$  is selected from a group of formula Ia, Ib, Ic, Id and Ie



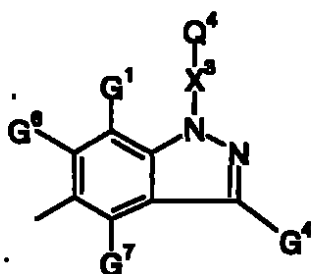
Ia



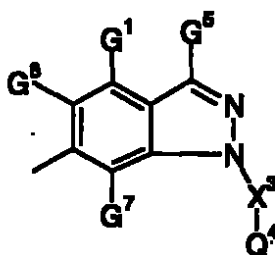
Ib



Ic



Id



Ie

5 wherein  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$ ,  $G^4$  and  $G^5$  are each, independently, selected from hydrogen, 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)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,

$G^6$  and  $G^7$  are each, independently, selected from hydrogen and halogeno,

10  $X^2$  is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>), CH(OR<sup>6</sup>), CON(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>, OC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O, SC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S, CO, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>) and N(R<sup>6</sup>)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> wherein each R<sup>6</sup> is, independently, hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $Q^3$  is aryl, or heteroaryl,

or  $X^2$  is CO and  $Q^3$  is a nitrogen containing heterocyclyl group linked to  $X^2$  by a

15 nitrogen atom,

$X^3$  is a direct bond or is selected from SO<sub>2</sub>, CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>) and C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, wherein each R<sup>7</sup> is, independently, hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $Q^4$  is aryl or heteroaryl,

197  
H

- and any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group in the group  $-X^2-Q^3$  and  $-X^3-Q^4$  optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, formyl, carbamoyl, sulphonamoyl, mercapto, (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)alkylsulphonamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphonamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and
- 10 N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula:



- wherein  $X^4$  is a direct bond or is selected from O and N( $R^5$ ), wherein  $R^5$  is hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $R^5$  is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, carboxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl,
- 15 di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl, or from a group of the formula



- 20 wherein  $Q^5$  is selected from aryl, heteroaryl or heterocyclyl which is optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from halogeno, hydroxy, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, amino, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,

and wherein any  $CH_2$  or  $CH_3$  group within a substituent on any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group in the group  $-X^2-Q^3$  and  $-X^3-Q^4$  optionally bears on each said  $CH_2$  or  $CH_3$

- 25 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents,

and any heterocyclyl group represented by  $Q^3$  or  $Q^4$  optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 30 2. A quinazoline derivative according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

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

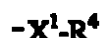
Z is a direct bond or is selected from O, S and N(R<sup>2</sup>), wherein R<sup>2</sup> is hydrogen or (1-6C)alkyl;

Q<sup>1</sup> 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,

- 5 and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within the Q<sup>1</sup>-Z- group are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>), CO, CH(OR<sup>3</sup>), CON(R<sup>3</sup>), N(R<sup>3</sup>)CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>), N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>, CH=CH and C=C wherein R<sup>3</sup> is hydrogen or (1-6C)alkyl,

- and wherein any CH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears on each
- 10 said CH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> 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,
- 15 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,

- and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl,
- 20 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,
- 25 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 :

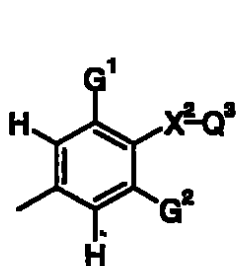


- wherein X<sup>1</sup> is a direct bond or is selected from O and N(R<sup>5</sup>), wherein R<sup>5</sup> is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R<sup>4</sup> is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl,
- 30 cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl,

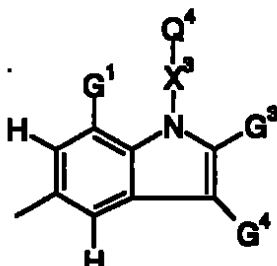
*N*-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl,  
(2-6C)alkanoyl-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo  
or thioxo substituents;

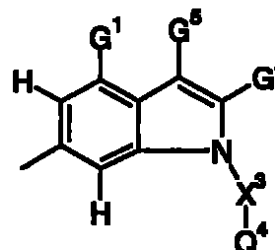
5 Q<sup>2</sup> is selected from a group of formula Ia, Ib, Ic, Id and Ie



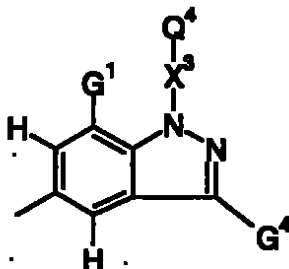
Ia



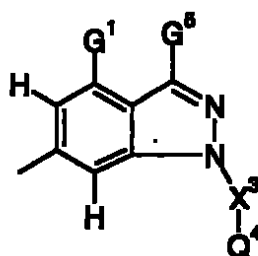
Ib



Ic



Id



Ie

wherein G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup>, G<sup>4</sup> and G<sup>5</sup> are each, independently, selected from hydrogen, halogeno,  
10 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)alkylamino and  
di-[(1-6C)alkyl]amino,

X<sup>2</sup> is a direct bond or is selected from O, S, N(R<sup>6</sup>), CH(OR<sup>6</sup>), CON(R<sup>6</sup>), OC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>,  
C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O, SC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S, CO, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>) and N(R<sup>6</sup>)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> wherein each R<sup>6</sup> is,  
15 independently, hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q<sup>3</sup> is aryl, or heteroaryl,

or X<sup>2</sup> is CO and Q<sup>3</sup> is a nitrogen containing heterocyclyl group linked to X<sup>2</sup> by a  
nitrogen atom,

$X^3$  is a direct link or is selected from  $SO_2$ , CO and  $C(R^7)_2$ , wherein each  $R^7$  is, independently, hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $Q^4$  is aryl or heteroaryl,

and any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group in the group  $-X^2-Q^3$  and  $-X^3-Q^4$  optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from  
 5 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 and di-[(1-6C)alkyl]amino,

and any heterocyclyl group represented by  $Q^3$  or  $Q^4$  optionally bears 1 or 2 oxo or  
 10 thioxo substituents,  
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A quinazoline derivative according to claim 1 or claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of  $R^1$  and  $Q^2$  is as defined in claim 1 or claim 2, and  
 15 Z is O; and

$Q^2$  is (3-7C)cycloalkyl or heterocyclyl,

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,  
 20 (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  
 25 N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino,

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,  
 30 (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 :



- wherein  $X^1$  is a direct bond or is selected from O and N( $R^5$ ), wherein  $R^5$  is hydrogen or  
 5 (1-6C)alkyl, and  $R^4$  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, carbamoyl-(1-6C)alkyl,  
N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl,  
 (2-6C)alkanoyl-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl,  
 10 and wherein any heterocyclyl group within the  $Q^1$ -Z- group optionally bears 1 or 2 oxo  
 or thioxo substituents.

4. A quinazoline derivative according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt  
 thereof, wherein each of  $R^1$  and  $Q^2$  is as defined in claim 1, and  
 15 Z is O; and

- $Q^1$  is selected from a 4, 5 or 6 membered heterocyclyl ring containing at least 1  
 nitrogen atom, said ring being linked to Z by a carbon atom, and wherein any NH group within  
 a heterocyclyl group in  $Q^1$  optionally bears a substituent selected from formyl, cyano,  
 (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (2-4C)alkanoyl, carbamoyl,  
 20 N-(1-4C)alkylcarbamoyl and N,N-di-(1-4C)alkylcarbamoyl, or from a group of the formula:



- wherein  $X^1$  is a direct bond, and  $R^4$  is halogeno-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl,  
 (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carboxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl,  
 (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl, di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl,  
 25 N-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl or  
 (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl,  
 and wherein any heterocyclyl group within the  $Q^1$ -Z- group optionally bears 1 or 2 oxo  
 substituents.

- 30 5. A quinazoline derivative according to claim 1 or claim 2, or a pharmaceutically  
 acceptable salt thereof, wherein each of  $R^1$  and  $Q^2$  is as defined in claim 1 or claim 2, and

202  
3

the Q<sup>1</sup>-Z- group is selected from cyclopentyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, tetrahydrothiopyran-4-yloxy, 1,1-dioxotetrahydrothiopyran-4-yloxy, 1-oxotetrahydrothiopyran-4-yloxy, tetrahydrothien-3-yloxy, 1,1-dioxodotetrahydrothien-3-yloxy, 1-oxotetrahydrothien-3-yloxy, pyrrolidin-3-yloxy, 5 pyrrolidin-2-yloxy, piperidin-3-yloxy, piperidin-4-yloxy, homopiperidin-3-yloxy, homopiperidin-4-yloxy and azetidin-3-yloxy,

and wherein the azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl or homopiperidinyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group is optionally N-substituted by a substituent selected from methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, allyl, 2-propynyl, acetyl, propionyl; 10 methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, 2-methoxyethyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl, N,N-di-methylcarbamoylmethyl, 2-carbamoylethyl, 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, 2-(N,N-di-methylcarbamoyl)ethyl, acetylmethyl, 2-acetylethyl, methoxycarbonylmethyl and 2-methoxycarbonylethyl,

15 and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears 1 or 2 oxo substituents.

6. A quinazoline derivative according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of R<sup>1</sup> and Q<sup>2</sup> is as defined in claim 1, and

20 Z is O; and

Q<sup>1</sup> is selected from pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl, and wherein any NH group within a pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears a substituent selected from methyl, allyl, acetyl, carbamoyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl, N,N-di-methylcarbamoylmethyl, 25 2-carbamoylethyl, 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, acetylmethyl, 2-acetylethyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, fluoromethyl, chloromethyl, 2-fluoroethyl and 2-chloroethyl, and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears 1 oxo substituent.

30 7. A quinazoline derivative according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of R<sup>1</sup>, Q<sup>1</sup> and Z is as defined in claim 1, and

203

$Q^2$  is a group of the formula Ia as defined in claim 1 wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$G^2$  is selected from hydrogen, halogeno, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (2-8C)alkenyl and (2-8C)alkynyl,

5  $X^2$  is selected from S and  $OC(R^6)_2$ , wherein  $R^6$  is, independently, hydrogen or methyl, and

$Q^3$  is selected from phenyl, 2- or 3-furyl, 2- or 3-thienyl, 2-,4- or 5-(1,3-oxazolyl), 3-,4- or 5-isoxazolyl, 2-,4- or 5-1H-imidazolyl, 2-,4- or 5-thiazolyl, 1H-1,2,4-triazol-3-yl, 1H-1,2,4-triazol-5-yl, 1H-1,3,4-triazol-2-yl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,3,4-oxadiazol-5-yl, 3-, 4- or 5-1H-pyrazolyl, 2- 3- or 4-pyridyl, 2-, 4- or 5-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl, 1,2-benzisoxazol-3-yl, 1,3-benzodioxol-4-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, 2-imidazo[1,2-a]pyridyl, 3-benzo[d]isoxazolyl and 8-quinoliny,

and wherein  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different,

15 selected from halogeno, trifluoromethyl, difluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, formyl, carbamoyl, sulphamoyl, mercapto, (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, 20 (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 :



wherein  $X^4$  is a direct bond or is selected from O and  $N(R^9)$ , wherein  $R^9$  is hydrogen or 25 (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, carboxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl.

30

8. A quinazoline derivative according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of  $R^1$ ,  $Q^1$  and Z is as defined in claim 1, and



204

$Q^2$  is a group of the formula Ia as defined in claim 1 wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$G^2$  is selected from hydrogen, fluoro, chloro, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (2-4C)alkynyl,

5  $X^2$  is  $OC(R^6)_2$  wherein  $R^6$  is, independently, hydrogen or methyl, and

$Q^3$  is phenyl, and

wherein  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, difluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, formyl, carbamoyl, mercapto, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy,

10 (2-4C)alkenyloxy, (2-4C)alkynyloxy, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulphinyl, (1-4C)alkylsulphonyl, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, (1-4C)alkoxycarbonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy, (2-4C)alkanoylamino, N-(1-4C)alkyl-(2-4C)alkanoylamino, N-(1-4C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulphamoyl, (1-4C)alkanesulphonylamino and  
15 N-(1-4C)alkyl-(1-4C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



wherein  $X^4$  is a direct bond or is selected from O and N( $R^9$ ), wherein  $R^9$  is hydrogen or methyl, and  $R^8$  is fluoro-(1-4C)alkyl, chloro-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl,

(1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carboxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl,

20 (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl, di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxycarbonyl-(1-4C)alkyl.

9. A quinoxaline derivative according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt  
25 thereof, wherein each of  $R^1$ ,  $Q^1$  and Z is as defined in claim 1, and

$Q^2$  is a group of the formula Ia as defined in claim 1 wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$G^2$  is selected from fluoro, chloro, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (2-4C)alkynyl,

$X^2$  is  $OC(R^6)_2$  wherein  $R^6$  is hydrogen, and

30  $Q^3$  is phenyl, and wherein  $Q^3$  is optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from fluoro and cyano.

10. A quinazoline derivative according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of  $R^1$ ,  $Q^1$  and  $Z$  is as defined in claim 1, and

$Q^2$  is a group of the formula Ia as defined in claim 1 wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen;

5  $G^2$  is selected from hydrogen, halogeno, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (2-4C)alkynyl,  $X^2$  is  $OC(R^6)_2$  wherein  $R^6$  is, independently, hydrogen or methyl, and

$Q^3$  is selected from 2-thienyl, 3-thienyl, 1,3-oxazol-4-yl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 2-1H-imidazolyl, 5-1H-imidazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 3-1H-pyrazolyl, 1H-1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 2-10 pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 2-pyrazine and 1H-1,3,4-triazolyl-2-yl, and wherein  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, difluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, formyl, carbamoyl, mercapto, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (2-4C)alkenyloxy, (2-4C)alkynyloxy, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulphinyl, (1-4C)alkylsulphonyl, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, (1-4C)alkoxycarbonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy, (2-4C)alkanoylamino, N-(1-4C)alkyl-(2-4C)alkanoylamino, N-(1-4C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulphamoyl, (1-4C)alkanesulphonylamino and N-(1-4C)alkyl-(1-4C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :

20  $-X^4-R^8$

wherein  $X^4$  is a direct bond or is selected from O and N( $R^8$ ), wherein  $R^8$  is hydrogen or methyl, and  $R^8$  is fluoro-(1-4C)alkyl, chloro-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, carboxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl, di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl-(1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl-(1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxycarbonyl-(1-4C)alkyl.

11. A quinazoline derivative according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of  $R^1$ ,  $Q^1$  and  $Z$  is as defined in claim 1, and

30  $Q^2$  is a group of the formula Ia as hereinbefore defined wherein  $G^1$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

$G^2$  is selected from fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy and ethynyl,

$X^2$  is  $OCH_2$ , and

$Q^3$  is selected from 3-isoxazolyl, 1,3-oxazol-4-yl, 4-thiazolyl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 2-pyridyl, 3-pyridyl and 2-pyrazinyl, and  $Q^3$  optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, bromo, cyano, carboxy, amino, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, ethynyl, acetyl, formyl, mercapto, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, methylsulphonyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, carboxymethyl, 2-carboxyethyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, methyaminomethyl, 2-(methylamino)ethyl, di-methylaminomethyl, 2-(di-methylamino)ethyl, 2-(di-ethylamino)ethyl, carbamoylmethyl, 2-carbamoylethyl, N-(methyl)carbamoylmethyl, N-(ethyl)carbamoylmethyl 2-(N-(methyl)carbamoyl)ethyl, N,N-di-methylcarbamoylmethyl, N,N-diethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, acetylmethyl, methoxycarbonylmethyl and 2-methoxycarbonylethyl.

15

12. A quinazoline derivative according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of  $R^1$ ,  $Q^1$  and  $Z$  is as defined in claim 1, and

$Q^2$  is a group of the formula Ib as defined in claim 1 wherein  $G^1$ ,  $G^3$ ,  $G^4$ ,  $G^6$  and  $G^7$  are hydrogen,

20  $X^3$  is  $C(R^7)_2$ , wherein each  $R^7$  is, independently, hydrogen or methyl, and

$Q^4$  is selected from phenyl, 1,3-oxazol-2-yl, 1,3-oxazol-4-yl, 3-isoxazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl and 4-thiazolyl and wherein  $Q^4$  optionally bears 1 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, cyano, carboxy, amino, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, ethynyl, acetyl, formyl, mercapto, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N,N-di-methylcarbamoyl, N,N-di-ethylcarbamoyl, methylsulphonyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, carboxymethyl, 2-carboxyethyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, methyaminomethyl, 2-(methylamino)ethyl, di-methylaminomethyl, 2-(di-methylamino)ethyl, 2-(di-ethylamino)ethyl, carbamoylmethyl, 2-carbamoylethyl, N-(methyl)carbamoylmethyl, N-ethylcarbamoylmethyl 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, N,N-dimethylcarbamoylmethyl, N,N-diethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, acetylmethyl, methoxycarbonylmethyl and 2-methoxycarbonylethyl.

25

30

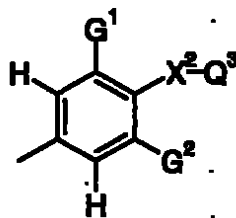
207

13. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1 or claim 2 wherein:

the  $Q^1$ -Z- group is selected from cyclopentyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy,  
 5 1-methylpyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, piperidin-4-yloxy,  
 1-methylpiperidin-4-yloxy, 1-ethylpiperidin-4-yloxy, 1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yloxy,  
 1-acetylpiperidin-4-yloxy, 1-acetylmethylpiperidin-4-yloxy, 1-allylpiperidin-4-yloxy,  
 1-(2-propynyl)piperidin-4-yloxy, 1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-yloxy,  
 1-carbamoylmethylpiperidin-4-yloxy and 1-methanesulphonylpiperidin-4-yloxy;

10  $R^1$  is hydrogen; and

$Q^2$  is a group of the formula Ia



Ia

15 wherein  $G^1$  and  $G^2$  are each independently selected from hydrogen, fluoro and chloro,  
 $X^2$  is selected from O, S,  $OCH_2$ , NH,  $N(CH_3)$ , CO and  $NHCH_2$ , and  
 $Q^3$  is selected from phenyl, 2-thienyl, 2-1H-imidazolyl, 3-isoxazolyl, 4-thiazolyl, 3-(1,2,5-  
 thiadiazolyl), 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl and 8-quinoliny, which is optionally substituted  
 20 by 1 or 2 substituents selected from fluoro, chloro, methyl, methoxy, nitro and cyano;  
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1 wherein:

Z is O;

25  $Q^1$  is selected from pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl,

and wherein any NH group within a heterocyclyl group in  $Q^1$  optionally bears a  
 substituent selected from methyl, acetyl, allyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl,

202

N,N-dimethylcarbamoyl, fluoromethyl, chloromethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, acetylmethyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl and N,N-dimethylcarbamoylmethyl,

and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears an oxo  
5 substituent;

R<sup>1</sup> is hydrogen; and

Q<sup>2</sup> is a group of the formula Ia as defined in claim 1 wherein G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> and G<sup>7</sup> are hydrogen,

G<sup>2</sup> is chloro,

10 X<sup>2</sup> is OCH<sub>3</sub>, and

Q<sup>3</sup> is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, 2,5-difluorophenyl and 2,6-difluorophenyl;  
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 15. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1 wherein:

Z is O;

Q<sup>1</sup> is selected from pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl,

and wherein any NH group within a heterocyclyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears a substituent selected from methyl, acetyl, allyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl,

20 N,N-dimethylcarbamoyl, fluoromethyl, chloromethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, acetylmethyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl and N,N-dimethylcarbamoylmethyl,

and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears an oxo substituent;

25 R<sup>1</sup> is hydrogen; and

Q<sup>2</sup> is a group of the formula Ia as defined in claim 1 wherein G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> and G<sup>7</sup> are hydrogen,

G<sup>2</sup> is chloro,

X<sup>2</sup> is OCH<sub>3</sub>, and

30 Q<sup>3</sup> is selected from 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrazinyl, 4-thiazolyl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 5-methylisoxazol-3-yl, 1-methyl-1H-imidazol-5-yl and 1,3-oxazol-4-yl;  
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

27/209

16. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1 wherein:  
Z is O;  
Q<sup>1</sup> is selected from pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl,  
5 and wherein any NH group within a heterocyclyl group in Q<sup>1</sup> optionally bears a substituent selected from methyl, acetyl, allyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, fluoromethyl, chloromethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, acetylmethyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl and N,N-dimethylcarbamoylmethyl,  
10 and wherein any heterocyclyl group within the Q<sup>1</sup>-Z- group optionally bears an oxo substituent;  
R<sup>1</sup> is hydrogen; and  
Q<sup>2</sup> is a group of the formula Ib as defined in claim 1 wherein G<sup>1</sup>, G<sup>3</sup>, G<sup>4</sup>, G<sup>6</sup> and G<sup>7</sup> are hydrogen,  
15 X<sup>2</sup> is CH<sub>2</sub>, and  
Q<sup>4</sup> is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 2-methoxyphenyl, 2-cyanophenyl, 3-fluorophenyl, 2,5-dimethylphenyl, 2,6-difluorophenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl and 4-thiazolyl;  
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.  
20
17. A quinazoline derivative according to claim 1 selected from:  
4-(3-Chloro-4-phenoxyanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(3-Chloro-4-((3-fluorobenzoyloxy)anilino))-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(1-(3-Fluorobenzyl)indazol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
25 4-(3-Chloro-4-((decahydroquinolin-1-yl)carbonyl)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(3-Chloro-4-((decahydroisoquinolin-2-yl)carbonyl)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(3-Chloro-4-((3-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
30 4-(3-Ethynyl-4-((decahydroquinolin-1-yl)carbonyl)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;

27/2/0

- 4-(3-Chloro-4-(5-methylisoxazol-3-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(3-Chloro-4-(2, 6-difluorobenzyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(3-Chloro-4-(2-fluorobenzyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
5 4-(3-Chloro-4-(2-cyanobenzyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline; and  
4-(3-Chloro-4-(thiazol-4-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

18. A quinazoline derivative according to claim 1 selected from:

- 10 4-(1-Benzylindol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(1-Benzenesulphonylindol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(1-(2-Cyanobenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(1-(2-Methoxybenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(1-(2-Chlorobenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
15 4-(1-(2, 5-Dimethylbenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(1-(2-Fluorobenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline; and  
4-(1-(3-Fluorobenzyl)indol-5-ylamino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline  
or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

20 19. A quinazoline derivative according to claim 1 selected from:

- 4-(3-Chloro-4-(3-fluorophenoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(3-Chloro-4-(2-thienoyl)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
4-(3-Chloro-4-((1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline; and  
25 4-(3-Chloro-4-(1-cyanomethyl-1H-imidazol-2-ylthio)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

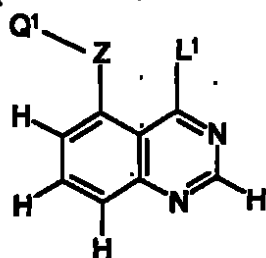
20. A quinazoline derivative according to claim 1 selected from:

- 30 4-(3-Chloro-4-(3-fluorobenzyloxy)anilino)-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)quinazoline;  
4-(4-Benzyloxy-3-methylanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;

- 4-(3-Methyl-4-(5-methylisoxazol-3-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
 4-(4-(3-Fluorobenzyloxy)-3-methylanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
 4-(3-Ethynyl 4-(3-fluorobenzyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
 5 4-(3-Ethynyl 4-(2, 6-difluorobenzyloxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
 4-(4-(2-Aminothiazol-4-ylmethoxy)-3-chloroanilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
 4-(3-Chloro-4-(pyrazin-2-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline; and  
 4-(3-Chloro-4-(pyridin-2-ylmethoxy)anilino)-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)quinazoline;  
 10 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

21. A process for the preparation of a quinazoline derivative according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which comprises:

(a) the reaction of a quinazoline of the Formula II



- 15 wherein L¹ is a displaceable group and Q¹ and Z have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, with an compound of the Formula



- wherein Q² and R¹ have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means; or

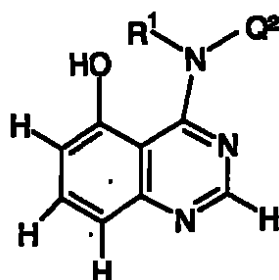
(b) for the production of those compounds of the Formula I wherein Z is an oxygen atom, the coupling of an alcohol of the Formula



- 25 wherein Q¹ has any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary with a quinazoline of the Formula VI



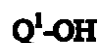
2/3/2



VI

wherein R<sup>1</sup> and Q<sup>2</sup> have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means; or

- 5 (c) for the production of those compounds of the Formula I wherein Z is an oxygen atom, the reaction of an alcohol of the Formula



wherein Q<sup>1</sup> has any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary with a quinazoline of the Formula VIII



VIII

10

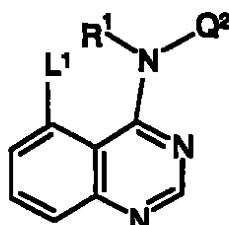
wherein R<sup>1</sup> and Q<sup>2</sup> have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means; or

- (d) for the production of those compounds of the Formula I wherein Q<sup>1</sup> or Q<sup>2</sup> contains a  
 15 primary or secondary amino group, the cleavage of the corresponding compound of Formula I wherein Q<sup>1</sup> or Q<sup>2</sup> contains a protected primary or secondary amino group; or  
 (e) for the production of those compounds of the Formula I wherein Q<sup>1</sup> or Q<sup>2</sup> contains a (1-6C)alkoxy or substituted (1-6C)alkoxy group or a (1-6C)alkylamino or substituted (1-6C)alkylamino group, the alkylation of a quinazoline derivative of the formula I wherein Q<sup>1</sup>  
 20 or Q<sup>2</sup> contains a hydroxy group or a primary or secondary amino group as appropriate; or  
 (f) for the production of those compounds of the Formula I wherein Q<sup>1</sup> contains an amino-hydroxy-disubstituted (1-6C)alkoxy group, the reaction of a compound of the Formula I

213

wherein  $Q^1$  contains an epoxy-substituted (1-6C)alkoxy group with a heterocycle or an appropriate amine; or

(g) the reaction of a quinazoline of the Formula X



X

- 5 wherein  $L^1$  is a displaceable group and  $R^1$  and  $Q^2$  have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, with a compound of the Formula



wherein  $Q^1$  and Z have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed by:

- 10 conventional means; or

(h) for the production of those compounds of the Formula I wherein  $Q^1$  contains an amino-substituted (1-6C)alkoxy group, the reaction of a compound of the Formula I wherein  $Q^1$  contains a halogeno-substituted (1-6C)alkoxy group with an appropriate amine or a heterocycle containing a ring NH group; or

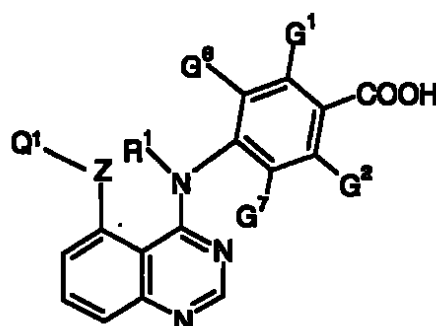
- 15 (i) for the production of those compounds of the Formula I wherein a heterocyclyl group in  $Q^1$  or  $Q^3$  contains an S- or N-oxide the oxidation of a ring N or S atom in a compound of the formula (I); or

(j) for the production of those compounds of the Formula I wherein:

(i) the group  $X^2-Q^3$  is  $CON(R^6)Q^3$  wherein  $R^6$  and  $Q^3$  are as defined in claim 1, or

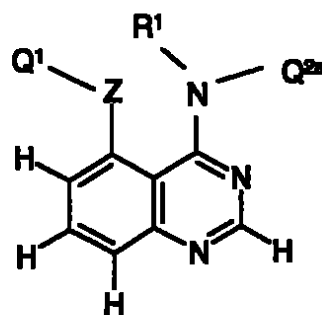
- 20 (ii) the group  $X^2-Q^3$  is  $COQ^3$  and  $Q^3$  is a nitrogen linked heterocyclyl group,

the coupling of the carboxy substituted quinazoline of the formula XI:



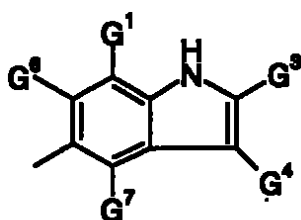
XI

- or a reactive derivative thereof, with an amine of the formula  $\text{NH}(\text{R}^6)\text{Q}^3$  or  $\text{Q}^3\text{H}$  as appropriate, wherein  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{Q}^1$ ,  $\text{Q}^3$ ,  $\text{Z}$ ,  $\text{G}^1$ ,  $\text{G}^2$ ,  $\text{G}^6$  and  $\text{G}^7$  are as hereinbefore defined except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means; or
- (k) for the production of those compounds wherein  $\text{Q}^2$  is a group of the Formula Ia wherein:
- (i)  $\text{X}^2\text{Q}^3$  is  $\text{OCH}_2\text{Q}^3$  and  $\text{Q}^3$  is aryl or heteroaryl, or
  - (ii)  $\text{X}^2\text{Q}^3$  is  $\text{OQ}^3$  and  $\text{Q}^3$  is heteroaryl,
- 10 the reaction, optionally in the presence of a base, of a compound of formula I as defined in claim 1 wherein  $\text{Q}^2$  is a group of the formula Ia as defined in claim 1 except that the group  $\text{X}^2\text{Q}^3$  in formula Ia is  $\text{OH}$ , with a compound of the formula  $\text{L}^1\text{CH}_2\text{Q}^3$  or  $\text{L}^1\text{Q}^3$ , wherein  $\text{L}^1$  is a displaceable group, and  $\text{Q}^3$  is as defined in claim 1 except any functional group is protected if necessary, and whereafter any protecting group that is present is removed by
- 15 conventional means; or
- (l) for the production of those compounds of the formula I wherein  $\text{Q}^1$  contains an (2-6C)alkanoylamino or substituted (2-6C)alkanoylamino group, the acylation of a quinazoline derivative of the formula I wherein  $\text{Q}^1$  contains an amino group; or
- (m) for the production of those compounds of the Formula I wherein  $\text{Q}^2$  is an indole or
- 20 indazole derivative of the formula Ib, Ic, Id or Ie as defined in claim 1, the reaction of a compound of the formula  $\text{Q}^4\text{X}^3\text{L}^1$ , wherein  $\text{L}^1$  is a displaceable group and  $\text{Q}^4$  and  $\text{X}^3$  are as defined in claim 1, except that any functional group is protected if necessary, with a compound of the formula XII,

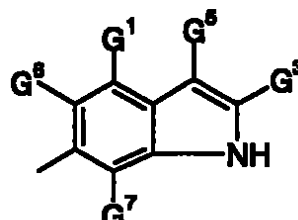


XII

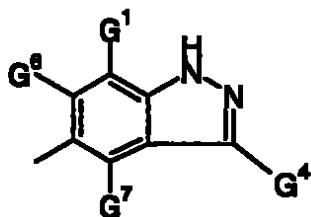
wherein  $Q^1$  and  $R^1$  are as defined in claim 1, except that any functional group is protected if necessary, and  $Q^{2a}$  is selected from a compound of the formula Ib', Ic', Id' and Ie'



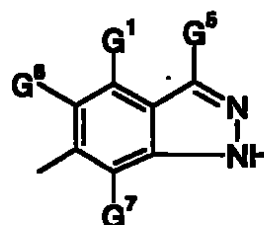
Ib'



Ic'



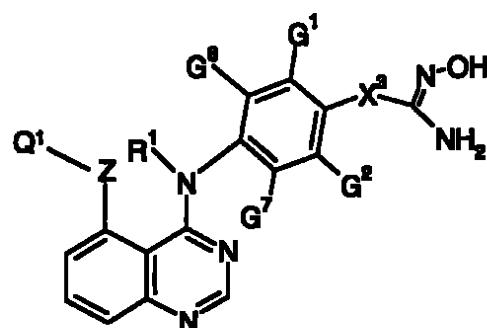
Id'



Ie'

5 wherein  $G^1$ ,  $G^4$ ,  $G^5$ ,  $G^6$  and  $G^7$  have any of the meanings defined in claim 1, except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means; or

(n) for the production of those compounds of the Formula I wherein  $Q^2$  is a group of the formula Ia wherein  $Q^3$  is 1,2,4-oxadiazol-4-yl, or 5-alkyl substituted 1,2,4-oxadiazol-4-yl, the  
10 ring closure of the hydroxyamidine of the formula XIII

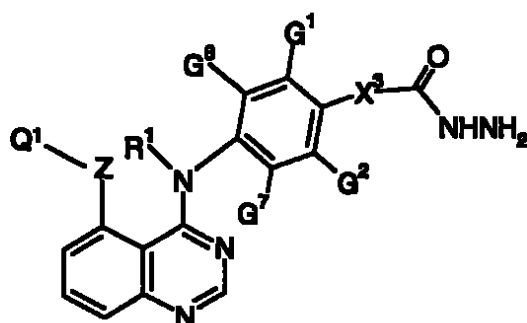


XIII

wherein  $Q^1$ ,  $Z$ ,  $R^1$ ,  $X^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^6$  and  $G^7$  have any of the meanings defined in claim 1, except that any functional group is protected if necessary, with an orthoester of the formula  $RCO(OCH_3)$  or carboxylic acid of the formula  $RCOOH$ , wherein  $R$  is hydrogen or (1-6C)alkyl,

5 whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means; or

(o) for the production of those compounds of the Formula I wherein  $Q^2$  is a group of the formula Ia wherein  $Q^3$  is 5-amino-1,3,4-oxadiazol-5-yl, the cyclisation of the compound of the formula XVI



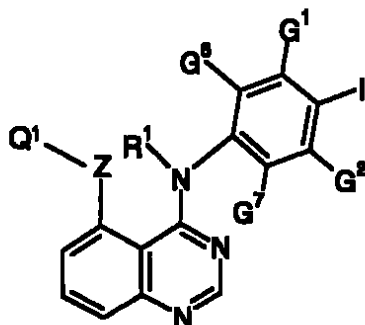
XVI

10

wherein  $Q^1$ ,  $Z$ ,  $R^1$ ,  $X^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^6$  and  $G^7$  have any of the meanings defined hereinbefore, except that any functional group is protected if necessary, with a cyanogen halide, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means; or

(p) for the production of those compounds of the Formula I wherein  $Q^2$  is a group of the

15 formula Ia wherein  $Q^3$  is aryl or heteroaryl and  $X^3$  is S, the coupling of the compound of formula XVIII



XVIII

wherein  $Q^1$ , Z,  $R^1$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^6$  and  $G^7$  have any of the meanings defined hereinbefore, except that any functional group is protected if necessary, with a compound of the formula  $Q^2SH$ , wherein  $Q^2$  is aryl or heteroaryl as defined in claim 1, except that any functional group is protected if necessary, in the presence of cuprous bromide, and a base, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means;

- (q) for the production of those compounds of the Formula I wherein  $Q^1$  or  $Q^2$  contains an (1-6C)alkylamino, substituted (1-6C)alkylamino group or a nitrogen linked heterocyclyl group, the reductive amination of an aldehyde or ketone group in a compound of formula 1, with a (1-6C)alkylamino, substituted (1-6C)alkylamino group or a heterocyclyl group containing an NH group in the presence of a suitable reducing agent; or
- (r) the conversion of one compound of the Formula I into another compound of the Formula I;

and when a pharmaceutically acceptable salt of a quinazoline derivative of formula I is required it may be obtained using a conventional procedure.

22. A pharmaceutical composition which comprises a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable thereof, as defined in claim 1 in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

20

23. A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined in claim 1 for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.



24. The use of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined in claim 1 in the manufacture of a medicament in the prevention or treatment of tumours which are sensitive to the inhibition of one or more erbB receptor tyrosine kinases.

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional  
15 de mayo de 2003 (15.05.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 03/040108 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>: C07D 239/04,  
401/14, 401/12, 409/12, 403/12, 417/14, 413/14, 409/14  
A61K 31/505, A61P 35/00

(74) Agente: ASTRAZENECA; Global Intellectual  
Property, Mereside, Alderley Park, Macclesfield,  
Cheshire SK10 4TG (GB).

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB02/04931

(22) Fecha de Presentación Internacional:  
31 de octubre de 2002 (31.10.2002)

(26) Idioma de Presentación: Inglés

(28) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:  
0128433.2 3 de noviembre de 2001 (03.11.2001) GB  
0128059.2 5 de diciembre de 2001 (05.12.2001) GB

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

(71) Solicitante (para MG únicamente): ASTRAZENECA UK  
LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater  
London W1K 1LN (GB).

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):  
HENNEQUIN, Laurent, Francois, Andre [FR/GB];  
Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).  
KETTLE, Jason, Grant [GB/GB]; Alderley Park,  
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). PASS, Martin  
[GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10  
4TG (GB). BRADBURY, Robert, Hugh [GB/GB];  
Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

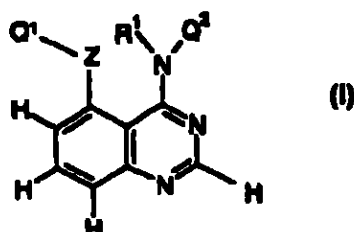
(81) Países designados (nacionales): AE, AG, AL, AM,  
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,  
KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM,  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

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

Publicado:  
— con informe internacional de búsqueda

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

(54) Título: DERIVADOS DE QUINAZOLINA COMO AGENTES ANTINEOPLÁSICOS



(57) Extracto: La invención concierne a derivados de quinazolina de Fórmula (I); en donde cada uno de Q<sup>1</sup>, Z, R<sup>1</sup>, y Q<sup>2</sup> 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 uso en la prevención o tratamiento de tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina cinasas de receptor erbB.

WO 03/040108 A1



## **DERIVADOS DE QUINAZOLINA COMO AGENTES ANTINEOPLÁSICOS**

La invención concierne a ciertos derivados novedosos de quinazolina, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los cuales poseen actividad antineoplásica y, en consecuencia, son útiles en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención atañe igualmente a procesos para la manufactura de dichos derivados de quinazolinas, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso en métodos terapéuticos, por ejemplo, en la manufactura de medicamentos para empleo en la prevención o tratamiento de enfermedades de tumor sólido en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Muchos de los regímenes actuales de tratamiento para enfermedades provenientes de la regulación anormal de la proliferación celular, tales como psoriasis y cáncer, utilizan compuestos que inhiben la síntesis de ADN y la proliferación celular. A la fecha, los compuestos usados en tales tratamientos son generalmente tóxicos a las células; no obstante, sus efectos mejorados pueden ser benéficos en células de rápida división tales como las células tumorales. En la actualidad se están desarrollando metodologías alternativas a estos agentes antineoplásicos citotóxicos, por ejemplo inhibidores selectivos de vías de señalización celular. Es probable que estos tipos de inhibidores tengan el potencial de desplegar una selectividad mejorada de acción contra células tumorales y, así, reduzcan posiblemente la probabilidad de la terapia que posee efectos secundarios indeseados.

Las células eucarióticas responden continuamente a múltiples señales extracelulares diversas que permiten la comunicación entre células en un organismo. Estas señales regulan una amplia variedad de respuestas físicas en la célula, incluidas la proliferación, diferenciación, apoptosis y motilidad. Las señales extracelulares adoptan la forma de una diversa variedad de factores solubles, incluidos los factores de crecimiento, así como factores paracrinós y endocrinós. Enlazándose a receptores específicos de transmembrana, estos ligandos integran la señal extracelular

221

a las vías de señalización intracelular, transduciendo en consecuencia la señal a través de la membrana plasmática y permitiendo que la célula individual responda a sus señales extracelulares. Muchos de estos procesos de transducción de señales utilizan el proceso reversible de la fosforilación de proteínas que están implicadas en la promoción de estas respuestas celulares diversas. El estado de fosforilación de proteínas, tomadas como diana, se regula por cinasas específicas y fosfatasas que son responsables de la regulación de aproximadamente un tercio de todas las proteínas codificadas por el genoma mamífero. Como la fosforilación es un mecanismo regulador tan importante en el proceso de transducción de señales, no es sorprendente, por lo tanto, que aberraciones en estas vías intracelulares tengan como resultado un crecimiento y diferenciación celular anormal y promuevan así la transformación celular (evaluada en Cohen *et al.*, Curr Opin Chem Biol. 1999, 3, 459-465).

Se ha demostrado ampliamente que un número de estas tirosina cinasas se mutan en formas constitutivamente activas y/o, cuando se sobreexpresan, resultan en la transformación de una variedad de células humanas. Estas formas mutadas y sobreexpresadas de la cinasa están presentes en una gran proporción de tumores humanos (evaluados en Kolibaba *et al.*, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248). Como las tirosina cinasas juegan un papel fundamental en la proliferación y diferenciación de una variedad de tejidos, se ha centrado una gran atención en estas enzimas en el desarrollo de novedosas terapias antineoplásicas. Esta familia de enzimas se divide en dos grupos – tirosina cinasas de receptor y tirosina cinasas de no receptor, verbigracia, receptores EGF y la familia SRC respectivamente. A partir de los resultados de un gran número de estudios, incluido el Proyecto Genoma Humano, se han identificado alrededor de 90 tirosina cinasas en el genoma humano: de éstas 58 son del tipo receptor y 32 son del tipo no receptor. Éstas pueden clasificarse en 20 sub-familias de tirosina cinasa de receptor y 10 de tirosina cinasa de no receptor (Robinson *et al.*, Oncogene, 2000, 19, 5548-5557).

Las tirosina cinasas de receptor son de particular importancia en la

227222

transmisión de señales mitogénicas que inician la replicación celular. Estas grandes glucoproteínas, que abarcan la membrana plasmática de la célula, poseen un dominio de fijación extracelular para sus ligandos específicos (tales como el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) para el Receptor EGF). La fijación del ligando tiene como resultado la activación de la actividad enzimática cinasa del receptor, que se codifica por la porción intracelular del receptor. Esta actividad fosforila aminoácidos tirosina claves en proteínas tomadas como diana, resultando en la transducción de señales proliferantes a través de la membrana plasmática de la célula.

Se sabe que la familia erbB de tirosina cinasas de receptor, las cuales incluyen EGFR, erbB2, erbB3 y erbB4, están implicadas con frecuencia en inducir la proliferación y supervivencia de células tumorales (evaluadas en Olayioye *et al.*, EMBO J., 2000, 19, 3159). Un mecanismo en el cual puede lograrse esto es mediante la sobreexpresión del receptor en el nivel proteínico, generalmente como resultado de la amplificación de genes. Esto se ha observado en muchos cánceres humanos comunes (evaluados en Klapper *et al.*, Adv. Cancer Res., 2000, 77, 25) tales como cáncer de mama (Sainsbury *et al.*, Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458; Guerin *et al.*, Oncogene Res., 1988, 3, 21; Slamon *et al.*, Science, 1989, 244, 707; Klijn *et al.*, Breast Cancer Res. Treat., 1994, 29, 73 y evaluado en Salomon *et al.*, Crit. Rev. Oncol. Hematol., 1995, 19, 183), cánceres pulmonares amicrocíticos (NSCLCs) incluidos adenocarcinomas (Cerny *et al.*, Brit. J. Cancer, 1986, 54, 265; Reubi *et al.*, Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; Rusch *et al.*, Cancer Research, 1993, 53, 2379; Brabender *et al.*, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850) así como otros cánceres pulmonares (Hendler *et al.*, Cancer Cells, 1989, 7, 347; Ohsaki *et al.*, Oncol. Rep., 2000, 7, 603), cáncer de vejiga (Neal *et al.*, Lancet, 1985, 366; Chow *et al.*, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1957, Zhau *et al.*, Mol Carcinog., 3, 254), cáncer esofágico (Mukaida *et al.*, Cancer, 1991, 68, 142), cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, rectal o gástrico (Bolen *et al.*, Oncogene Res., 1987, 1, 149; Kapitanovic *et al.*, Gastroenterology, 2000, 112, 1103; Ross *et al.*, Cancer Invest., 2001, 19, 554), cáncer de la próstata (Visakorpi *et al.*, Histochem. J., 1992, 24,

223

481; Kumar *et al.*, 2000, 32, 73; Scher *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, 92, 1866), leucemia (Konaka *et al.*, *Cell*, 1984, 37, 1035, Martin-Subero *et al.*, *Cancer Genet Cytogenet.*, 2001, 127, 174), ovárico (Hellstrom *et al.*, *Cancer Res.*, 2001, 61, 2420), de cabeza y cuello (Shiga *et al.*, *Head Neck*, 2000, 22, 599) o cáncer pancreático (Ovotny *et al.*, *Neoplasma*, 2001, 48, 188). En la medida en que se estudian más tejidos tumorales humanos para detectar la expresión de la familia erbB de tirosina cinasas de receptor, se espera que su prevalencia e importancia, ampliamente difundidas, se intensificarán aún más en el futuro.

Como consecuencia de esta regulación incorrecta de uno o más de estos receptores (en particular, erbB2), se cree en gran medida que muchos tumores se hacen clínicamente más intensivos y, por lo tanto, se correlacionan con un pronóstico más inadecuado para el paciente (Brabender *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1850; Ross *et al.*, *Cancer Investigation*, 2001, 19, 554, Yu *et al.*, *Bioessays*, 2000, 22.7, 673). Aparte de estos descubrimientos clínicos, una profusión de información pre-clínica sugiere que la familia erbB de tirosina cinasas de receptor se encuentran implicadas en la transformación celular. Esto incluye las observaciones de que muchas estirpes celulares tumorales sobreexpresan uno o más de los receptores erbB y que EGFR o erbB2, cuando se transfectan en células no tumorales, tienen la capacidad de transformar estas células. Este potencial tumorigénico ha sido verificado además pues ratones transgénicos, que sobreexpresan erbB2 espontáneamente, desarrollan tumores en la glándula mamaria. A más de esto, un número de estudios pre-clínicos han demostrado que pueden inducirse efectos anti-proliferantes eliminando una o más actividades erbB mediante inhibidores de moléculas pequeñas, anticuerpos negativos o inhibidores dominantes (evaluados en Mendelsohn *et al.*, *Oncogene*, 2000, 19, 6550). Se ha reconocido en consecuencia que los inhibidores de estas tirosina cinasas de receptor deben ser útiles como un inhibidor selectivo de la proliferación de células cancerosas de mamífero (Yaish *et al.*, *Science*, 1988, 242, 933, Kolibaba *et al.*, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi *et al.*, 2000, *Oncogene*,

2224

19, 5690-5701; Mendelsohn *et al.*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565). Aparte de estos datos pre-clínicos, hallazgos que emplean anticuerpos inhibidores contra EGFR y erbB2 (c-225 y trastuzumab respectivamente) han demostrado ser benéficos en la clínica para el tratamiento de tumores sólidos seleccionados (evaluados en Mendelsohn *et al.*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

Se ha detectado la amplificación y/o actividad de miembros de las tirosina cinasas de receptor del tipo ErbB y, así, se han implicado en desempeñar un papel en un número de trastornos proliferantes no malignos tales como psoriasis (Ben-Bassat, Curr. Pharm. Des., 2000, 6, 933; Elder *et al.*, Science, 1989, 243, 811), hiperplasia prostática benigna (BPH) (Kumar *et al.*, Int. Urol. Nephrol., 2000, 32, 73), aterosclerosis y restenosis (Bokemeyer *et al.*, Kidney Int., 2000, 58, 549). Se espera, en consecuencia, que inhibidores de tirosina cinasas de receptor tipo erbB serán útiles en el tratamiento de estos y otros trastornos no malignos de proliferación celular excesiva.

Las Solicitudes de Patente Internacional WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980 y WO 96/33981 divulgan que ciertos derivados de quinazolina que llevan un sustituyente anilino en la posición 4 poseen actividad inhibidora de tirosina cinasa de receptor.

Una evaluación de la relación actividad/estructura de varios derivados de quinazolina se divulga por G. W. Rewcastle *et al.* (J. Med. Chem. 1995, 38, 3428-3487), incluido un número de compuestos 5-sustituidos. No obstante, se afirma que tales compuestos 5-sustituidos tienen una baja actividad in-vitro como inhibidores de tirosina cinasa EGFR comparados con quinazolinas sustituidas en las posiciones 6 y 7.

WO 96/09294 divulga derivados de 4-anilinoquinazolina, incluidos derivados de quinazolina 5-cloro y 5-metoxi sustituida como inhibidores de proteína tirosina cinasa.

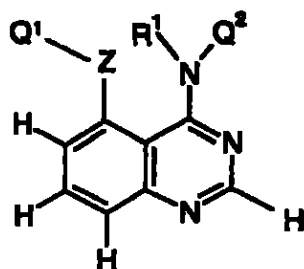
La Solicitud de Patente Internacional Co-pendiente PCT/GB01/02424 divulga que ciertos derivados de quinazolinas, que llevan un 5-sustituyente, son inhibidores de la familia Src de tirosina cinasas de no receptor, tales

como c-Src, c-Yes y C-Fyn.

Inesperadamente hemos encontrado ahora que ciertos derivados de quinazolina 5-sustituida poseen potente actividad antineoplásica. Sin pretender implicar que los compuestos divulgados en la presente invención poseen actividad farmacológica tan sólo en virtud de un efecto sobre un proceso biológico único, se cree que los compuestos proveen un efecto antineoplásico mediante la inhibición de una o más de la familia de tirosina cinasas de receptor que se encuentran implicadas en los pasos de transducción de señales, que llevan a la proliferación de células tumorales. En particular, se cree que los compuestos de la presente invención proveen un efecto antineoplásico mediante la inhibición de tirosina cinasas de receptor EGFR y/o erbB2.

Generalmente los compuestos de la presente invención poseen potente actividad inhibidora contra la familia de tirosina cinasa de receptor erbB, por ejemplo mediante inhibición de tirosina cinasas de receptor EGFR y/o erbB2 y/o erbB4, poseyendo al mismo tiempo actividad inhibidora menos potente contra otras cinasas. Más aún, por lo general, los compuestos de la presente invención poseen una potencia sustancialmente mejor contra la tirosina cinasa erbB2 sobre la de la EGFR, proveyendo así en forma potencial un tratamiento efectivo para tumores estimulados por erbB2. La invención incluye asimismo compuestos que son activos contra todas o una combinación de tirosina cinasas de receptor EGFR, erbB2 y erbB4, proveyendo así potencialmente tratamientos para afecciones mediadas por una o más de estas tirosina cinasas de receptor.

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



I

27220

en donde

$R^1$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

Z es un enlace directo o se selecciona de O, S y  $N(R^2)$ , en donde  $R^2$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

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

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en el grupo  $Q^1$ -Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO,  $SO_2$ ,  $N(R^3)$ , CO,  $CH(OR^3)$ ,  $CON(R^3)$ ,  $N(R^3)CO$ ,  $SO_2N(R^3)$ ,  $N(R^3)SO_2$ ,  $CH=CH$  y  $C\equiv C$  en donde  $R^3$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

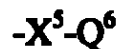
y en donde cualquier grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  en el grupo  $Q^1$ -Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, amino, carboxilo, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo,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

y en donde cualquier grupo heterociclilo, (3-7C)cicloalquilo o (3-7C)cicloalquenilo en el grupo  $Q^1$ -Z- lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, formilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, amino(2-6C)alcanoilo, N-(1-6C)alquilamino(2-6C)alcanoilo, N,N-di-[(1-

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



en donde  $X^1$  es un enlace directo o se selecciona de O y  $N(R^5)$ , en donde  $R^5$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $R^4$  es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, carboxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, carbamoil-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonil-(1-6C)alquilo, y de un grupo de la fórmula:



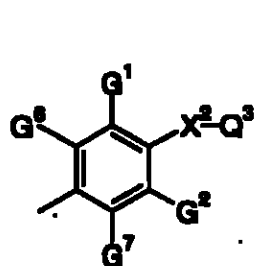
en donde  $X^5$  es un enlace directo o se selecciona de O, CO y  $N(R^{10})$ , en donde  $R^{10}$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $Q^6$  es heterociclilo, heterociclílo-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo o (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo, (3-7C)cicloalquilo o (3-7C)cicloalquenilo en  $Q^6$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí, ciano, formilo, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, amino, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilo, (1-6C)alcoxycarbonilo, (1-6C)alquilsulfonilo, carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, carboxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, carbamoil-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo y N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo  $Q^1-Z$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo 5 o tioxo; y

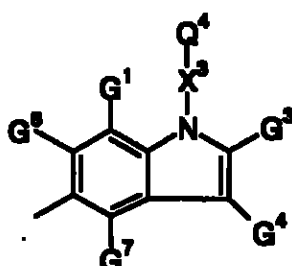


2223

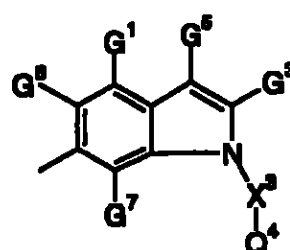
$Q^2$  se selecciona de un grupo de fórmula Ia, Ib, Ic, Id y Ie



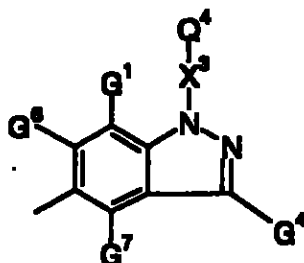
Ia



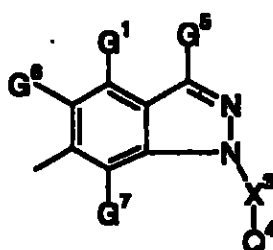
Ib



Ic



Id



Ie

en donde  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$ ,  $G^4$  y  $G^5$  se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

$G^6$  y  $G^7$  se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno y halógeno,

$X^2$  es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>), CH(OR<sup>6</sup>), CON(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>, OC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O, SC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S, CO, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>) y N(R<sup>6</sup>)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> en donde cada R<sup>6</sup> es, independientemente, hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $Q^3$  es arilo, o heteroarilo,

o  $X^2$  es CO y  $Q^3$  es un grupo heterocíclico con contenido de nitrógeno enlazado a  $X^2$  por un átomo de nitrógeno,

$X^3$  es un enlace directo o se selecciona de SO<sub>2</sub>, CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>) y C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada R<sup>7</sup> es, independientemente, hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $Q^4$  es arilo o heteroarilo,

y cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo  $-X^2-Q^3$  y  $-X^3-Q^4$  lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^4$  es un enlace directo o se selecciona de O y N( $R^9$ ), en donde  $R^9$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $R^8$  es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, carboxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, carbamoilo-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo-(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilo-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonil-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula



en donde  $Q^5$  se selecciona de arilo, heteroarilo o heterociclilo, el cual se sustituye opcionalmente por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, amino, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

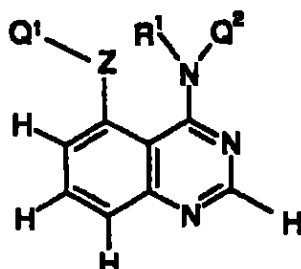
y en donde cualquier grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  en un sustituyente en cualquier grupo, arilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo  $-X^2-Q^3$  y  $-X^3-Q^4$  lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo,

y cualquier grupo heterociclilo representado por  $Q^3$  ó  $Q^4$  lleva

25/230

opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo,  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



I

en donde

$R^1$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

Z es un enlace directo o se selecciona de O, S y  $N(R^2)$ , en donde  $R^2$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

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

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en el grupo  $Q^1$ -Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub>,  $N(R^3)$ , CO, CH(OR<sup>3</sup>), CON(R<sup>3</sup>),  $N(R^3)CO$ , SO<sub>2</sub> $N(R^3)$ ,  $N(R^3)SO_2$ , CH=CH y C≡C en donde  $R^3$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> en el grupo  $Q^1$ -Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino,

231

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

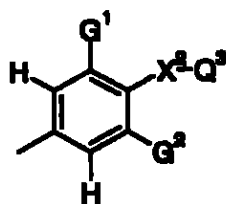


en donde X<sup>1</sup> es un enlace directo o se selecciona de O y N(R<sup>5</sup>), en donde R<sup>5</sup> es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R<sup>4</sup> es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, carbamoilo-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo-(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilo-(1-6C)alquilo ó (1-6C)alcoxycarbonil-(1-6C)alquilo,

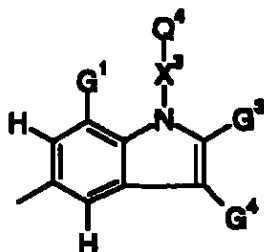
y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

Q<sup>2</sup> se selecciona de un grupo de fórmula Ia, Ib, Ic, Id y Ie

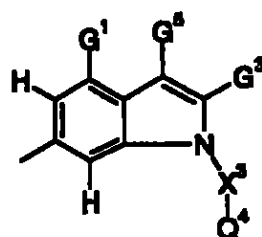
232



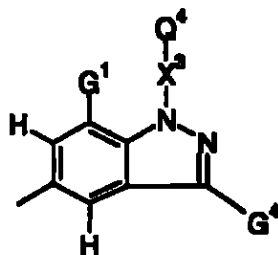
Ia



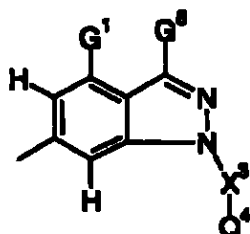
Ib



Ic



Id



Ie

en donde  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$ ,  $G^4$  y  $G^5$  se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

$X^2$  es un enlace directo o se selecciona de O, S,  $N(R^6)$ ,  $CH(OR^6)$ ,  $CON(R^6)$ ,  $OC(R^6)_2$ ,  $C(R^6)_2O$ ,  $SC(R^6)_2$ ,  $C(R^6)_2S$ , CO,  $C(R^6)_2N(R^6)$  y  $N(R^6)C(R^6)_2$  en donde cada  $R^6$  es, independientemente, hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $Q^3$  es arilo, o heteroarilo,

ó  $X^2$  es CO y  $Q^3$  es un grupo heterociclilo con contenido de nitrógeno enlazado a  $X^2$  por un átomo de nitrógeno,

$X^3$  es un enlace directo o se selecciona de  $SO_2$ , CO y  $C(R^7)_2$ , en donde cada  $R^7$  es, independientemente, hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $Q^4$  es arilo o heteroarilo,

y cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo  $-X^2-Q^3$  y  $-X^3-Q^4$  lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo,

(2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

y cualquier grupo heterociclilo representado por  $Q^3$  ó  $Q^4$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

$Z$  es O; y

$Q^1$  es (3-7C)cicloalquilo o heterociclilo,

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

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

6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^1$  es un enlace directo o se selecciona de O y N( $R^5$ ), en donde  $R^5$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $R^4$  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, carbamoil-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonil-(1-6C)alquilo,

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 adicional de la invención se provee un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde  $R^1$  tiene cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto y

$Z$  es O;

$Q^1$  es (3-7C)cicloalquilo, el cual lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales 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, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^1$  es un enlace directo o se selecciona de O y N( $R^5$ ), en donde  $R^5$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $R^4$  es amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, carbamoil-(1-6C)alquilo,

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

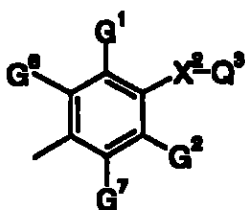


en donde  $X^5$  es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N( $R^{10}$ ), en donde  $R^{10}$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $Q^6$  es heterociclilo o heterociclilo-(1-6C)alquilo, el cual lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes,

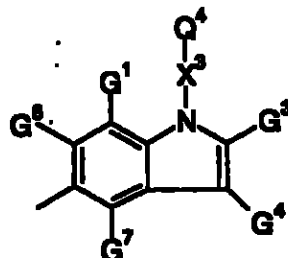
1025

los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, amino, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilo, (1-6C)alcoxycarbonilo, (1-6C)alquilsulfonilo, carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alquenilo, halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, carboxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, carbamoilo-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo-(1-6C)alquilo y N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo-(1-6C)alquilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo; y

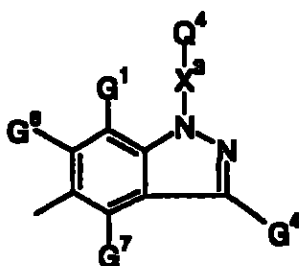
Q<sup>2</sup> se selecciona de un grupo de fórmula Ia, Ib y Id



Ia



Ib



Id

en donde G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup>, G<sup>4</sup> y G<sup>5</sup> se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno y



236  
A

halógeno,

$X^2$  es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>), CH(OR<sup>6</sup>), CON(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>, OC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O, SC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S, CO, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>) y N(R<sup>6</sup>)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> en donde cada R<sup>6</sup> es, independientemente, hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q<sup>3</sup> es arilo, o heteroarilo,

o  $X^2$  es CO y Q<sup>3</sup> es un grupo heterociclilo con contenido de nitrógeno enlazado a  $X^2$  por un átomo de nitrógeno,

$X^3$  es un enlace directo o se selecciona de SO<sub>2</sub>, CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>), y C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada R<sup>7</sup> es, independientemente, hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q<sup>4</sup> es arilo o heteroarilo, y cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo - $X^2$ -Q<sup>3</sup> y - $X^3$ -Q<sup>4</sup> lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^4$  es un enlace directo o se selecciona de O y N(R<sup>9</sup>), en donde R<sup>9</sup> es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R<sup>8</sup> es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, carboxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonil-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula



en donde  $Q^5$  se selecciona de arilo, heteroarilo o heterociclilo, el cual se sustituye opcionalmente por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, amino, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

y en donde cualquier grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  en un sustituyente en cualquier grupo, arilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo  $-X^2-Q^3$  y  $-X^3-Q^4$  lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo,

y cualquier grupo heterociclilo representado por  $Q^3$  ó  $Q^4$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde  $R^1$  y Z tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto y

$Q^1$  es (3-7C)cicloalquilo o heterociclilo,

y en donde cualquier heterociclilo o grupo (3-7C)cicloalquilo en el grupo  $Q^1-Z$  lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, formilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, amino(2-6C)alcanoilo, N-(1-6C)alquilamino(2-6C)alcanoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]amino(2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^1$  es un enlace directo o se selecciona de O y N( $R^5$ ), en donde  $R^5$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $R^4$  es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, carboxi-(1-

6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, carbamoil-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonil-(1-6C)alquilo, y de un grupo de la fórmula:

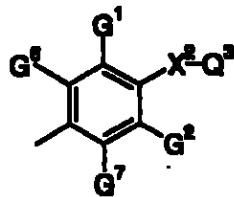


en donde  $X^5$  es un enlace directo o se selecciona de O, CO y  $N(R^{10})$ , en donde  $R^{10}$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $Q^6$  es heterociclilo, heterociclíl-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo o (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo, (3-7C)cicloalquilo o (3-7C)cicloalquenilo en  $Q^6$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí, ciano, formilo, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, amino, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilo, (1-6C)alcoxycarbonilo, (1-6C)alquilsulfonilo, carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, carboxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, carbamoil-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo y N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil-(1-6C)alquilo,

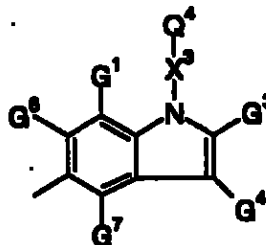
y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo  $Q^1-Z$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo; y

$Q^2$  se selecciona de un grupo de fórmula Ia, Ib y Id

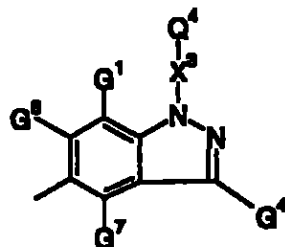
239



Ia



Ib



Id

en donde  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$ ,  $G^4$  y  $G^5$  se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

$G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$X^2$  es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>), CH(OR<sup>6</sup>), CON(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>, OC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O, SC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S, CO, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>) y N(R<sup>6</sup>)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> en donde cada R<sup>6</sup> es, independientemente, hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q<sup>3</sup> es arilo, o heteroarilo,

o  $X^2$  es CO y Q<sup>3</sup> es un grupo heterociclilo con contenido de nitrógeno enlazado a X por un átomo de nitrógeno,

$X^3$  es un enlace directo o se selecciona de SO<sub>2</sub>, CO y C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada R<sup>7</sup> es, independientemente, hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q<sup>4</sup> es arilo o heteroarilo, y cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo -X<sup>2</sup>-Q<sup>3</sup> y -X<sup>3</sup>-Q<sup>4</sup> lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-

240  
1/12

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



en donde  $X^4$  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, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, carboxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, carbamoil-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  en un sustituyente en cualquier grupo, arilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo  $-X^2-Q^3$  y  $-X^3-Q^4$  lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo,

y cualquier grupo heterociclilo representado por  $Q^3$  ó  $Q^4$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En esta especificación el término genérico "alquilo" incluye los dos grupos alquilo de cadena recta o ramificada tales como grupos propilo, isopropilo y tert-butilo, y (3-7C)cicloalquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. No obstante, las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas de la versión de cadena recta únicamente, las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tales como "isopropilo" son específicos de la versión de cadena ramificada únicamente y las

241  
222

referencias a grupo cicloalquilo individuales tales como "ciclopentilo" son específicos de ese anillo de 5 miembros únicamente. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos, por ejemplo (1-6C)alcoxi incluye metoxi, etoxi, ciclopropiloxi y ciclopentiloxi, (1-6C)alquilamino incluye metilamino, etilamino, ciclobutilamino y ciclohexilamino, y di-[(1-6C)alquil]amino incluye dimetilamino, dietilamino, N-ciclobutil-N-metilamino y N-ciclohexil-N-etilamino.

Hay que entender que, por cuanto algunos de los compuestos de fórmula I definidos arriba pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquier forma semejante ópticamente activa o racémica, que posee la actividad arriba mencionada. La síntesis de formas ópticamente activas puede llevarse a cabo por técnicas estándar de química orgánica por técnicas estándar de química orgánica bien conocidas en el arte, por ejemplo mediante síntesis de materiales iniciales ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica. Análogamente, la actividad arriba mencionada puede evaluarse usando las técnicas de laboratorio referidas más adelante.

Hay que entender que la presente invención incluye en su definición cualquiera y todas las formas tautoméricas de los compuestos de la Fórmula I que poseen la actividad arriba mencionada.

Hay que entender también que en la medida en que ciertos compuestos de la Fórmula I pueden existir en formas solvatadas así como formas no solvatadas, por ejemplo, formas hidratadas, la presente invención incluye cualquiera y todas las formas solvatadas semejantes, que poseen la actividad ya mencionada.

Valores apropiados para los radicales genéricos referidos más arriba incluyen los expuestos a continuación.

Un valor apropiado para cualquiera de los grupos 'Q' (Q<sup>1</sup>, Q<sup>3</sup> a Q<sup>5</sup>) 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 cualquiera de los grupos 'Q' (Q<sup>1</sup> ó Q<sup>6</sup>)

242  
23  
2

cuando éste es (3-7C)cicloalquilo o para el grupo (3-7C)cicloalquilo en un grupo 'Q' es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o biciclo[2.2.1]heptilo y un valor apropiado para cualquiera de los grupos 'Q' ( $Q^1$  ó  $Q^6$ ) 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 cualquiera de los grupos 'Q' ( $Q^3$  a  $Q^5$ ) cuando éste es heteroarilo o para el grupo heteroarilo en un grupo 'Q' es, por ejemplo, un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros, aromático o un anillo bicíclico de 9 ó 10 miembros con hasta cinco heteroátomos de anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, los cuales, a menos que se especifique lo contrario, pueden enlazarse a carbono o nitrógeno. Ejemplos de valores apropiados de "heteroarilo" incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, indolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, indazolilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo o naftiridinilo. Tal como furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, indolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo o naftiridinilo.

Un valor apropiado para cualquiera de los grupos 'Q' ( $Q^1$ ,  $Q^3$ ,  $Q^5$  ó  $Q^6$ ) cuando éste es heterociclilo o para el grupo heterociclilo en un grupo 'Q' es, por ejemplo, un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, saturado o parcialmente saturado, no aromático con hasta cinco heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, los cuales, a menos que se especifique lo contrario, pueden enlazarse a carbono o nitrógeno. Ejemplos de valores apropiados de "heterociclilo" incluyen

243  
244  
245

oxiranilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, oxepanilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahydro-1,4-tiazinilo, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahydropiridinilo, dihidropirimidinilo, tetrahydropirimidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, decahydroisoquinolinilo o decahydroquinolinilo, preferiblemente tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,4-oxazepanilo, 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazinilo, piperidinilo o piperazinilo, más preferiblemente tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydropiran-4-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolino, 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-ilo, piperidino, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo o piperazin-1-ilo. Un átomo de nitrógeno o azufre en un grupo heterociclilo puede oxidarse para proporcionar el óxido N o S correspondiente, por ejemplo 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 1-oxotetrahidrotienilo, 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo o 1-oxotetrahidrotiopiranilo. Un valor apropiado para un grupo similar 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 ó 2,6-dioxopiperidinilo.

Un valor apropiado para cualquiera de los grupos 'Q' (tales como Q<sup>3</sup>) cuando éste es un grupo heterociclilo con contenido de nitrógeno es, por ejemplo, un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, saturado o parcialmente saturado, no aromático con hasta cinco heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, con la salvedad de que por lo menos un heteroátomo es nitrógeno. Valores apropiados incluyen, por ejemplo, aquellos grupos heterocíclicos mencionados más arriba que contienen por lo menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo azetidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo (incluido morfolino), tetrahydro-1,4-tiazinilo, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-tiazinilo, piperidinilo (incluido piperidino), homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahydropiridinilo, dihidropirimidinilo,



1344  
~~2~~

tetrahidropirimidinilo, decahidroisoquinolinilo o decahidroquinolinilo.

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

Valores apropiados para cualquiera de los grupos 'R' ( $R^1$  a  $R^9$ ), o para cualquiera de los grupos 'G' ( $G^1$  a  $G^7$ ) en  $Q^2$ , o para diferentes grupos en  $Q^2$ , o para  $Q^1$  o para diferentes grupos en  $Q^1$ , o para varios grupos en el grupo  $Q^1$ -Z- incluyen:-

|                             |                                                                  |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------|
| para halógeno:              | fluoro, cloro, bromo y yodo;                                     |
| para (1-6C)alquilo:         | metilo, etilo, propilo, isopropilo y <u>tert</u> -butilo;        |
| para (2-8C)alquenilo:       | vinilo, isopropenilo, alilo y but-2-enilo;                       |
| para (2-8C)alquinilo:       | etinilo, 2-propinil 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:     | etniloxi y 2-propiniloxi;                                        |
| para (1-6C)alquiltio:       | metiltio, etiltio y propiltio;                                   |
| para (1-6C)alquilsulfinilo: | metilsulfinilo y etilsulfinilo;                                  |
| para (1-6C)alquilsulfonilo: | metilsulfonilo y etilsulfonilo;                                  |
| para (1-6C)alquilamino:     | metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino y butilamino; |

|                                                         |                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| para di-[(1-6C)alquil]amino:                            | dimetilamino, dietilamino, <u>N</u> -etil- <u>N</u> -metilamino y diisopropilamino;                      |
| para (1-6C)alcoxicarbonilo:                             | metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y tert-butoxicarbonilo;                                |
| para <u>N</u> -(1-6C)alquilcarbamoilo:                  | <u>N</u> -metilcarbamoilo, <u>N</u> -etilcarbamoilo y <u>N</u> -propilcarbamoilo;                        |
| para <u>N,N</u> -di-[(1-6C)alquil]carbamoilo:           | <u>N,N</u> -dimetilcarbamoilo, <u>N</u> -etil- <u>N</u> -metilcarbamoilo y <u>N,N</u> -dietilcarbamoilo; |
| para (2-6C)alcanoilo:                                   | acetilo y propionilo;                                                                                    |
| para (2-6C)alcanoiloxi:                                 | acetoxi y propioniloxi;                                                                                  |
| para (2-6C)alcanoilamino:                               | acetamido y propionamido;                                                                                |
| para amino(2-6C)alcanoilo:                              | aminoacetilo y 2-aminopropionilo;                                                                        |
| para <u>N</u> -(1-6C)alquilamino(2-6C)alcanoilo:        | <u>N</u> -metilaminoacetilo y 2-( <u>N</u> -metilaminopropionilo);                                       |
| para <u>N,N</u> -di-[(1-6C)alquil]amino(2-6C)alcanoilo: | <u>N,N</u> -di-metilaminoacetilo;                                                                        |
| para <u>N</u> -(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino:        | <u>N</u> -metilacetamido y <u>N</u> -metilpropionamido;                                                  |
| para <u>N</u> -(1-6C)alquilsulfamoilo:                  | <u>N</u> -metilsulfamoilo y <u>N</u> -etilsulfamoilo;                                                    |
| para <u>N,N</u> -di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo:           | <u>N,N</u> -dimetilsulfamoilo;                                                                           |
| para (1-6C)alcanosulfonilamino:                         | metanosulfonilamino y etanosulfonilamino;                                                                |
| para <u>N</u> -(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino:  | <u>N</u> -metilmetanosulfonilamino y <u>N</u> -metiletanosulfonilamino;                                  |
| para (3-6C)alquenoilamino:                              | acrilamido, metacrilamido y crotonamido;                                                                 |

245  
22/1/06

para N-(1-6C)alquil-(3-6C)  
alquenoilamino:

N-metilacrilamido y N-  
metilcrotonamido;

para (3-6C)alquinoilamino:

propiolamido;

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 hidroxí- (1 -6C)alquilo:

hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1 -  
hidroxietilo y 3-hidroxipropilo;

para (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo:

metoximetilo, etoximetilo, 1-  
metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-  
etoxietilo y 3-metoxipropilo;

para ciano-(1-6C)alquilo:

cianometilo, 2-cianoetilo, 1-  
cianoetilo y 3-cianopropilo;

para carboxi-(1-6C)alquilo:

carboximetilo, 2-carboxietilo, 1-  
carboxietilo y 3-carboxipropilo;

para (1-6C)alquiltio-(1-6C)alquilo:

metiltiometilo, etiltiometilo, 2-  
metiltioetilo, 1-metiltioetilo y 3-  
metiltiopropilo;

247  
2

- para (1-6C)alquilsulfinil-(1-6C)alquilo: metilsulfinilmetilo, etilsulfinilmetilo, 2-metilsulfiniletilo, 1-metilsulfiniletilo y 3-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;
- para (1-6C)alcoxycarbonil-(1-6C)alquilo: metoxycarbonilmetilo, 2-metoxycarboniletilo y 2-etoxycarboniletilo;
- para (1-6C)alcoxycarbonilamino-(1-6C)alquilo: metoxycarbonilaminometilo, etoxycarbonilaminometilo, tert-butoxycarbonilaminometilo y 2-metoxycarbonilaminoetilo;
- para (1-6C)alcoxycarbonilamino-(1-6C)alquilo: metoxycarbonilaminometilo, etoxycarbonilaminometilo, tert-butoxycarbonilaminometilo y 2-metoxycarbonilaminoetilo;
- para carbamoil-(1-6C)alquilo: carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo y 3-carbamoilpropilo;
- para (2-6C)alcanoil-(1-6C)alquilo: acetilmetilo y 2-acetiletilo;
- para N-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo: N-metilcarbamoilmetilo, N-etilcarbamoilmetilo, N-propilcarbamoilmetilo, 1-(N-metilcarbamoil)etilo, 1-(N-etilcarbamoil)etilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, 2-(N-etilcarbamoil)etilo y 3-(N-metilcarbamoil)propilo; y
- para N,N-di[(1-6C)alquil]carbamoil-(1-6C)alquilo: N,N-dimetilcarbamoilmetilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, y 3-(N,N-dimetilcarbamoil)propilo.

249/248

Cuando en esta especificación se hace referencia a un grupo (1-4C)alquilo hay que entender que tales grupos se refieren a grupos alquilo que contienen hasta 4 átomos de carbono. Un experto entenderá que ejemplos representativos de tales grupos son los listados arriba bajo (1-6C)alquilo que contienen hasta 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo y butilo. Una convención similar se adopta para los otros grupos enumerados arriba tales como (1-4C)alcoxi, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo y (2-4C)alcanoilo.

Cuando, como se define arriba en el texto, en el grupo de la fórmula  $-X^2-Q^3-X^2$  es, por ejemplo, un grupo enlazante  $OC(R^6)_2$ , es el átomo de oxígeno, no el átomo de carbono, del grupo enlazante  $OC(R^6)_2$  el cual se une al anillo fenilo en la fórmula 1a y el átomo de carbono se une al grupo  $Q^3$ . Hay que entender que cuando  $X^3$  es  $SO_2N(R^7)$ , como se define más arriba en el texto, el átomo de azufre del grupo enlazante  $SO_2N(R^7)$  se une al átomo de nitrógeno en las fórmulas 1b, 1c, 1d, ó 1e y el átomo de nitrógeno del grupo enlazante  $SO_2N(R^7)$  se une a  $Q^4$ .

Como se define arriba en el texto, átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileo en un grupo  $Q^1-Z$  puede separarse opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo tal como O,  $CON(R^3)$ , ó  $C\equiv C$ . Por ejemplo, la inserción de un grupo  $C\equiv C$  en la cadena etileno en un grupo 2-morfolinoetoxi da lugar a un grupo 4-morfolinobut-2-iniloxi.

Cuando, como se define arriba en el texto, cualquier grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  en un grupo  $Q^1-Z$  lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  uno o más sustituyentes halógeno o sustituyentes (1-6C)alquilo, hay apropiadamente 1 ó 2 sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo presentes en cada dicho grupo  $CH_2$  y hay apropiadamente 1, 2 ó 3 sustituyentes semejantes presentes en cada uno de dichos grupos  $CH_3$ .

Cuando, como se define arriba en el texto, cualquier grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  en un grupo  $Q^1-Z$  lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  un sustituyente como se define arriba en el texto, sustituyentes

apropiados así formados incluyen, por ejemplo, grupos heterociclil-(1-6C)alcoxi hidroxi-sustituídos tales como grupos 2-hidroxi-3-piperidinopropoxi y 2-hidroxi-3-morfolinopropoxi, heterociclil-(1-6C)alquilamino hidroxi-sustituídos tales como grupos 2-hidroxi-3-piperidinopropilamino y 2-hidroxi-3-morfolinopropilamino, grupos (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo heterociclilo sustituidos tales como 2-morfolinoetilaminometilo, 2-piperazin-1-iletilaminometilo y 3-morfolinopropilaminometilo y grupos alquilo halógeno sustituidos, por ejemplo di-fluorometilo y 2,2-difluoroetilo.

Consideraciones similares se aplican a las uniones y sustituciones en grupo  $-X^2-Q^3$  y  $-X^3-Q^4$  presentes en  $Q^2$ .

Hay que entender que cuando, como se define arriba en el texto, cualquier grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  en un grupo  $Q^1-Z$  lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  un sustituyente como se define arriba en el texto, el sustituyente opcional puede estar presente en cualquier grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  en un grupo  $Q^1-Z$ , incluidos aquellos en los sustituyentes definidos más arriba en el texto que pueden estar presentes en un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en  $Q^1-Z$ . Por ejemplo, si  $Q^1$  es un grupo 1-(1-6C)alquilpiperidin-4-ilo, el grupo (1-6C)alquilo puede sustituirse opcionalmente por, por ejemplo un grupo (2-6C)alcanoilo para producir un grupo 1-((2-6C)alcanoil-(1-6C)alquil)-piperidin-4-ilo tal como 1-(acetilmetil)piperidin-4-ilo o 1-(2-acetiletil)piperidin-4-ilo. Otros grupos apropiados que pueden formarse de esta manera por  $Q^1$  incluyen grupos heterociclilo (1-6C)alcoxicarbonil-(1-6C)alquilo sustituidos, tales como 1-(metoxycarbonilmetil)piperidin-4-ilo o 1-(2-metoxycarboniletil)piperidin-4-ilo, grupo heterociclilo carbamoil-(1-6C)alquilo sustituidos tales como grupos heterociclilo 1-(carbamoilmetil)piperidin-4-ilo, o (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo sustituidos, tales como 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo.

Una sal apropiada farmacéuticamente aceptable 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,

25/1/2003

trifluoroacético, cítrico o maleico; o, por ejemplo, una sal de un compuesto de la Fórmula I que es suficientemente ácido, por ejemplo una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo tal como una sal de calcio o magnesio, o una sal de amonio, o una sal con una 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 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde, a menos que se indique lo contrario, cada uno de m, R<sup>1</sup>, Z, Q<sup>1</sup> tiene cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto o en los párrafos (a) a (zzz) que siguen:

- (a) R<sup>1</sup> es hidrógeno;
- (b) Z es un enlace directo o se selecciona de O, y N(R<sup>2</sup>) en donde R<sup>2</sup> es hidrógeno o (1-6C)alquilo;
- (c) Z es O;
- (d) Z es un enlace directo o es O, Q<sup>1</sup> es (3-7C)cicloalquilo o heterociclilo,

y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (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 y (2-6C)alcanoilo, o lleva opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:



en donde X<sup>1</sup> es un enlace directo o se selecciona de O y N(R<sup>5</sup>), en donde

25  
12  
12

$R^5$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $R^4$  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, carbamoil-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonil-(1-6C)alquilo,

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

€ el grupo  $Q^1-Z$  se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi y cicloheptilmetoxi,

o Z es un enlace directo o se selecciona de O y NH y  $Q^1$  es oxetan-3-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, 3- ó 4-tetrahidropirano, 3- ó 4-oxepano, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, morfolino, 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-ilo, piperidino, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-, 3- ó 4-homopiperidinilo, piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, azetidin-3-ilo, tetrahydrotien-3-ilo, 1,1-dioxotetrahydrotien-3-ilo, 1-oxotetrahydrotien-3-ilo, tetrahydrotiopiran-3-ilo, tetrahydrotiopiran-4-ilo, 1-oxotetrahydrotiopiran-3-ilo, 1,1-dioxotetrahydrotiopiran-3-ilo, 1-oxotetrahydrotiopiran-4-ilo, 1,1-dioxotetrahydrotiopiran-4-ilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilmetilo, morfolinometilo, piperidinometilo, 3- ó 4-piperidinilmetilo, 1-, 3- ó 4-homopiperidinilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etilo, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propilo, 2-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)alquilenos 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<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> en el grupo  $Q^1-Z$  lleva



opcionalmente en cada dicho grupo  $\text{CH}_2$  ó  $\text{CH}_3$  un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

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



en donde  $\text{X}^1$  es un enlace directo o se selecciona de O y NH y  $\text{R}^4$  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 y tert-butoxicarbonilaminometilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo  $\text{Q}^1\text{-Z-}$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(f) el grupo  $\text{Q}^1\text{-Z-}$  se selecciona de ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclopropilmetoxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidrofurfuriloxi, 3- ó 4-tetrahidropiranioloxi, 2-tetrahidropiran-4-iletoxi, 2-tetrahidropiran-3-iletoxi, 3-tetrahidropiran-4-ilpropoxi, 3-tetrahidropiran-3-ilpropoxi, tetrahidrotiopiran-3-iloxi, 2-tetrahidrotiopiran-3-iletoxi, tetrahidrotiopiran-4-iloxi, 2-tetrahidrotiopiran-4-iletoxi, 1-oxotetrahidrotiopiran-3-iloxi, 2-(1-oxotetrahidrotiopiran-3-il)etoxi, 1,1-dioxotetrahidrotiopiran-3-iloxi, 2-(1,1-dioxotetrahidrotiopiran-3-il)etoxi, 1-oxotetrahidrotiopiran-4-iloxi, 2-(1-oxotetrahidrotiopiran-4-il)etoxi, 1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-iloxi, 2-(1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)etoxi, 3-tetrahidrotiopiran-3-ilpropoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidrotiopiran-3-il)propoxi, 3-(1-oxotetrahidrotiopiran-3-il)propoxi, 3-tetrahidrotiopiran-4-ilpropoxi, 3-(1-oxotetrahidrotiopiran-4-il)propoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)propoxi, tetrahidrotien-3-iloxi, 1,1-dioxotetrahidrotien-3-iloxi, 1-oxotetrahidrotien-3-il xi, 2-tetrahidrotien-3-iletoxi, 2-(1,1-

dioxotetrahidrotien-3-il)etoxi, 2-(1-oxotetrahidrotien-3-il)etoxi, 3-tetrahidrotien-3-ilpropoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)propoxi, 3-(1-oxotetrahidrotien-3-il)propoxi, azetidin-3-iloxi, 2-azetidin-3-iletoxi, 3-azetidin-3-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, 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)alquileo en el grupo Q<sup>1</sup>-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<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo, metoxi, alilo, 2-propinilo, acetilo, acetilmetilo, metoxycarbonilo, metoxycarbonilmetilo, metilsulfonilo, 2-metoxietilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-di-metilcarbamoilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo y N,N-di-metilcarbamoilmetilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(g) el grupo Q<sup>1</sup>-Z- se selecciona de ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, tetrahydrofuran-3-iloxi, tetrahydropiran-3-iloxi, tetrahydropiran-4-iloxi, tetrahydrotiopiran-3-iloxi, tetrahydrotiopiran-4-iloxi, 1,1-dioxotetrahydrotiopiran-3-iloxi, 1,1-dioxotetrahydrotiopiran-4-iloxi, 1-oxotetrahydrotiopiran-3-iloxi, 1-oxotetrahydrotiopiran-4-iloxi, tetrahydrotien-3-iloxi, 1,1-dioxodotetrahydrotien-3-iloxi, 1-oxotetrahydrotien-3-iloxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-iloxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, homopiperidin-3-iloxi, homopiperidin-4-iloxi y azetidín-3-iloxi,

y en donde cualquier grupo azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo o homopiperidinilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- es opcionalmente N-sustituido por un sustituyente, T<sup>1</sup>, seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (2-4C)alcanoilo, (1-4C)alcoxycarbonilo, carbamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-(1-4C)alquilcarbamoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-4C)alquilenos en un N-sustituyente, T<sup>1</sup>, se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH y CO,

y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> en el N-sustituyente, T<sup>1</sup>, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metilamino, di-metilamino, etilamino, dietilamino, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, acetil, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(h) el grupo Q<sup>1</sup>-Z- se selecciona de ciclopentiloxi, tetrahydrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, tetrahidrotiopiran-4-iloxi, 1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-iloxi, 1-oxotetrahidrotiopiran-4-iloxi, tetrahidrotien-3-iloxi, 1,1-dioxodotetrahidrotien-3-iloxi, 1-oxotetrahidrotien-3-iloxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-iloxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, homopiperidin-3-iloxi, homopiperidin-4-iloxi y azetidin-3-iloxi,

y en donde el grupo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o homopiperidinilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- es opcionalmente N-sustituido por un sustituyente seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, alilo, 2-propinilo, acetilo, propionilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, 2-metoxietilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo, N,N-di-metilcarbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, 2-(N,N-di-metilcarbamoil)etilo, acetilmetilo, 2-acetiletilo, metoxicarbonilmetilo y 2-metoxicarboniletilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(i) el grupo Q<sup>1</sup>-Z- es piperidin-4-iloxi grupo que es opcionalmente N-sustituido por un sustituyente seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, alilo, 2-propinilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, metilsulfonilo, 2-metoxietilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo, N,N-di-metilcarbamoilmetilo, acetilmetilo, 2-acetiletilo, metoxicarbonilmetilo y 2-metoxicarboniletilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(j) Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son ambos hidrógeno,

G<sup>1</sup> y G<sub>2</sub> se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo,

(1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

$X^2$  es un enlace directo o se selecciona de O, S,  $N(R^6)$ ,  $CH(OR^6)$ ,  $CON(R^6)$ ,  $OC(R^6)_2$ ,  $SC(R^6)_2$ , CO y  $N(R^6)C(R^6)_2$  en donde cada  $R^6$  es, independientemente, hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $Q^3$  es arilo, o heteroarilo,

y cualquier arilo o heteroarilo en el grupo  $X^2-Q^3$  lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

(k)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^6$  y  $G^7$  son ambos hidrógeno,

$G^1$  y  $G_2$  se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo,

$X^2$  es un enlace directo o se selecciona de O, S,  $N(R^6)$ ,  $OC(R^6)_2$ ,  $SC(R^6)_2$ , CO y  $N(R^6)C(R^6)_2$  en donde cada  $R^6$  es, independientemente, hidrógeno o metilo, y  $Q^3$  es arilo, o heteroarilo,

y cualquier arilo o heteroarilo en el grupo  $X^2-Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

(l)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^6$  y  $G^7$  son ambos hidrógeno,

$G^1$  y  $G_2$  se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo y (2-8C)alquinilo,

**X<sup>2</sup>** es un enlace directo o se selecciona de O, S, N(R<sup>6</sup>), OC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, SC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, CO y N(R<sup>6</sup>)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> en donde cada R<sup>6</sup> es, independientemente, hidrógeno o metilo, y Q<sup>3</sup> es arilo, el cual lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

(m) Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son ambos hidrógeno,

G<sup>1</sup> y G<sub>2</sub> se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo y (2-8C)alquinilo,

**X<sup>2</sup>** es un enlace directo o se selecciona de O, S, N(R<sup>6</sup>), OC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, SC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, CO y N(R<sup>6</sup>)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> en donde cada R<sup>6</sup> es, independientemente, hidrógeno o metilo, y Q<sup>3</sup> es heteroarilo, el cual lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

(n) Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son ambos hidrógeno,

G<sup>1</sup> y G<sub>2</sub> se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, metilo, etilo, vinilo, alilo y etinilo,

**X<sup>2</sup>** es un enlace directo o se selecciona de O, S, N(R<sup>6</sup>), OC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, SC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, CO y N(R<sup>6</sup>)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> en donde cada R<sup>6</sup> es, independientemente, hidrógeno o metilo, y Q<sup>3</sup> es un fenilo o naftilo, grupo que se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, nitro, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, vinilo, etinilo y ciano;

(o) Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto

258  
152

en donde  $G^6$  y  $G^7$  son ambos hidrógeno,

$G^1$  es hidrógeno,  $G_2$  se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, metilo, etilo, vinilo, alilo y etinilo,

$X^2$  es un enlace directo o se selecciona de O, S,  $N(R^6)$ ,  $OC(R^6)_2$ ,  $SC(R^6)_2$  y  $N(R^6)C(R^6)_2$  en donde cada  $R^6$  es, independientemente, hidrógeno o metilo, y  $Q^3$  es un grupo fenilo que se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, nitro, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, vinilo, etinilo y ciano;

(p)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^6$  y  $G^7$  son ambos hidrógeno,

$G^1$  y  $G_2$  se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo y (2-8C)alquinilo,

$X^2$  es un enlace directo o se selecciona de O, S,  $N(R^6)$ ,  $OC(R^6)_2$ ,  $SC(R^6)_2$  y  $N(R^6)C(R^6)_2$  en donde cada  $R^6$  es, independientemente, hidrógeno o metilo, y  $Q^3$  se selecciona de un grupo furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, 1,3-benzodioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo que se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, nitro, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, etinilo, metoxi y ciano;

(q)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^6$  y  $G^7$  son ambos hidrógeno,

$G^1$  y  $G_2$  se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, metilo, etilo, vinilo, alilo, etinilo y ciano,

$X^2$  es un enlace directo o se selecciona de O, S,  $N(R^6)$ ,  $OC(R^6)_2$ ,  $SC(R^6)_2$ , CO y  $N(R^6)C(R^6)_2$  en donde cada  $R^6$  es, independientemente, hidrógeno o metilo, y  $Q^3$  se selecciona de un grupo 2-furilo, 2- ó 3-tienilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-, 4- ó 5-1H-imidazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3- (1H-1,2,4-triazolil), 3-(1,2,5-tiadiazolil), 2- 3- ó 4-piridilo,

259  
262

2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 1,3-benzodioxo 1-4-ilo, 1,3-benzodioxo 1-5-ilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo y 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, el cual se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de nitro, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, trifluorometilo, etinilo, y ciano;

(r)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^6$  y  $G^7$  son ambos hidrógeno,

$G^1$  es hidrógeno y  $G_2$  se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, y etinilo,

$X^2$  es un enlace directo o se selecciona de O, S, NH,  $N(CH_3)$ ,  $OCH_2$ , CO y  $NHCH_2$ , y  $Q^3$  es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, nitro, metilo, metoxi, etilo, etinilo, ciano y nitro, ó  $Q^3$  es una fracción heteroarilo seleccionada de 2-1H-imidazolilo, 4-(1,3-tiazolil), 2-tienilo, 3-(1,2,5-tiadiazolil), 3-isoxazolil 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 1,3-benzodioxo 1-5-il y 8-quinolinilo, fracción que se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, metilo, metoxi, etinilo y ciano;

(s)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^6$  y  $G^7$  son ambos hidrógeno,

$G^1$  y  $G_2$  se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquinoxiloxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

$X^2$  es CO y  $Q^3$  es un grupo heterociclilo con contenido de nitrógeno enlazado a  $X^2$  por un átomo de nitrógeno,

y el grupo heterociclilo con contenido de nitrógeno en el grupo  $X^2$ - $Q^3$  lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquinoxiloxi, (1-



26/200

6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinil, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

(t)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^6$  y  $G^7$  son ambos hidrógeno,

$G^1$  y  $G_2$  cada uno, independientemente, se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

$X^2$  es CO y  $Q^3$  es un grupo heterociclilo con contenido de nitrógeno enlazado a  $X^2$  por un átomo de nitrógeno,

y el grupo heterociclilo con contenido de nitrógeno en el grupo  $X^2$ - $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, amino, (1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

y  $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(u)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^6$  y  $G^7$  son ambos hidrógeno,

$G^1$  y  $G_2$  cada uno, independientemente, se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo y etinilo,

$X^2$  es CO y  $Q^3$  se selecciona de pirrolidin-1-ilo, piperidino, homopiperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, decahidroquinolin-1-ilo, y decahidroisoquinolin-2-ilo,

y en donde  $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, metilo y etilo,

y en donde  $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(v)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^6$  y  $G^7$  son ambos hidrógeno,

$G^1$  se selecciona de fluoro, cloro, bromo y etinilo y  $G^2$  es hidrógeno,

$X^2$  es CO y  $Q^3$  se selecciona de piperidino, homopiperidino, decahidroquinolin-1-ilo, y decahidroisoquinolin-2-ilo,

y en donde  $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, metilo y etilo, y en donde  $Q^3$  lleva

261  
267

opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(w)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ib ó Ic como se define más arriba en el texto en donde  $G^6$  y  $G^7$  son ambos hidrógeno,

$G^1$ ,  $G^3$ ,  $G^4$  y  $G^5$  cada uno, independientemente, se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

$X^3$  es un enlace directo o se selecciona de  $SO_2$ , CO y  $C(R^7)_2$ , en donde cada  $R^7$  es, independientemente, hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $Q^4$  es arilo o heteroarilo,

y  $Q^4$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino

(x)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ib ó Ic como se define más arriba en el texto en donde  $G^6$  y  $G^7$  son ambos hidrógeno,

$G^3$  es hidrógeno,

$G^1$  se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, etilo, vinilo, etinilo, metilamino y dimetilamino,

$G^4$  y  $G^5$  cada uno, independientemente, se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, etilo, vinilo, etinilo, metilamino y di-metilamino,

$X^3$  es un enlace directo o se selecciona de  $SO_2$ , CO y  $C(R^7)_2$ , en donde cada  $R^7$  es, independientemente, hidrógeno o metilo, y  $Q^4$  se selecciona de un grupo fenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-(1,3-oxazolil), 4-(1,3-oxazolil), 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-(1,3-tiazolil), 4-(1,3-tiazolil), 3-, 4- ó 5-isotiazolilo y 1,2,5-tiadiazol-3-ilo,

263 263

grupo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, metilo, etilo, metoxi, vinilo, etinilo y trifluorometilo;

(y)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ib como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^3$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$G^4$  se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo y etinilo,

$X^3$  se selecciona de  $SO_2$  y  $CH_2$ , y  $Q^4$  se selecciona de fenilo y 2-, 3- ó 4-piridilo el cual lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano y metilo;

(z)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Id ó Ie como se define más arriba en el texto en donde  $G^6$  y  $G^7$  son ambos hidrógeno,

$G^1$ ,  $G^4$  y  $G^5$  cada uno, independientemente, se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

$X^3$  es un enlace directo o se selecciona de  $SO_2$ , CO y  $C(R^7)_2$ , en donde cada  $R^7$  es, independientemente, hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $Q^4$  es arilo o heteroarilo,

y  $Q^4$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

(aa)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Id ó Ie como se define más arriba en el texto en donde  $G^6$  y  $G^7$  son ambos hidrógeno,

$G^1$  se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, etilo, vinilo, etinilo, metilamino y dimetilamino,

$G^4$  y  $G^5$  cada uno, independientemente, se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, etilo, vinilo, etinilo, metilamino y di-metilamino,

$X^3$  es un enlace directo o se selecciona de  $SO_2$ ,  $CO$  y  $C(R^7)_2$ , en donde cada  $R^7$  es, independientemente hidrógeno o metilo, y  $Q^4$  se selecciona de un grupo fenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-(1,3-oxazolil), 4-(1,3-oxazolil), 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-(1,3-tiazolil), 4-(1,3-tiazolil), 3-, 4- ó 5-isotiazolilo y 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, grupo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, metilo, etilo, metoxi, vinilo, etinilo y trifluorometilo;

(bb)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Id como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$G^4$  se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo y etinilo,

$X^3$  se selecciona de  $SO_2$  y  $CH_2$ , y  $Q^4$  se selecciona de fenilo y 2-, 3- ó 4-piridilo el cual lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano y metilo;

(cc)  $Q^1$  se selecciona de (3-7C)cicloalquilo y un anillo heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros enlazado a Z por un átomo de carbono,

y en donde cualquier grupo NH en un grupo heterociclilo en  $Q^1$  lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de formilo, ciano, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (2-4C)alcanoilo, aminoalcanoilo, (1-4C)alcoxicarbonilo, carbamoilo, sulfamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-(1-4C)alquilcarbamoilo, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-(1-4C)alquilsulfamoilo y (1-4C)alquilsulfonilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^1$  es un enlace directo, y  $R^4$  es halógeno-(1-4C)alquilo, hidroxilo-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carboxi-(1-

264

6C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo, di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo, carbamoil-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil-(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil-(1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoil-(1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxycarbonil-(1-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH ó CH<sub>2</sub> en un grupo (3-7C)cicloalquilo o heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente 1 sustituyente en cada dicho grupo CH o 1 ó 2 sustituyentes en cada dicho grupo CH<sub>2</sub>, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno y (1-6C)alquilo, o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo,

(dd) Z es O y Q<sup>1</sup> se selecciona de un anillo heterociclilo de 4, 5 ó 6 miembros que contiene por lo menos 1 átomo de nitrógeno, enlazándose dicho anillo a Z por un átomo de carbono, y en donde cualquier grupo NH en un grupo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de formilo, ciano, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (2-4C)alcanoilo, carbamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo y N,N-di-(1-4C)alquilcarbamoilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X<sup>1</sup> es un enlace directo, y R<sup>4</sup> es halógeno-(1-4C)alquilo, hidroxilo-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carboxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo, di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo, carbamoil-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil-(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil-(1-

265  

4C)alquilo o (2-4C)alcanoil-(1-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(ee) Z es O y Q<sup>1</sup> se selecciona de azetidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo y tetrahidro-4H-1,4-tiazin-3-ilo (preferiblemente pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo o piperidin-4-ilo), y

en donde cualquier grupo NH en un grupo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de formilo, ciano, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (2-4C)alcanoilo, (1-4C)alcoxicarbonilo, carbamoilo, sulfamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-(1-4C)alquilcarbamoilo, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-(1-4C)alquilsulfamoilo, (1-4C)alquilsulfonilo y de un grupo de la fórmula:



en donde X<sup>1</sup> es un enlace directo, y R<sup>4</sup> es halógeno-(1-4C)alquilo, hidroxí-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carboxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo, di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo, carbamoil-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil-(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil-(1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoil-(1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxicarbonil-(1-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(ff) Z es O y Q<sup>1</sup> se selecciona de pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo, y en donde cualquier grupo NH en un grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de metilo, alilo, acetilo, carbamoilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo, N,N-di-metilcarbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, 2-(N,N-di-metilcarbamoil)etilo, acetilmetilo, 2-acetiletilo, cianometilo, 2-cianoetilo, fluorometilo, clorometilo, 2-fluoroetilo y 2-cloroetilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva

266  
267

opcionalmente 1 sustituyente oxo;

(gg) Z es O y Q<sup>1</sup> se selecciona de un anillo heterociclilo de 5 ó 6 miembros que contiene por lo menos 1 heteroátomo seleccionado de O y S y ningunos heteroátomos de nitrógeno, y en donde dicho anillo heterociclilo se enlaza a Z por un átomo de carbono,

y en donde dicho anillo heterociclilo de 5 ó 6 miembros lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo, hidroxí, amino, carboxi, (1-6C)alcoxi y (1-6C)alquiltio

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(hh) Z es O y Q<sup>1</sup> se selecciona de tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, 1,1-dioxotetrahidrotiopiran-3-ilo, 1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-ilo, 1-oxotetrahidrotiopiran-3-ilo, 1-oxotetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1,1-dioxodotetrahidrotien-3-ilo, 1-oxotetrahidrotien-3-ilo,

y en donde cualquier anillo heterociclilo de 5 ó 6 miembros en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, (1-4C)alquilo, hidroxí, amino, carboxi, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alquiltio, y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(ii) Z es O y Q<sup>1</sup> se selecciona de tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo y tetrahidropiran-4-ilo,

y en donde Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

(ij) Q<sup>1</sup> se selecciona de (3-7C)cicloalquilo y (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, el cual lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxí, amino, carboxi, carbamoilo, formilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-

267

267

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, de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^1$  es un enlace directo o se selecciona de O y N( $R^5$ ), en donde  $R^5$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $R^4$  es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, carboxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, carbamoil-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonil-(1-6C)alquilo, y de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^5$  es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N( $R^{10}$ ), en donde  $R^{10}$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $Q^6$  es un heterociclilo con contenido de nitrógeno o heterociclil-(1-6C)alquilo con contenido de nitrógeno, y en donde cualquier grupo heterociclilo en  $Q^6$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí, ciano, formilo, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, amino, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilo, (1-6C)alcoxycarbonilo, (1-6C)alquilsulfonil carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, carboxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, carbamoil-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo y N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil-(1-6C)alquilo,

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

(kk)  $Q^1$  se selecciona de (3-7C)cicloalquilo y (3-7C)cicloalquil-(1-



108

6C)alquilo, el cual se sustituye por 1 sustituyente seleccionado de, amino, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, y de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^5$  es un enlace directo o se selecciona de O, CO y  $N(R^{10})$ , en donde  $R^{10}$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $Q^6$  es un heterociclilo con contenido de nitrógeno o heterociclil-(1-6C)alquilo con contenido de nitrógeno, y en donde cualquier grupo heterociclilo en  $Q^6$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí, ciano, formilo, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, amino, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, (2-4C)alcanoilo, (1-4C)alcoxycarbonilo, (1-4C)alquilsulfonilcarbamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, halógeno-(1-4C)alquilo, hidroxí-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carboxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo, di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo, carbamoil-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil-(1-4C)alquilo y N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil-(1-4C)alquilo, y en donde el grupo (3-7C)cicloalquilo en  $Q^1$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes adicionales, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, ciano, hidroxí, carbamoilo, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo y (1-4C)alcoxi

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

(II) Z es O y  $Q^1$  es (3-7C)cicloalquilo sustituido por 1 sustituyente seleccionado de, amino, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo, di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo, y de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^5$  es un enlace directo, y  $Q^6$  es un heterociclilo con contenido de

278269

nitrógeno, de 5, 6 ó 7 miembros o un heterociclil-(1-6C)alquilo con contenido de nitrógeno de 5, 6, ó 7 miembros, y en donde Q<sup>6</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, amino, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, (2-4C)alcanoilo, (1-4C)alcoxycarbonilo, (1-4C)alquilsulfonilcarbamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo y N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, y en donde el grupo (3-7C)cicloalquilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes adicionales, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, ciano, hidroxí y (1-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(mm) Z es O y Q<sup>1</sup> se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, 2-cicloheptiletilo, 3-ciclopentilpropilo, 3-ciclohexilpropilo y 2-ciclohexilpropilo, el cual se sustituye por un sustituyente seleccionado de amino, metilamino, etilamino, propilamino, di-metilamino, di-etilamino, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-aminopropilo, metilaminometilo, etilaminometil 2-metilaminoetilo, 2-etilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-dimetilaminopropilo, dietilaminometilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dietilaminopropilo, etilmetilaminometilo, 2-etilmetilaminoetilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, 2-pirrolin-1-ilo, 2-pirrolin-2-ilo, 2-pirrolin-3-ilo, 2-pirrolin-4-ilo, 2-pirrolin-5-ilo, 3-pirrolin-1-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, 3-pirrolin-4-ilo, 3-pirrolin-5-ilo, morfolino, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, piperidino, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, tetrahidro-4H-1,4-tiazin-2-ilo, tetrahidro-4H-1,4-tiazin-3-ilo, tetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-ilo, homopiperidin-1-ilo y homopiperazin-1-ilo,

y donde cualquier anillo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2

sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, hidroxilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, amino, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, (2-4C)alcanoilo, (1-4C)alcoxycarbonilo, (1-4C)alquilsulfonilcarbamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo y N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, y en donde el grupo (3-7C)cicloalquilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes adicionales, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxilo, metilo y etilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(nn) Z es O y Q<sup>1</sup> se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo, el cual se sustituye por un sustituyente seleccionado de amino, metilamino, etilamino, propilamino, di-metilamino, di-etilamino, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-aminopropilo, metilaminometilo, etilaminometil 2-metilaminoetilo, 2-etilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-dimetilaminopropilo, dietilaminometilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dietilaminopropilo, etilmetilaminometilo y 2-etilmetilaminoetilo,

(oo) Z es O y Q<sup>1</sup> se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo, el cual se sustituye por un sustituyente seleccionado de pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolino, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, piperidino, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, tetrahidro-4H-1,4-tiazin-2-ilo, tetrahidro-4H-1,4-tiazin-3-ilo, tetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-ilo, homopiperidin-1-ilo y homopiperazin-1-ilo, y en donde cualquier anillo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, hidroxilo, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetilo, propionilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-di-(metil)carbamoilo y N,N-di-(etil)carbamoilo,

y en donde cualquier grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo en Q se sustituye además opcionalmente por 1 ó

2272

2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro y metilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

(pp) Z es O y Q<sup>1</sup> se selecciona de ciclopentilo y ciclohexilo, el cual se sustituye por un sustituyente seleccionado de pirrolidin-1-ilo, morfolino, piperidino y piperazin-1-ilo, y en donde cualquier grupo pirrolidinilo, morfolino, piperidino o piperazinilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, hidroxilo, metilo, metoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetilo, metoxycarbonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo y N,N-di-(metil)carbamoilo,

y en donde cualquier grupo ciclopentilo o ciclohexilo en Q<sup>1</sup> se sustituye además opcionalmente por 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro y metilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

(qq) Z es O y Q<sup>1</sup> es ciclohexilo, el cual se sustituye (convenientemente en la posición 4) por un sustituyente seleccionado de pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidino, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo y piperazin-3-ilo y en donde cualquier grupo pirrolidinilo, piperidino o piperazinilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, hidroxilo, metilo, metoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetilo, metoxycarbonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo y N,N-di-(metil)carbamoilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

(rr) Z es O y Q<sup>1</sup> es ciclohexilo, el cual se sustituye (convenientemente en la posición 4) por un sustituyente seleccionado de amino, metilamino, etilamino, di-metilamino di-etilamino, aminometilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, etilaminometil 2-metilaminoetilo, dimetilaminometilo y 2-dimetilaminoetilo;

(ss) Z es O y Q<sup>1</sup> es 4-(piperazin-1-il)ciclohexilo, en donde el grupo

piperazin-1-ilo se sustituye opcionalmente en la posición 4 por un sustituyente seleccionado de (1-3C)alquilo, (2-4C)alcanoilo, (1-3C)alcoxicarbonilo, (1-3C)alquilsulfonilo, carbamoilo, N-(1-3C)alquilcarbamoilo y N,N-di-[(1-3C)alquil]carbamoilo, y en donde el grupo piperazin-1-ilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

(tt) Z es O y Q<sup>1</sup> es 4-(piperazin-1-il)ciclohexilo, en donde el grupo piperazin-1-ilo se sustituye opcionalmente en la posición 4 por (1-3C)alquilo, por ejemplo metilo;

(uu) Z es O y Q<sup>1</sup> es piperidin-4-ilo opcionalmente sustituido en la posición 1 por un sustituyente seleccionado de metilo, alilo, 2-metoxietilo y carbamoilmetilo,

y en donde el grupo piperidin-4-ilo lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

(vv) Q<sup>1</sup>Z es 1-metilpiperidin-4-iloxi;

(ww) Q<sup>1</sup>Z se selecciona de pirrolidin-1-ilmetoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, piperidinometoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-2-ilmetoxi, 2-piperidin-2-iletoxi, 3-piperidin-2-ilpropoxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, 3-piperidin-3-ilpropoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 3-piperidin-4-ilpropoxi, homopiperidin-1-ilmetoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, homopiperidin-2-ilmetoxi, 2-homopiperidin-2-iletoxi, 3-homopiperidin-2-ilpropoxi, homopiperidin-3-ilmetoxi, 2-homopiperidin-3-iletoxi, 3-homopiperidin-3-ilpropoxi, piperazin-1-ilmetoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, piperazin-2-ilmetoxi, 2-piperazin-2-iletoxi, 3-piperazin-2-ilpropoxi, homopiperazin-1-ilmetoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi, 3-homopiperazin-1-ilpropoxi, homopiperazin-2-ilmetoxi, 2-homopiperazin-2-iletoxi, 3-homopiperazin-2-ilpropoxi, homopiperazin-3-ilmetoxi, 2-homopiperazin-3-iletoxi, 3-homopiperazin-3-ilpropoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o

273  
J

diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, ciano, formilo, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo, metoxi, alilo, etinilo, 2-propinilo, acetilo, acetilmetilo, fluorometilo, 2-fluoroetilo, clorometilo, 2-cloroetilo, metoxycarbonilo, metoxycarbonilmetilo, metilsulfonilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo y N,N-dimetilcarbamoilmetilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(xx) Q<sup>1</sup>Z se selecciona de pirrolidin-1-ilmetoxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, piperidinometoxi, piperidin-2-ilmetoxi, piperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi y piperazin-1-ilmetoxi, y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z lleva opcionalmente en un NH un sustituyente seleccionado de metilo, etilo, formilo, etinilo, 2-propinilo, acetilo, acetilmetilo, fluorometilo, 2-fluoroetilo, clorometilo, 2-cloroetilo, cianometilo, metoxycarbonilo, metoxycarbonilmetilo, metilsulfonilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo y N,N-dimetilcarbamoilmetilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

(yy) Q<sup>1</sup>Z se selecciona de pirrolidin-1-ilmetoxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, piperidinometoxi, piperidin-2-ilmetoxi, piperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi y piperazin-1-ilmetoxi, y en donde cualquier grupo NH en un grupo heterociclilo en Q<sup>1</sup>-Z se sustituye por un sustituyente seleccionado de metilo y etilo,

(zz) G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son hidrógeno;

(aaa) G<sup>6</sup> es hidrógeno y G<sup>7</sup> es flúor, o G<sup>7</sup> es hidrógeno y G<sup>6</sup> es flúor;

(bbb) X<sup>2</sup> se selecciona de S, N(R<sup>6</sup>)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> y OC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada R<sup>6</sup> es, independientemente, hidrógeno o (1-3C)alquilo;

(ccc) X<sup>2</sup> se selecciona de S y OC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada R<sup>6</sup> es, independientemente, hidrógeno o metilo;

(ddd) Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son hidrógeno,

$G^2$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, (2-8C)alquenilo y (2-8C)alquinilo,

$X^2$  se selecciona de S y  $OC(R^6)_2$ , en donde  $R^6$  es, independientemente, hidrógeno o metilo, y  $Q^3$  se selecciona de fenilo, 2- ó 3-furilo, 2- ó 3-tienilo, 2-,4- ó 5-(1,3-oxazolil), 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-, 4- ó 5-1H-imidazolilo, 2-,4- ó 5-tiazolilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 1H-1,3,4-triazol-2-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 3-, 4- ó 5-1H-pirazolilo, 2- 3- ó 4-piridilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,2-benzisoxazol-3-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 2-imidazo[1,2-a]piridilo, 3-benzo[d]isoxazolilo y 8-quinolinilo,

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



en donde  $X^4$  es un enlace directo o se selecciona de O y  $N(R^9)$ , en donde  $R^9$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $R^8$  es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, carboxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, carbamoilo-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo-(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilo-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonil-(1-

6C)alquilo;

(eee)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$G^2$  se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alquinilo,

$X^2$  es  $OC(R^6)_2$ ,  $R^6$  es, independientemente, hidrógeno o metilo, y  $Q^3$  es fenilo, y en donde  $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, mercapto, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, (2-4C)alqueniloxi, (2-4C)alquiniloxi, (1-4C)alquiltio, (1-4C)alquilsulfinilo, (1-4C)alquilsulfonilo, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, (1-4C)alcoxycarbonilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi, (2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquil-(2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, (1-4C)alcanosulfonilamino y N-(1-4C)alquil-(1-4C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^4$  es un enlace directo o se selecciona de O y N( $R^9$ ), en donde  $R^9$  es hidrógeno o metilo, y  $R^8$  es fluoro-(1-4C)alquilo, cloro-(1-4C)alquilo, hidroxilo-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carboxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo, di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo, carbamoilo-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo-(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo-(1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo-(1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxycarbonil-(1-4C)alquilo;

(fff)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$G^2$  se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alquinilo,

$X^2$  es S, y  $Q^3$  es fenilo, y



en donde  $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, mercapto, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, (2-4C)alqueniloxi, (2-4C)alquiniloxi, (1-4C)alquiltio, (1-4C)alquilsulfinilo, (1-4C)alquilsulfonilo, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, (1-4C)alcoxycarbonilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi, (2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquil-(2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, (1-4C)alcanosulfonilamino y N-(1-4C)alquil-(1-4C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^4$  es un enlace directo o se selecciona de O y N( $R^9$ ), en donde  $R^9$  es hidrógeno o metilo, y  $R^8$  es fluoro-(1-4C)alquilo, cloro-(1-4C)alquilhidroxilo-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carboxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo, di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo, carbamoilo-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo-(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo-(1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo-(1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxycarbonilo-(1-4C)alquilo;

(ggg)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$G^2$  se selecciona de fluoro, cloro, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alquinilo,  $X^2$  es  $OC(R^6)_2$ ,  $R^6$  es hidrógeno, y  $Q^3$  es fenilo, y en donde  $Q^3$  se sustituye opcionalmente por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro y ciano (por ejemplo  $Q^3$  se selecciona de 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 2,5-difluorofenilo y 2,6-difluorofenilo);

(hhh)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$G^2$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alquinilo,

$X^2$  es S, y

$Q^3$  se selecciona de 2-tienilo, 3-tienilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 2-1H-imidazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 1H-1,3,4-triazol-2-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 3-1H-pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 2-pirazina y 8-quinolinilo, en donde  $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, mercapto, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alquiltio, (1-4C)alquilsulfinilo, (1-4C)alquilsulfonilo, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, (1-4C)alcoxycarbonilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi, (2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquil-(2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, (1-4C)alcanosulfonilamino y N-(1-4C)alquil-(1-4C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^4$  es un enlace directo o se selecciona de O y N( $R^9$ ), en donde  $R^9$  es hidrógeno o metilo, y  $R^8$  es fluoro-(1-4C)alquilo, cloro-(1-4C)alquil, hidroxilo-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carboxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo, di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo, carbamoilo-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo-(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo-(1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo-(1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxycarbonil-(1-4C)alquilo;

(iii)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$G^2$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alquinilo,

$X^2$  es OC( $R^6$ )<sub>2</sub>,  $R^6$  es, independientemente, hidrógeno o metilo, y

Q<sup>3</sup> se selecciona de 2-tienilo, 3-tienilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 2-1H-imidazolilo, 5-1H-imidazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 3-1H-pirazolilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 2-pirazina y 1H-1,3,4-triazolil-2-ilo, y en donde Q<sup>3</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, mercapto, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, (2-4C)alqueniloxi, (2-4C)alquiniloxi, (1-4C)alquiltio, (1-4C)alquilsulfinilo, (1-4C)alquilsulfonilo, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, (1-4C)alcoxycarbonilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi, (2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquil-(2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, (1-4C)alcanosulfonilamino y N-(1-4C)alquil-(1-4C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X<sup>4</sup> es un enlace directo o se selecciona de O y N(R<sup>9</sup>), en donde R<sup>9</sup> es hidrógeno o metilo, y R<sup>8</sup> es fluoro-(1-4C)alquilo, cloro-(1-4C)alquilo, hidroxilo-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carboxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo, di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo, carbamoilo-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo-(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo-(1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo-(1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxycarbonil-(1-4C)alquilo;

(iii) Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son hidrógeno,

G<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alquinilo,

X<sup>2</sup> se selecciona de S y OC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>6</sup> es hidrógeno,

Q<sup>3</sup> se selecciona de 2-tienilo, 3-tienilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 3-

279

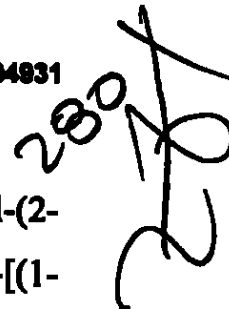
isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 2-1H-imidazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-1H-pirazolilo, 1H-1,3,4-triazol-2-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo y 2-pirazina, y en donde cualquier grupo NH en Q<sup>3</sup> se sustituye por un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (2-4C)alcanoilo, (1-4C)alcoxycarbonilo, formilo, carbamoilo, sulfamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-(1-4C)alquilcarbamoilo, (1-4C)alquilsulfonilo, hidrox-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carboxi-(1-4C)alquil amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo, di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo, carbamoil-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil-(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil-(1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoil-(1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxycarbonil-(1-4C)alquilo, y en donde Q<sup>3</sup> lleva opcionalmente 1 sustituyente en un átomo de carbono de anillo seleccionado de (1-4C)alquilo, amino, (1-4C)alquilamino y di-(1-4C)alquilamino;

(kkk) Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son hidrógeno,

G<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alquinilo,

X<sup>2</sup> se selecciona de S y OC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>6</sup> es, independientemente, hidrógeno o metilo, y

Q<sup>3</sup> se selecciona de 1,2-benzisoxazol-3-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 5-imidazo[1,2-a]piridilo, 3-benzo[d]isoxazolilo y 8-quinolinilo, y en donde Q<sup>3</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, nitro, hidrox, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo,



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



en donde  $X^4$  es un enlace directo o se selecciona de O y N( $R^8$ ), en donde  $R^8$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $R^8$  es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, carbamoil-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonil-(1-6C)alquilo;

(III)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

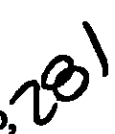
$G^2$  se selecciona de fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi y etinilo,

$X^2$  es S,

$Q^3$  se selecciona de 2-1H-imidazolilo, 2-tiazolilo y 2-piridilo;

y  $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, ciano, amino, hidroxí, metilo, etilo, metoxi, etoxi, etinilo, acetilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, formilo, carbamoilo, mercapto, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-di-metilcarbamoilo, N,N-di-etilcarbamoilo, metilsulfonilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, 2-cianoetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, aminometilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 2-(metilamino)etilo, di-metilaminometilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(dietilamino)etilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, N-metilcarbamoilmetilo, N-etilcarbamoilmetil 2-(N-metilcarbamoil)etilo, N,N-di-metilcarbamoilmetilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, acetilmetilo, metoxycarbonilmetilo y 2-metoxycarboniletilo;

(mmm)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$G^2$  se selecciona de fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi y etinilo, 

$X^2$  es  $OCH_2$ ,

$Q^3$  se selecciona de 3- isoxazolilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 4-tiazolilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo y 2-pirazinilo, y  $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, ciano, carboxi, amino, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, etinilo, acetilo, formilo, mercapto, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, metilsulfonilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, 2-cianoetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, aminometilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 2-(metilamino)etilo, di-metilaminometilo, 2-(di-metilamino)etilo, 2-(di-etilamino)etilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, N-(metil)carbamoilmetilo, N-(etil)carbamoilmetil 2-(N-(metil)carbamoil)etilo, N,N-di-metilcarbamoilmetilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, acetilmetilo, metoxycarbonilmetilo y 2-metoxycarboniletilo;

(nnn)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$G^2$  es cloro,

$X^2$  es  $OCH_2$ ,

$Q^3$  se selecciona de un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene por lo menos 1 átomo de nitrógeno hibridado  $sp^2$  en la posición orto relativa a  $X^2$ , por ejemplo isoxazolilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 4-tiazolilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 2-piridilo y 2-pirazinilo, y  $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, carboxi, amino, metilo, etilo, metoxi, etoxi, etinilo, acetilo, formilo, mercapto, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-di-metilcarbamoilo, N,N-di-etilcarbamoilo, metilsulfonilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, 2-metoxietilo,



cianometilo, 2-cianoetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, aminometilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 2-(metilamino)etilo, di-metilaminometilo, 2-(di-metilamino)etilo, 2-(di-etilamino)etilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, N-(metil)carbamoilmetilo, N-(etil)carbamoilmetil 2-(N-metil)carbamoil)etilo, N,N-di-metilcarbamoilmetilo, N,N-di-etilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-di-metilcarbamoil)etilo, acetilmetilo, metoxycarbonilmetilo y 2-metoxycarboniletilo;

(ooo)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$G^2$  es cloro,

$X^2$  es  $OCH_2$

$Q^3$  se selecciona de 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirazinilo, 4-tiazolilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 1-metil-1H-imidazol-5-ilo y 1,3-oxazol-4-ilo;

(ppp)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$G^2$  es cloro,

$X^2$  es  $OCH_2$ ,

$Q^3$  es fenilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro y ciano (por ejemplo  $Q^3$  se selecciona de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 2,5-difluorofenilo y 2,6-difluorofenilo);

(qqq)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ib como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^3$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$G^4$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]amino,

$X^3$  se selecciona de  $SO_2$ , CO y  $C(R^7)_2$ , en donde cada  $R^7$  es, independientemente, hidrógeno o (1-4C)alquilo, y  $Q^4$  se selecciona de fenilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo, 3-, 4- ó 5-

isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo y 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, y en donde Q<sup>4</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, mercapto, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, (2-4C)alqueniloxi, (2-4C)alquiniloxi, (1-4C)alquiltio, (1-4C)alquilsulfinilo, (1-4C)alquilsulfonilo, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, (1-4C)alcoxycarbonilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi, (2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquil-(2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, (1-4C)alcanosulfonilamino y N-(1-4C)alquil-(1-4C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X<sup>4</sup> es un enlace directo o se selecciona de O y N(R<sup>9</sup>), en donde R<sup>9</sup> es hidrógeno o metilo, y R<sup>8</sup> es fluoro-(1-4C)alquilo, cloro-(1-4C)alquil hidroxilo-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carboxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo, di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo, carbamoilo-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo-(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo-(1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo-(1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxycarbonil-(1-4C)alquilo;

(rrr) Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Ib como se define más arriba en el texto en donde G<sup>1</sup>, G<sup>3</sup>, G<sup>4</sup>, G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son hidrógeno,

X<sup>3</sup> es C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada R<sup>7</sup> es, independientemente, hidrógeno o metilo, y Q<sup>4</sup> se selecciona de fenilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 3-isoxazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-tiazolilo y en donde Q<sup>4</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, ciano, carboxi, amino, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, etinilo, acetilo, formilo, mercapto, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-di-metilcarbamoilo, N,N-di-etilcarbamoilo, metilsulfonilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo,



284  
↓  
2

2-metoxietilo, cianometilo, 2-cianoetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, aminometilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 2-(metilamino)etilo, dimetilaminometilo, 2-(di-metilamino)etilo, 2-(di-etilamino)etilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, N-(metil)carbamoilmetilo, N-etilcarbamoilmetil 2-(N-metilcarbamoil)etilo, N,N-dimetilcarbamoilmetilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, acetilmetilo, metoxycarbonilmetilo y 2-metoxycarboniletilo;

(sss)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ib como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^3$ ,  $G^4$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$X^3$  es  $CH_2$  y  $Q^4$  se selecciona de fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-tiazolilo,

(ttt)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Id como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$G^4$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]amino,

$X^3$  se selecciona de  $SO_2$ , CO y  $C(R^7)_2$ , en donde cada  $R^7$  es, independientemente, hidrógeno o (1-4C)alquilo, y  $Q^4$  se selecciona de fenilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-(1,3-tiazolil), 4-(1,3-tiazolil), 2-(1,3-tiazolil), 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo y 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, y en donde  $Q^4$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, mercapto, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, (2-4C)alqueniloxi, (2-4C)alquiniloxi, (1-4C)alquiltio, (1-4C)alquilsulfinilo, (1-4C)alquilsulfonilo, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, (1-4C)alcoxicarbonilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi, (2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquil-(2-4C)alcanoilamino, N-(1-

235  
276

4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, (1-4C)alcanosulfonilamino y N-(1-4C)alquil-(1-4C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^4$  es un enlace directo o se selecciona de O y N( $R^9$ ), en donde  $R^9$  es hidrógeno o metilo, y  $R^8$  es fluoro-(1-4C)alquilo, cloro-(1-4C)alquilo, hidroxil-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carboxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo, di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo, carbamoil-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil-(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil-(1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoil-(1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxycarbonil-(1-4C)alquilo;

(uuu)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Id como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^4$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$X^3$  es  $C(R^7)_2$ , en donde cada  $R^7$  es, independientemente, hidrógeno o metilo, y  $Q^4$  se selecciona de fenilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 3-isoxazolilo, 2-piridilo y 4-tiazolilo y en donde  $Q^4$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, carboxi, amino, hidroxil, metilo, etilo, metoxi, etoxi, etinilo, formilo, mercapto, acetilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, metilsulfonilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, 2-cianoetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, aminometilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 2-(metilamino)etilo, di-metilaminometilo, 2-(di-metilamino)etilo, 2-(dietilamino)etilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, N-metilcarbamoilmetilo, N-etilcarbamoilmetilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, N,N-dimetilcarbamoilmetilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, acetilmetilo, metoxycarbonilmetilo y 2-metoxycarboniletilo;

(vvv)  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Id como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^4$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$X^3$  es  $CH_2$  y  $Q^4$  es fenilo opcionalmente sustituido por flúor o cloro, por

236  
7  
28

ejemplo 3-fluorofenilo;

(www)  $Q^2$  se selecciona de un grupo de la fórmula Ia, fórmula Ib o fórmula Id como se define más arriba en el texto;

(xxx)  $Q^5$  es un anillo heterociclilo de 5 ó 6 miembros enlazado a  $Q^3$  ó  $Q^4$  por un anillo nitrógeno, y en donde  $Q^5$  se sustituye opcionalmente por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, amino, (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]amino;

(yyy)  $Q^3$  se selecciona de pirrolidin-1-ilo, piperidino, morfolino y tetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-ilo; y

(zzz)  $Q^1Z$  se selecciona de tetrahydrofuran-2-ilmetoxi, 2-tetrahydrofuran-2-iletoxi, 3-tetrahydrofuran-2-ilpropoxi, tetrahydrofuran-3-ilmetoxi, 2-tetrahydrofuran-3-iletoxi, 3-tetrahydrofuran-3-ilpropoxi, tetrahydropiran-2-ilmetoxi, 2-tetrahydropiran-2-iletoxi, 3-tetrahydropiran-2-ilpropoxi, tetrahydropiran-3-ilmetoxi, 2-tetrahydropiran-3-iletoxi, 3-tetrahydropiran-3-ilpropoxi, tetrahydropiran-4-ilmetoxi, 2-tetrahydropiran-4-iletoxi, 3-tetrahydropiran-4-ilpropoxi, morfolin-2-ilmetoxi, 2-morfolin-2-iletoxi, 3-morfolin-2-ilpropoxi, morfolin-3-ilmetoxi, 2-morfolin-3-iletoxi, 3-morfolin-3-ilpropoxi, morfolinometoxi, 2-morfolinoetoxi y 3-morfolinopropoxi.

Una incorporación particular de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

El grupo  $Q^1Z$  se selecciona de ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, tetrahydrofuran-3-iloxi, tetrahydropiran-3-iloxi, tetrahydropiran-4-iloxi, tetrahydrotiopiran-3-iloxi, tetrahydrotiopiran-4-iloxi, 1,1-dioxotetrahydrotiopiran-3-iloxi, 1,1-dioxotetrahydrotiopiran-4-iloxi, 1-oxotetrahydrotiopiran-3-iloxi, 1-oxotetrahydrotiopiran-4-iloxi, tetrahydrotien-3-iloxi, 1,1-dioxodotetrahydrotien-3-iloxi, 1-oxotetrahydrotien-3-iloxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-iloxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, homopiperidin-3-iloxi, homopiperidin-4-iloxi y azetidin-3-iloxi,

y en donde cualquier grupo azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo o homopiperidinilo en el grupo  $Q^1Z$  es opcionalmente N- sustituido por un

287  
287

sustituyente  $T^1$  seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (2-4C)alcanoilo, (1-4C)alcoxicarbonilo, carbamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-(1-4C)alquilcarbamoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

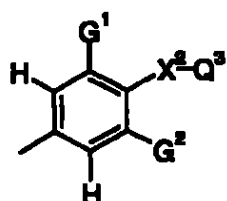
y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-4C)alquilenos en el N-sustituyente  $T^1$  se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH y CO,

y en donde cualquier grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  en el N-sustituyente  $T^1$  lleva opcionalmente en cada dicho grupo  $CH_2$  ó  $CH_3$  un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metilamino, di-metilamino, etilamino, dietilamino, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, acetilo, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo,

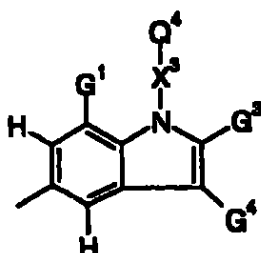
y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo  $Q^1$ -Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

$R^1$  es hidrógeno;

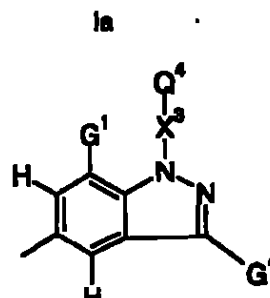
$Q^2$  se selecciona de un grupo de fórmula Ia, Ib y Id



Ia



Ib



Id

en donde  $G^2$  y  $G^3$  son hidrógeno,

$G^1$  se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, (1-4C)alquilo y (2-3C)alquinilo,

$G^4$  se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, (1-4C)alquilo y (2-3C)etinilo,

$X^2$  se selecciona de O, S, NH,  $N(CH_3)$ ,  $OCH_2$ , CO y  $NHCH_2$ ,

y  $Q^3$  es un grupo seleccionado de fenilo, 2-furilo, 2- ó 3-tienilo, 2-,4- ó 5-oxazolilo, 3-,4- ó 5-isoxazolilo, 2-,4- ó 5-1H-imidazolilo, 2-,4- ó

283  
129

5-tiazolilo, 3- ó 4-(1H-1,2,4-triazolil), 3- ó 5-(1,2,5-tiadiazolil), 2- 3- ó 4-piridilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo y 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, grupo que se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de nitro, fluoro, cloro, bromo, (1-4C)alquilo, trifluorometilo, (1-4C)alcoxi, (2-3C)alquinilo y ciano,

o  $X^2$  es CO y  $Q^3$  es un grupo seleccionado de pirrolidin-1-ilo, piperidino, homopiperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, decahidroquinolin-1-ilo, y decahidroisoquinolin-2-ilo, grupo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes los cuales pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo y (1-4C)alquilo, y cualquier grupo heterociclilo representado por  $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo,

$X^3$  se selecciona de  $SO_2$  y  $CH_2$ ,

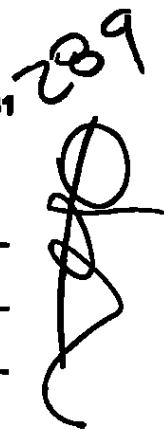
$Q^4$  es un grupo seleccionado de un grupo fenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-(1,3-oxazolil), 4-(1,3-oxazolil), 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-(1,3-tiazolilo), 4-(1,3-tiazolilo), 3-, 4- ó 5-isotiazolilo y 1,2,5-tiadiazol-3-ilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, con uno o dos sustituyentes los cuales pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de de nitro, fluoro, cloro, bromo, ciano, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, trifluorometilo y (2-3C)alquinilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una incorporación adicional de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

el grupo  $Q^1-Z$  se selecciona de ciclopentiloxi, 1-metilazetidin-3-iloxi, 1-isopropilazetidin-3-iloxi, tetrahidrotien-3-iloxi, 1-oxotetrahidrotien-3-iloxi, 1,1-dioxotetrahidrotien-3-iloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, 1-metilpirrolidin-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, tetrahidrotiopiran-4-iloxi, 1-oxotetrahidrotiopiran-4-iloxi, 1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-iloxi, piperidin-

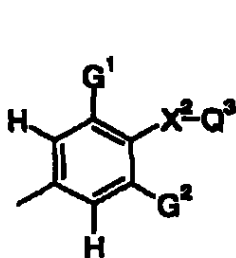
289



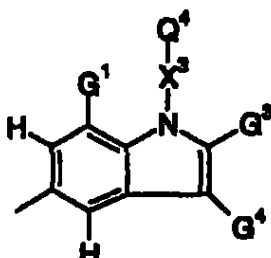
4-iloxi, 1-metilpiperidin-4-iloxi, 1-etilpiperidin-4-iloxi, 1-propilpiperidin-4-iloxi, 1-(2-metoxietil)piperidin-4-iloxi, 1-acetilpiperidin-4-iloxi, 1-acetilmetilpiperidin-4-iloxi, 1-alilpiperidin-4-iloxi, 1-(2-propinil)piperidin-4-iloxi, 1-metoxycarbonilmetilpiperidin-4-iloxi, 1-carbamoilmetilpiperidin-4-iloxi y 1-metanosulfonilpiperidin-4-iloxi;

$R^1$  es hidrógeno;

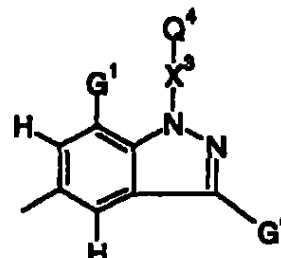
$Q^2$  se selecciona de un grupo de fórmula Ia, Ib y Id



Ia



Ib



Id

en donde  $G^2$  y  $G^3$  son hidrógeno,

$G^1$  se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo y etinilo,

$G^4$  se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, y metilo,

$X^2$  se selecciona de O, S, NH,  $OCH_2$ ,  $SCH_2$  y  $NHCH_2$ ,

y  $Q^3$  es un grupo seleccionado de fenilo, 2-1H-imidazolilo, 4-(1,3-tiazolilo), 2-tienilo, 3-(1,2,5-tiadiazolilo), 3-isoxazolil 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo y 8-quinolinilo, grupo que se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, nitro, trifluorometilo, metilo, metoxi, etinilo y ciano,

o  $X^2$  es CO y  $Q^3$  es un grupo seleccionado de piperidino, homopiperidino, decahidroquinolin-1-ilo, y decahidroisoquinolin-2-ilo, grupo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo y metilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo representado por  $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo,

$X^3$  se selecciona de  $SO_2$  y  $CH_2$ ,

$Q^4$  se selecciona de fenilo y 2-piridilo el cual lleva opcionalmente 1 ó

2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, nitró, trifluorometilo, metilo, metoxi, etinilo y ciano;

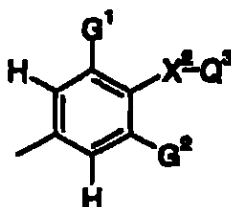
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una incorporación adicional de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

el grupo  $Q^1$ -Z- se selecciona de ciclopentiloxi, tetrahydrofuran-3-iloxi, 1-metilpirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, piperidin-4-iloxi, 1-metilpiperidin-4-iloxi, 1-etilpiperidin-4-iloxi, 1-(2-metoxietil)piperidin-4-iloxi, 1-acetilpiperidin-4-iloxi, 1-acetilmetilpiperidin-4-iloxi, 1-alilpiperidin-4-iloxi, 1-(2-propinil)piperidin-4-iloxi, 1-metoxicarbonilmetilpiperidin-4-iloxi, 1-carbamoilmetilpiperidin-4-iloxi y 1-metanosulfonilpiperidin-4-iloxi;

$R^1$  es hidrógeno;

$Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia



Ia

en donde  $G^1$  y  $G^2$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro y cloro,  $X^2$  se selecciona de O, S,  $OCH_2$ , NH,  $N(CH_3)$ , CO y  $NHCH_2$ , y  $Q^3$  se selecciona de fenilo, 2-tienilo, 2-1H-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-tiazolilo, 3-(1,2,5-tiadiazolil), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo y 8-quinolinilo, el cual se sustituye opcionalmente por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, metilo, metoxi, nitró y ciano;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Valores apropiados para el grupo  $-X^2-Q^3$  es esta incorporación incluyen, por ejemplo fenoxi, 3-fluorofenoxi, 2,3-difluorofenoxi, feniltio, 2-fluorobenciloxi, 2-clorobenciloxi, 2-cianobenciloxi, 3-fluorobenciloxi, 3-fluorobenciloxi, 3-metilbenciloxi, 4-fluorobenciloxi, 2-metoxibenciloxi,

291  
292

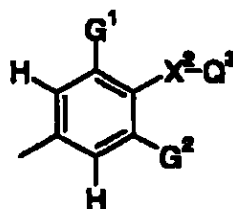
2,6-difluorobenciloxi, 2,6-diclorobenciloxi, 2, 5-dimetilbenciloxi, 4-metil-2-nitrobenciloxi, 3-fluorofenilaminometilo, 5-cloro-2-tienilo, 2-tienilcarbonilo, 1-metil-2-1H-imidazoliloxi, 1-metil-2-1H-imidazolilmetoxi, 5-metil-3-isoxazolilmetoxi, 2-metil-4-tiazolilmetoxi, 1,2,5-tiadiazol-3-ilmetoxi, 2-piridiloxi, 3-piridiloxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi, 4-piridilmetoxi, 6-cloro-3-piridilmetoxi, 2-piridilmetilamino, 2-piridil(metil)amino, 2-piridil(metil)amino, 2-pirimidiniloxi y 8-quinoliniloxi.

Una incorporación adicional de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

el grupo  $Q^1-Z$  se selecciona de piperidin-4-iloxi, 1-metilpiperidin-4-iloxi, 1-etilpiperidin-4-iloxi, 1-(2-metoxietil)piperidin-4-iloxi, 1-acetilpiperidin-4-iloxi, 1-acetilmetilpiperidin-4-iloxi, 1-alilpiperidin-4-iloxi, 1-(2-propinil)piperidin-4-iloxi, 1-metoxicarbonilmetilpiperidin-4-iloxi, 1-carbamoilmetilpiperidin-4-iloxi y 1-metanosulfonilpiperidin-4-iloxi;

$R^1$  es hidrógeno;

$Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia



Ia

en donde  $G^1$  y  $G^2$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y cloro,  $X^2$  se selecciona de O, S y  $OCH_2$ , y  $Q^3$  se selecciona de fenilo, 2-tienilo, 2-1H-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-tiazolilo, 3-(1,2,5-tiadiazolilo), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo y 8-quinolinilo, el cual se sustituye opcionalmente por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, metilo, metoxi, nitro y ciano;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Valores apropiados para el grupo  $-X^2-Q^3$  en esta incorporación incluyen, por ejemplo fenoxi, 3-fluorofenoxi, 2,3-difluorofenoxi, feniltio,



292  


2-fluorobenciloxi, 2-clorobenciloxi, 2-cianobenciloxi, 3-fluorobenciloxi, 3-fluorobenciloxi, 3-metilbenciloxi, 4-fluorobenciloxi, 2-metoxibenciloxi, 2,6-difluorobenciloxi, 2,6-diclorobenciloxi, 2,5-dimetilbenciloxi, 4-metil-2-nitrobenciloxi, 5-cloro-2-tienilmetoxi, 1-metil-2-1H-imidazoliloxi, 1-metil-2-1H-imidazolilmetoxi, 5-metil-3-isoxazolilmetoxi, 2-metil-4-tiazolilmetoxi, 1,2,5-tiadiazol-3-ilmetoxi, 2-piridiloxi, 3-piridiloxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi, 4-piridilmetoxi, 6-cloro-3-piridilmetoxi, 2-pirimidiniloxi y 8-quinoliniloxi.

Una incorporación adicional de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde

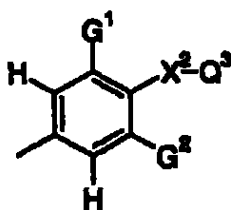
el grupo  $Q^1-Z$  se selecciona de ciclopentiloxi, tetrahydrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, tetrahidrotiopiran-4-iloxi, 1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-iloxi, 1-oxotetrahidrotiopiran-4-iloxi, tetrahidrotien-3-iloxi, 1,1-dioxodotetrahidrotien-3-iloxi, 1-oxotetrahidrotien-3-iloxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-iloxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, homopiperidin-3-iloxi, homopiperidin-4-iloxi y azetidin-3-iloxi,

y en donde el grupo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o homopiperidinilo en el grupo  $Q^1-Z$  es opcionalmente N-sustituido por un sustituyente seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, alilo, 2-propinilo, acetilo, propionilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, 2-metoxietilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo, N,N-di-metilcarbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, 2-(N,N-di-metilcarbamoil)etilo, acetilmetilo, 2-acetiletilo, metoxicarbonilmetilo y 2-metoxicarboniletilo,

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

$R^1$  es hidrógeno;

$Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia

293  
2/4/2

Ia

en donde  $G^1$  y  $G^2$  cada uno independientemente se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo y etinilo,  $X^2$  es CO y  $Q^3$  se selecciona de pirrolidin-1-ilo, piperidino, homopiperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, decahidroquinolin-1-ilo y decahidroisoquinolin-2-ilo,

y en donde  $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, etilo, metilamino y di-metilamino,

y en donde  $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

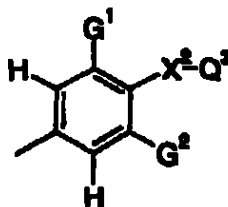
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una incorporación adicional de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde

el grupo  $Q^1-Z-$  es 1-metilpiperidin-4-il-oxi,

$R^1$  es hidrógeno;

$Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia



Ia

en donde  $G^1$  y  $G^2$  cada uno independientemente se selecciona de hidrógeno, cloro y etinilo,  $X^2$  es CO y  $Q^3$  se selecciona de piperidino, homopiperidino, decahidroquinolin-1-ilo y decahidroisoquinolin-2-ilo, el cual se sustituye opcionalmente por metilo, y en donde  $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Valores apropiados para  $Q^2$  en esta incorporación incluyen por ejemplo

3-cloro-4-(homopiperidin-1-ilcarbonil)fenilo,

244  
J

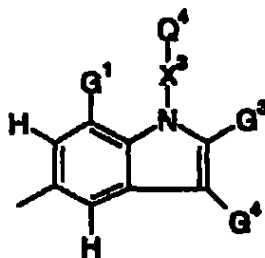
3-cloro-4-(decahidroquinolin-1-ilcarbonil)fenilo,  
 3-cloro-4-(decahidroisoquinolin-1-ilcarbonil)fenilo,  
 3-cloro-4-((3-metilpiperidin-1-il)carbonil)fenilo,  
 3-cloro-4-((4-metilpiperidin-1-il)carbonil)fenilo,  
 3-etinil-4-(decahidroquinolin-1-ilcarbonil)fenilo y  
 3-etinil-4-(decahidroquinolin-1-ilcarbonil)fenilo.

Una incorporación adicional de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

El grupo  $Q^1-Z$  es 1-metilpiperidin-4-ilo,

$R^1$  es hidrógeno;

$Q^2$  es un grupo de la fórmula Ib



Ib

en donde  $G^1$  y  $G^3$  son hidrógeno,

$G^4$  se selecciona de fluoro, cloro, bromo, ciano y metilo,

$X^3$  se selecciona de  $CH_2$  y  $SO_2$ , y  $Q^4$  es fenilo o 2-piridilo que llevan opcionalmente un sustituyente seleccionado de fluoro, cloro y bromo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Valores apropiados para  $Q^2$  en esta incorporación incluyen, por ejemplo 1-bencenosulfonilindol-5-ilo, 1-bencilindol-5-ilo, 1-(3-fluorobencil) indol-5-ilo y 1-(2-piridilmetil)indol-5-ilo.

Una incorporación adicional de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

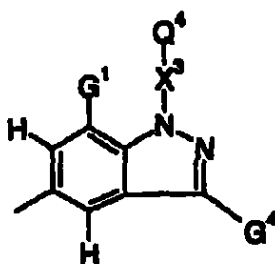
el grupo  $Q^1-Z$  es 1-metilpiperidin-4-ilo,

$R^1$  es hidrógeno;

$Q^2$  es un grupo de la fórmula Id

295  
296

Ia



Id

en donde  $G^1$  es hidrógeno,

$G^4$  se selecciona de fluoro, cloro, bromo, ciano y metilo,

$X^3$  se selecciona de  $CH_2$  y  $SO_2$ , y  $Q^4$  se selecciona de fenilo y 2-piridilo que llevan opcionalmente un sustituyente seleccionado de fluoro, cloro y bromo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Valores apropiados para  $Q^2$  en esta incorporación incluyen, por ejemplo 1-(2-piridilmetil)indazol-5-ilo y 1-(3-fluorobencil)indazol-5-ilo.

Una incorporación adicional de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

$Z$  es O;

$Q^1$  se selecciona de un anillo heterociclilo de 5 ó 6 miembros que contiene por lo menos 1 átomo de nitrógeno, enlazándose dicho anillo a  $Z$  por un átomo de carbono,

y en donde cualquier grupo NH en un grupo heterociclilo lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, formilo, (2-4C)alcanoilo, (1-4C)alcoxicarbonilo, carbamoilo,  $N$ -(1-4C)alquilcarbamoilo,  $N,N$ -di-(1-4C)alquilcarbamoilo,  $N$ -(1-4C)alquilsulfamoilo,  $N,N$ -di-(1-4C)alquilsulfamoilo y (1-4C)alquilsulfonilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^1$  es un enlace directo y  $R^4$  es halógeno-(1-4C)alquilo, hidroxí-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carboxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo, di-[(1-

296

4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo, carbamoil-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil-(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil-(1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoil-(1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxicarbonil-(1-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son hidrógeno,

G<sup>2</sup> se selecciona de fluoro, cloro, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alquinilo,

X<sup>2</sup> se selecciona de S y OC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>6</sup> es hidrógeno o (1-4C)alquilo;

Q<sup>3</sup> se selecciona de 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 2-1H-imidazolil 5-1H-imidazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-1H-pirazolilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirazinilo y fenilo, y

en donde Q<sup>3</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, formilo, mercapto, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, (2-4C)alqueniloxi, (2-4C)alquiniloxi, (1-4C)alquiltio, (1-4C)alquilsulfinilo, (1-4C)alquilsulfonilo, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, (1-4C)alcoxicarbonilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi, (2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquil-(2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, (1-4C)alcanosulfonilamino y N-(1-4C)alquil-(1-4C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X<sup>4</sup> es un enlace directo o se selecciona de O y N(R<sup>9</sup>), en donde R<sup>9</sup> es hidrógeno o metilo, y R<sup>8</sup> es fluoro-(1-4C)alquilo, cloro-(1-4C)alquil hidroxilo-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo,

297  
F

carboxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil-(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil-(1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoil-(1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxycarbonil-(1-4C)alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una incorporación adicional de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

**Z es O;**

**Q<sup>1</sup>** se selecciona de tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo y tetrahidropiran-4-ilo,

y en donde **Q<sup>1</sup>** lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

**R<sup>1</sup>** es hidrógeno; y

**Q<sup>2</sup>** es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde **G<sup>1</sup>**, **G<sup>6</sup>** y **G<sup>7</sup>** son hidrógeno,

**G<sup>2</sup>** se selecciona de fluoro, cloro, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alquinilo,

**X<sup>2</sup>** se selecciona de S y OCH<sub>2</sub>,

**Q<sup>3</sup>** se selecciona de 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 2-1H-imidazolilo, 5-1H-imidazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-1H-pirazolilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirazinilo y fenilo, y

en donde **Q<sup>3</sup>** lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, mercapto, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, (2-4C)alqueniloxi, (2-4C)alquiniloxi, (1-4C)alquiltio, (1-4C)alquilsulfinilo, (1-4C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi, (2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquil-(2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, (1-4C)alcanosulfonilamino y N-(1-4C)alquil-(1-4C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:

298  
11/12

en donde  $X^4$  es un enlace directo o se selecciona de O y N( $R^9$ ), en donde  $R^9$  es hidrógeno o metilo, y  $R^8$  es fluoro-(1-4C)alquilo, cloro-(1-4C)alquil hidroxi-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carboxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo, di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo, carbamoil-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil-(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil-(1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoil-(1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxycarbonil-(1-4C)alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una incorporación adicional de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

**Z es O;**

**$Q^1$**  se selecciona de tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo, y

en donde cualquier grupo NH en un grupo heterociclilo en  $Q^1$  lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alcanoilo, carbamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo y N,N-di-(1-4C)alquilcarbamoilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^1$  es un enlace directo y  $R^4$  es halógeno-(1-4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carbamoil-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil-(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil-(1-4C)alquilo o (2-4C)alcanoil-(1-4C)alquilo,

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

**$R^1$**  es hidrógeno; y

**$Q^2$**  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

**$G^2$**  se selecciona de fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi y etinilo,

**$X^2$**  es S,

**$Q^3$**  se selecciona de 2-1H-imidazolilo, 2-tiazolilo y 2- piridilo;

299  

y Q<sup>3</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, ciano, amino, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, etinilo, acetilo, formilo, mercapto, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, metilsulfonilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, 2-cianoetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, aminometilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 2-(metilamino)etilo, dimetilaminometilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(dietilamino)etilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, N-metilcarbamoilmetilo, N-etilcarbamoilmetilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, N,N-di-metilcarbamoilmetilo, N,N-di-etilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, acetilmetilo, metoxycarbonilmetilo y 2-metoxycarboniletilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una incorporación adicional de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

Z es O;

Q<sup>1</sup> se selecciona de tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydropiran-3-ilo, tetrahydropiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo y en donde cualquier grupo NH en un grupo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alcanoilo, carbamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-(1-4C)alquilcarbamoilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X<sup>1</sup> es un enlace directo, y R<sup>4</sup> es halógeno-(1-4C)alquilo, hidroxilo-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carbamoil-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil-(1-4C)alquil. N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil-(1-4C)alquilo o (2-4C)alcanoil-(1-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

R<sup>1</sup> es hidrógeno; y

Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto



en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$G^2$  se selecciona de fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi y etinilo,

$X^2$  es  $OCH_2$ ,

$Q^3$  es fenilo el cual lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoil metilo, etilo, metoxi, etoxi, etinilo, acetilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, metilsulfonilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, 2-cianoetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, aminometilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 2-(metilamino)etilo, dimetilaminometilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(di-etilamino)etilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, N-(metil)carbamoilmetilo, N-etilcarbamoilmetilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, N,N-dimetilcarbamoilmetilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, acetilmetilo, metoxycarbonilmetilo y 2-metoxycarboniletilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una incorporación adicional de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

**Z es O;**

$Q^1$  se selecciona de tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydropyran-3-ilo, tetrahydropyran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo,

en donde cualquier grupo NH en un grupo heterociclilo en  $Q^1$  lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alcanoilo, carbamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo y N,N-di-(1-4C)alquilcarbamoilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^1$  es un enlace directo, y  $R^4$  es halógeno-(1-4C)alquilo, hidroxilo-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carbamoil-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil-(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil-(1-4C)alquilo o (2-4C)alcanoil-(1-4C)alquilo,

301  
222  
3

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

R<sup>1</sup> es hidrógeno; y

Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son hidrógeno,

G<sup>2</sup> se selecciona de fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi y etinilo,

X<sup>2</sup> es OCH<sub>2</sub>,

Q<sup>3</sup> se selecciona de 3-isoxazolilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 4-tiazolilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo y 2-pirazinilo, y Q<sup>3</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, ciano, carboxi, amino, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, etinilo, formilo, acetilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-di-metilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, metilsulfonilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, 2-cianoetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, aminometilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 2-(metilamino)etilo, dimetilaminometilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(dietilamino)etilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, N-metilcarbamoilmetilo, N-etilcarbamoilmetil 2-(N-metilcarbamoil)etilo, N,N-dimetilcarbamoilmetilo, N,N-di-etilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, acetilmetilo, metoxycarbonilmetilo y 2-(metoxycarbonil)etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una incorporación adicional de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

Z es O;

Q<sup>1</sup> se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo, el cual se sustituye por un sustituyente seleccionado de pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolino, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, piperidino, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, tetrahydro-4H-1,4-tiazin-2-ilo, tetrahydro-4H-1,4-tiazin-3-ilo, tetrahydro-4H-1,4-tiazin-

352  
M  
R

4-ilo, homopiperidin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, amino, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino dietilamino, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, metilaminometilo, etilaminometil 2-metilaminoetilo, 2-etilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, dietilaminometilo y 2-dietilaminoetilo,

y en donde cualquier anillo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, hidroxilo, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetilo, propionilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo y N,N-dietilcarbamoilo,

y en donde cualquier grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo en Q<sup>1</sup> se sustituye además opcionalmente por 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro y metilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

R<sup>1</sup> es hidrógeno; y

Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son hidrógeno,

G<sup>2</sup> se selecciona de fluoro, cloro, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alquinilo,

X<sup>2</sup> se selecciona de S y OCH<sub>2</sub>,

Q<sup>3</sup> se selecciona de 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 2-1H-imidazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-1H-pirazolilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 2-pirazinilo y fenilo, y

en donde Q<sup>3</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo,

(1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, (2-4C)alqueniloxi, (2-4C)alquiniloxi, (1-4C)alquiltio, (1-4C)alquilsulfinilo, (1-4C)alquilsulfonilo, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, (1-4C)alcoxycarbonilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi, (2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquil-(2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, (1-4C)alcanosulfonilamino y N-(1-4C)alquil-(1-4C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^4$  es un enlace directo o se selecciona de O y N( $R^9$ ), en donde  $R^9$  es hidrógeno o metilo, y  $R^8$  es fluoro-(1-4C)alquilo, cloro-(1-4C)alquilhidroxi-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carboxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo, di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo, carbamoil-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil-(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil-(1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoil-(1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxycarbonil-(1-4C)alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una incorporación adicional de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

**Z es O;**

**Q<sup>1</sup>** es 4-(piperazin-1-il)ciclohexilo, en donde el grupo piperazin-1-ilo se sustituye opcionalmente en la posición 4 por un sustituyente seleccionado de (1-3C)alquilo, (2-4C)alcanoilo, (1-3C)alcoxycarbonilo, (1-3C)alquilsulfonilo, carbamoilo, N-(1-3C)alquilcarbamoilo y N,N-di-[(1-3C)alquil]carbamoilo,

y en donde el grupo piperazin-1-ilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

**R<sup>1</sup>** es hidrógeno; y

**Q** es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son hidrógeno;

304  
✓  
R

$G^2$  se selecciona de fluoro, cloro, metilo, etilo y etinilo,

$X^2$  se selecciona de  $OCH_2$  y S,

$Q^3$  se selecciona de fenilo, 2-1H-imidazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 3-isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-piridilo y 2-pirazinilo, y  $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, ciano, carboxi, amino, hidroxí, metilo, etilo, metoxi, etoxi, etinilo, acetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-di-metilcarbamoilo, N,N-di-etilcarbamoilo, metilsulfonilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, 2-cianoetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, aminometilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 2-(metilamino)etilo, di-metilaminometilo, 2-(di-metilamino)etilo, 2-(di-etilamino)etilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, N-(metil)carbamoilmetilo, N-(etil)carbamoilmetil 2-(N-(metil)carbamoil)etilo, N,N-di-[metil]carbamoilmetilo, N,N-di-[etil]carbamoilmetilo, 2-(N,N-di-[metil]carbamoil)etilo, acetilmetilo, metoxicarbonilmetilo y 2-metoxicarboniletilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una incorporación adicional de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

Z es O;

$Q^1$  es 4-(piperazin-1-il)ciclohexilo, en donde el grupo piperazin-1-ilo se sustituye opcionalmente en la posición 4 por (1-3C)alquilo, y en donde el grupo piperazin-1-ilo en  $Q^1$  lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

$R^1$  es hidrógeno; y

$Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno;

$G^2$  se selecciona de fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi y etinilo,

$X^2$  es  $OCH_2$ ; y

$Q^3$  es fenilo el cual lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, nitró, hidroxí, amino, carboxi, carbamoil metilo,

325  
206  
3

etilo, metoxi, etoxi, etinilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, metilamino, dimetilamino y metilsulfonil; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una incorporación adicional de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

**Z es O;**

**Q<sup>1</sup> se selecciona de pirrolidin-1-ilmetilo,**

**2-pirrolidin-2-iletilo, piperidin-2-ilmetilo, 2-piperidin-2-iletilo, 3-piperidin-2-ilpropilo, piperidin-3-ilmetilo, 2-piperidin-3-iletilo, 3-piperidin-3-ilpropilo, piperidin-4-ilmetilo, 2-piperidin-4-iletilo, 3-piperidin-4-ilpropilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo, morfolinometilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, homopiperidin-1-ilmetilo, 2-homopiperidin-1-iletilo y 3-homopiperidin-1-ilpropilo,**

**y en donde cualquier grupo NH en un grupo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de metilo, acetilo, alilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, fluorometilo, clorometilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, acetilmetilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo y N,N-dimetilcarbamoilmetil (convenientemente metilo, 2-metoxietilo o carbamoilmetilo),**

**y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente un sustituyente oxo;**

**R<sup>1</sup> es hidrógeno; y**

**Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son hidrógeno,**

**G<sup>2</sup> es cloro,**

**X<sup>2</sup> es OCH<sub>2</sub>,**

**Q<sup>3</sup> se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro y ciano (por ejemplo Q<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 2,5-difluorofenilo y 2,6-difluorofenilo);**

**o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.**

306  
202

Una incorporación adicional de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

**Z es O;**

**Q<sup>1</sup> se selecciona de pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo, y en donde cualquier grupo NH en un grupo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de metilo, acetilo, alilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, fluorometilo, clorometilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, acetilmetilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo y N,N-dimetilcarbamoilmetilo (convenientemente metilo, 2-metoxietilo o carbamoilmetilo)**

**y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente un sustituyente oxo;**

**R<sup>1</sup> es hidrógeno; y**

**Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son hidrógeno,**

**G<sup>2</sup> es cloro,**

**X<sup>2</sup> es OCH<sub>2</sub>,**

**Q<sup>3</sup> se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro y ciano (por ejemplo Q<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 2,5-difluorofenilo y 2,6-difluorofenilo);**

**o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.**

**Valores apropiados para Q<sup>1</sup> en esta incorporación incluyen, por ejemplo 1-metilpiperidin-4-ilo o 1-metilpiperidin-3-ilo.**

Una incorporación adicional de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

**Z es O;**

**Q<sup>1</sup> se selecciona de pirrolidin-1-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, piperidin-2-ilmetilo, 2-piperidin-2-iletilo, 3-piperidin-2-ilpropilo, piperidin-3-ilmetilo, 2-piperidin-3-iletilo, 3-piperidin-3-ilpropilo, piperidin-4-ilmetilo, 2-piperidin-4-iletilo, 3-piperidin-4-ilpropilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo, morfolinommetilo, 2-**

307  
270

morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, homopiperidin-1-ilmetilo, 2-homopiperidin-1-iletilo y 3-homopiperidin-1-ilpropilo,

y en donde cualquier grupo NH en un grupo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de metilo, acetilo, alilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, fluorometilo, clorometilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, acetilmetilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo y N,N-dimetilcarbamoilmetilo (convenientemente metilo, 2-metoxietilo o carbamoilmetilo)

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

R<sup>1</sup> es hidrógeno; y

Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son hidrógeno,

G<sup>2</sup> es cloro,

X<sup>2</sup> es OCH<sub>2</sub>,

Q<sup>3</sup> se selecciona de 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirazinilo, 4-tiazolilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 1-metil-1H-imidazol-5-ilo y 1,3-oxazol-4-il; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una incorporación adicional de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

Z es O;

Q<sup>1</sup> se selecciona de pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo,

y en donde cualquier grupo NH en un grupo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de metilo, acetilo, alilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, fluorometilo, clorometilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, acetilmetilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo y N,N-dimetilcarbamoilmetil (convenientemente metilo, 2-metoxietilo o carbamoilmetilo)

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

R<sup>1</sup> es hidrógeno; y



300  
307

$Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$G^2$  es cloro,

$X^2$  es  $OCH_2$ ,

$Q^3$  se selecciona de 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirazinilo, 4-tiazolilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 1-metil-1H-imidazol-5-ilo y 1,3-oxazol-4-il; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Valores apropiados para  $Q^1$  en esta incorporación incluyen, por ejemplo 1-metilpiperidin-4-ilo o 1-metilpiperidin-3-ilo.

Una incorporación adicional de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

$Z$  es  $O$ ;

$Q^1$  se selecciona de pirrolidin-1-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, piperidin-2-ilmetilo, 2-piperidin-2-iletilo, 3-piperidin-2-ilpropilo, piperidin-3-ilmetilo, 2-piperidin-3-iletilo, 3-piperidin-3-ilpropilo, piperidin-4-ilmetilo, 2-piperidin-4-iletilo, 3-piperidin-4-ilpropilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo, morfolinometilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, homopiperidin-1-ilmetilo, 2-homopiperidin-1-iletilo y 3-homopiperidin-1-ilpropilo,

y en donde cualquier grupo NH en un grupo heterociclilo en  $Q^1$  lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de metilo, acetilo, alilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, fluorometilo, clorometilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, acetilmetilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo y N,N-dimetilcarbamoilmetilo (convenientemente metilo, 2-metoxietilo o carbamoilmetilo)

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo  $Q^1$ -Z- lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

$R^1$  es hidrógeno; y

$Q^2$  es un grupo de la fórmula Ib como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^3$ ,  $G^4$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$X^3$  es  $CH_2$  y  $Q^4$  se selecciona de fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo,

309  
2/10

2-metoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-tiazolilo;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una incorporación adicional de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

**Z es O;**

**Q<sup>1</sup>** se selecciona de pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo, y en donde cualquier grupo NH en un grupo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de metilo, acetilo, alilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, fluorometilo, clorometilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, acetilmetilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo y N,N-dimetilcarbamoilmetilo (convenientemente metilo, 2-metoxietilo o carbamoilmetilo)

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

**R<sup>1</sup>** es hidrógeno; y

**Q<sup>2</sup>** es un grupo de la fórmula Ib como se define más arriba en el texto en donde G<sup>1</sup>, G<sup>3</sup>, G<sup>4</sup>, G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son hidrógeno,

**X<sup>3</sup>** es CH<sub>2</sub> y **Q<sup>4</sup>** se selecciona de fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-tiazolilo;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Valores apropiados para Q<sup>1</sup> en esta incorporación incluyen, por ejemplo 1-metilpiperazin-4-ilo o 1-metilpiperazin-3-ilo.

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

4-(3-Cloro-4-fenoxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(3-Cloro-4-((3-fluorobenciloxi)anilino))-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(1-(3-Fluorobencil)indazol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(3-Cloro-4-(decahidroquinolin-1-ilcarbonil)anilino)-5-(1-metilpiperidin-

310  
2/17

4-iloxi)quinazolina;

4-(3-Cloro-4-(decahidroisoquinolin-2-ilcarbonil)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(3-Cloro-4-(3-metilpiperidin-1-ilcarbonil)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(3-Etinil-4-(decahidroquinolin-1-ilcarbonil)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(3-Cloro-4-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(3-Cloro-4-(2,6-difluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(3-Cloro-4-(2-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(3-Cloro-4-(2-cianobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina; y

4-(3-Cloro-4-(tiazol-4-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de las mismas.

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

4-(1-Bencilindol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(1-Bencenosulfonilindol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(1-(2-Cianobencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(1-(2-Metoxibencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(1-(2-Clorobencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(1-(2,5-Dimetilbencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(1-(2-Fluorobencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)

311  
215

quinazolina; y

4-(1-(3-Fluorobencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)

quinazolina

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de las mismas.

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

4-(3-Cloro-4-(3-fluorofenoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)

quinazolina;

4-(3-Cloro-4-(2-tienoil)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi) quinazolina;

4-(3-Cloro-4-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina; y

4-(3-Cloro-4-(1-cianometil-1*H*-imidazol-2-iltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de las mismas.

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

4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)

quinazolina;

4-(4-Benciloxi-3-metilanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi) quinazolina;

4-(3-Metil-4-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-metilanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi) quinazolina;

4-(3-Etinil 4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi) quinazolina;

4-(3-Etinil 4-(2,6-difluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(4-(2-Aminotiazol-4-ilmetoxi)-3-cloroanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(3-Cloro-4-(pirazin-2-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina; y

4-(3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-

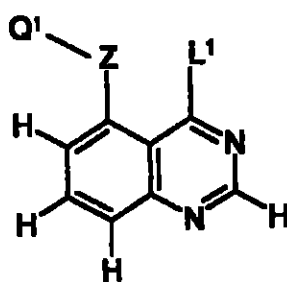
312  
77  
77

iloxi)quinazolina;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede prepararse por cualquier proceso conocido por ser aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Tales procesos, cuando se emplean para preparar un derivado de quinazolina de la Fórmula I se proveen como una característica adicional de la invención y se ilustran por las siguientes variantes del proceso, representativas, en las cuales, a menos que se indique otra cosa,  $Q^1$ , Z,  $R^1$  y  $Q^2$  tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto. Los materiales iniciales necesarios pueden obtenerse por procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de tales materiales iniciales se describe en conjunción con las siguientes variantes representativas del proceso y en los Ejemplos que acompañantes. Alternativamente, los materiales iniciales necesarios son obtenibles por procedimientos análogos a los ilustrados los cuales forman parte de las habilidades ordinarias de un químico orgánico.

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



II

en donde  $L^1$  es un grupo desplazable y  $Q^1$  y Z tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un compuesto de la Fórmula



en donde  $Q^2$  y  $R^1$  tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es

313  
214

necesario, a partir de lo cual cualquier grupo protector que esté presente se retira por medios tradicionales.

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

Un grupo desplazable apropiado  $L^1$  es, por ejemplo, un grupo halógeno, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo o sulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metoxi, fenoxi, pentafluorofenoxi, metiltio, metanosulfinilo, metanosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi. La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un solvente o diluyente inerte apropiado, 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 o 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 cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, 10 a 250°C, preferiblemente en el rango 40 a 80°C.

La quinazolina de la Fórmula II puede hacerse reaccionar además con un compuesto de la Fórmula  $Q^2NHR^1$  en la presencia de un solvente prótico tal como isopropanol, convenientemente en la presencia de un ácido, por ejemplo gas de cloruro de hidrógeno en éter dietílico o dioxano, o ácido clorhídrico. Alternativamente, esta reacción puede llevarse convenientemente a cabo en un solvente aprótico, tal como dioxano o un solvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilacetamida en la presencia de un ácido, por ejemplo gas de cloruro de hidrógeno en éter dietílico o dioxano, o ácido clorhídrico. Las anteriores reacciones se llevan

314  
K  
H

convenientemente a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, 0 a 150°C, preferiblemente a temperatura de reflujo, o cerca de ella, del solvente de reacción.

El derivado de quinazolina de la Fórmula II, en donde  $L^1$  es halógeno, puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula  $Q^2NHR^1$  en la ausencia de un ácido o una base. En esta reacción, el desplazamiento del grupo saliente halógeno  $L^1$  se traduce en la formación del ácido  $HL^1$  in-situ y la autocatálisis de la reacción. Convenientemente la reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte apropiado, por ejemplo isopropanol, dioxano o N,N-dimetilacetamida. Las condiciones adecuadas para esta reacción son como se describe arriba.

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  $H-L^1$  en donde  $L^1$  tiene el significado definido más arriba en el texto. Cuando se desea obtener la base libre a partir de la sal, la sal puede tratarse con una base apropiada, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

Los grupos protectores pueden escogerse en general de cualquiera de los grupos descritos en la literatura o conocidos por el químico experto como apropiados para la protección del grupo en cuestión y pueden introducirse por métodos tradicionales. Los grupos protectores pueden retirarse por cualquier método conveniente como se describe en la literatura o conocido por el químico experto como apropiado para el retiro del grupo protector en cuestión, eligiéndose tales métodos de manera que efectúen el retiro del grupo protector con alteración mínima de grupos en algún otro punto en la molécula.

A continuación se incluyen efectos específicos de grupos protectores con fines de 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

315  
JLB

no son exhaustivos. Donde, a continuación, se dan ejemplos específicos de métodos para el retiro de grupos protectores, éstos similarmente no son exhaustivos. El uso de grupos protectores y métodos de desprotección no específicamente mencionados están, sin duda, en el ámbito de la invención.

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

Ejemplos de grupos protectores hidroxí incluyen grupos alquilo inferior (por ejemplo tert-butilo), grupo alquenilo inferior (por ejemplo alilo); grupos alcanilo inferior (por ejemplo acetilo); grupos alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo tert-butoxycarbonilo); grupos alqueniloxycarbonilo (por ejemplo aliloxycarbonilo); grupos alcoxycarbonilo-arilo inferior (por ejemplo benciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 2-nitrobenciloxycarbonilo y 4-nitrobenciloxycarbonilo); sililo tri(alquilo inferior) por ejemplo trimetilsililo y tert-butildimetilsililo) y grupos alquilo inferior-arilo (por ejemplo bencilo).

Ejemplos de grupos protectores amino incluyen grupos formilo, grupos alquilo inferior-arilo (por ejemplo bencilo y bencilo sustituido, 4-



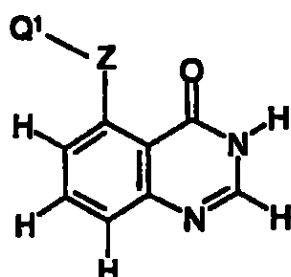
316  
#

metoxibencilo, 2-nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo, y grupos trifenilmetilo); di-4-anisilmetilo y furilmetilo; grupos alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo tert-butoxicarbonilo); alqueniloxycarbonilo inferior (por ejemplo aliloxycarbonilo); alcoxycarbonilo inferior-arilo (por ejemplo benciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 2-nitrobenciloxycarbonilo y 4-nitrobenciloxycarbonilo); grupos alcaniloxialquilo inferior (por ejemplo pivaloiloximetilo); grupos trialquilsililo (por ejemplo trimetilsililo y tert-butildimetilsililo); alquilideno (por ejemplo metilideno) y bencilideno y bencilideno sustituido.

Métodos apropiados para el retiro de grupos protectores hidroxí y amino incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por un ácido, base, metal o enzima para grupos tales como 2-nitrobenciloxycarbonilo, hidrogenación para grupos tales como bencilo y, fotolíticamente, para grupos tales como 2-nitrobenciloxycarbonilo. Por ejemplo un grupo protector tert-butoxicarbonilo puede retirarse de un grupo amino por una hidrólisis catalizada por ácido usando ácido trifluoroacético.

Se remite al lector a Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, by J. March, publicada por John Wiley & Sons 1992, para guía general de condiciones de reacción y reactivos y a Protective Groups in Organic Syntheses, 2<sup>nd</sup> Edition, por T. Green *et al.*, también publicado por John Wiley & Son, para guía general con respecto a grupos protectores.

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



III

en donde Q<sup>1</sup> y Z tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es

317  

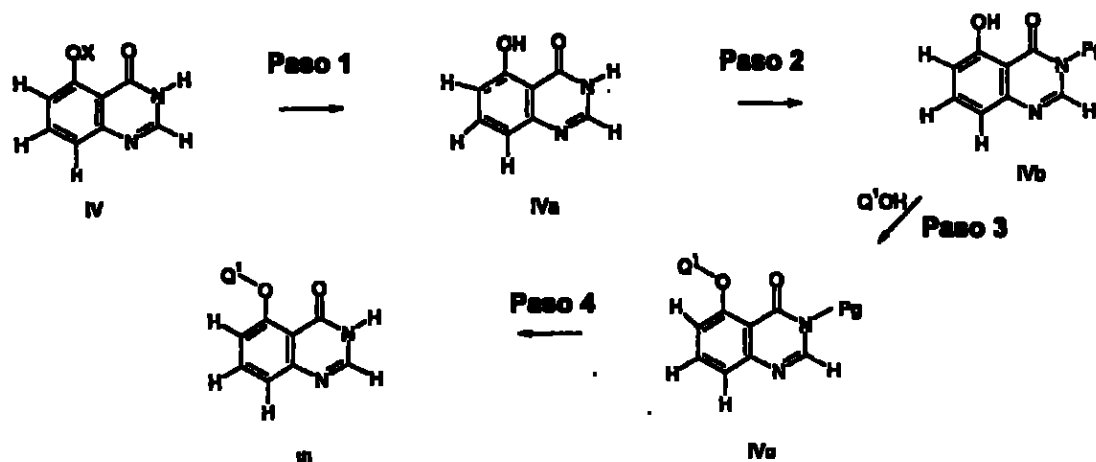

necesario, puede hacerse reaccionar con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo o una mezcla de tetracloruro de carbono y trifenilfosfina, a partir de lo cual cualquier grupo protector, que esté presente, se retira por medios tradicionales. La reacción se lleva convenientemente a cabo en un solvente inerte apropiado, por ejemplo 1,2-dicloroetano o N,N-dimetilformamida convenientemente en la presencia de una base tal como una base orgánica, por ejemplo di-isopropiletilamina. La reacción se lleva convenientemente a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, 0 a 150°C, preferiblemente a temperatura de reflujo, o cerca de ella, del solvente de reacción.

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

El compuesto de fórmula I puede prepararse también usando un proceso abreviado comenzando a partir del compuesto de fórmula III, en donde el compuesto de la Fórmula  $Q^2NHR^1$  se hace reaccionar con el compuesto de fórmula II luego de la halogenación del compuesto de fórmula III. El uso de tal proceso abreviado evita la necesidad de aislar el compuesto de fórmula II antes de la reacción con el compuesto de fórmula  $Q^2NHR^1$ .

La 3,4-dihidroquinazolin-4-ona de fórmula III puede obtenerse usando procedimientos tradicionales. Por ejemplo, cuando Z es un átomo de oxígeno, el compuesto de fórmula III puede prepararse como se ilustra por Esquema de Reacción 1 comenzando con el compuesto de fórmula IV.

#### Esquema de Reacción 1

318  
R/4

en donde Q<sup>1</sup> son como se define arriba en el texto, X es (1-6C)alquilo (por ejemplo metilo) o bencilo, y Pg es un grupo protector amina apropiado.

Notas:

#### Paso (1)

Cuando X es (1-6C)alquilo, puede escindirse del compuesto de fórmula IV por métodos tradicionales, tales como por tratamiento del compuesto de fórmula IV con, por ejemplo:

- (i) un (1-6C)alquilsulfuro de metal alcalino tal como etanotiolato de sodio; (ii) un diarilfosfuro de metal alcalino tal como difenilfosfuro de litio; (iii) un trihalogenuro de boro o aluminio tal como tribromuro de boro;
- (iv) bromuro de magnesio en piridina; o
- (v) hidrocloreuro de piridina en piridina.

Generalmente, la reacción de escisión se lleva a cabo a una temperatura en el rango de desde, por ejemplo, 40 a 150°C.

Cuando X es bencilo, puede escindirse a partir del compuesto de fórmula IV por, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácido, por ejemplo por tratamiento del compuesto de fórmula IV con ácido trifluoroacético. Convenientemente la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango de 30 a 120°C, por ejemplo 70°C.

#### Paso (2)

El grupo protector Pg se agrega a la 3,4-dihidro-5-hidroxiquinazolin-4-ona de fórmula IVa usando técnicas tradicionales. Por ejemplo un Pg

319

apropiado es un grupo pivaloiloximetilo que puede agregarse al compuesto de fórmula IVa haciendo reaccionar el compuesto de fórmula IVa con clorometilpivalato en la presencia de una base apropiada tal como hidruro de sodio.

### Paso (3)

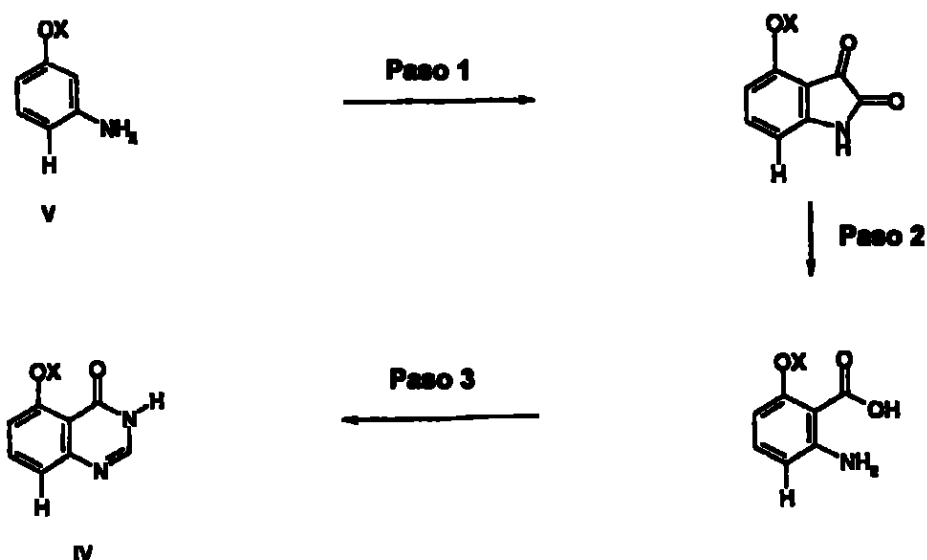
El grupo Q<sup>1</sup>O puede introducirse acoplando el compuesto de fórmula IVb con un compuesto de la Fórmula Q<sup>1</sup>OH en la presencia de un agente deshidratante apropiado. Condiciones adecuadas para la reacción de acoplamiento se describen más adelante con referencia al proceso (b).

### Paso (4)

El grupo protector Pg puede retirarse usando métodos tradicionales, por ejemplo cuando Pg es un grupo pivaloiloximetilo, éste puede retirarse tratando el compuesto de fórmula IVc con una solución de amoníaco metanólico.

El compuesto de fórmula IV puede, por ejemplo, prepararse a partir de una anilina de la Fórmula V como se ilustra en Esquema de Reacción 2.

### Esquema de Reacción 2



en donde X es como se define arriba en el texto.

### Notas:

Pasos 1 y 2 pueden llevarse a cabo usando condiciones análogas a los procesos descritos en Organic Syntheses, Coll Vol 1, p 327-330; J Org Chem 1969, 34, 3484-3489.

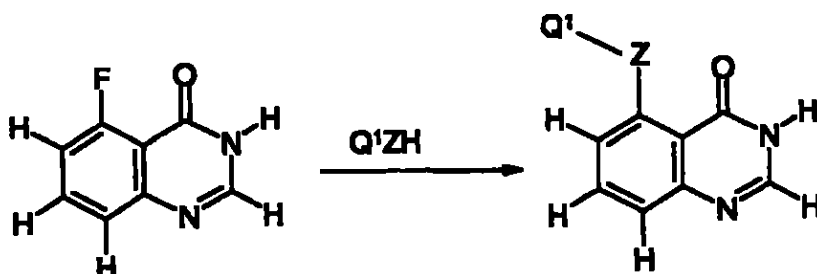
320  
152

Paso 3 puede llevarse a cabo usando condiciones análogas al proceso descrito en J. Org. Chem. 1952, 17, 141-148; J Med Chem 1994, 37, 2106-2111.

Anilinas de fórmula V son compuestos disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o pueden prepararse usando procesos bien conocidos en el arte.

En un proceso alternativo el compuesto de fórmula III puede obtenerse de acuerdo con el Esquema de Reacción 1a:

Esquema de Reacción 1a

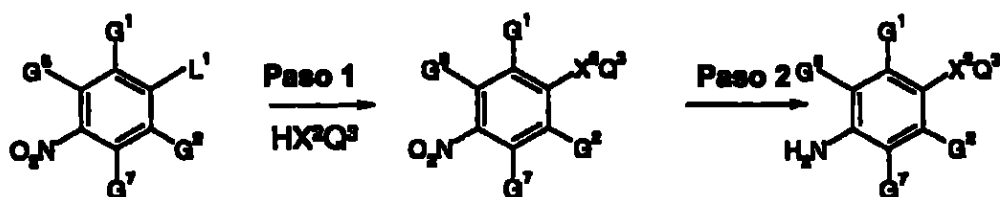


La reacción se realiza convenientemente en la presencia de una base apropiada. Bases adecuadas son como se describen aquí bajo proceso (a), por ejemplo hidruro de sodio. La reacción se lleva convenientemente a cabo en un solvente inerte apropiado, por ejemplo N,N-dimetilacetamida. El Esquema de Reacción 1a es particularmente idóneo para la preparación de compuestos de la fórmula III en la cual Z es O. El material inicial 5-fluoro-3,4-dihidroquinazolina se obtiene comercialmente o puede prepararse usando métodos tradicionales, por ejemplo como se describen en J. Org. Chem. 1952, 17, 164-176.

Compuestos de la Fórmula  $Q^2NHR^1$  son compuestos disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o pueden prepararse usando métodos sintéticos tradicionales. Por ejemplo, cuando  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia el compuesto de la Fórmula  $Q^2NHR^1$  puede prepararse de acuerdo con Esquema de Reacción 3 o Esquema 4.

Esquema de Reacción 3

321



en donde  $X^2$  es como se define arriba,  $NR^6$ , S, O ó  $NR^6C(R^6)_2$  y  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^6$ ,  $G^7$ ,  $L^1$ ,  $Q^3$  y  $R^6$  son como se define arriba en el texto, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y, a partir de entonces, cualquier grupo protector que esté presente se retira por medios tradicionales.

### Notas

Paso 1 puede efectuarse bajo condiciones análogas a las usadas en proceso (a) descrito arriba. Los compuestos de la Fórmula  $HX^2Q^3$  se obtienen en el comercio, o se conocen en la literatura, o pueden prepararse usando procesos bien conocidos en el arte.

La reducción del grupo nitro en paso 2 puede llevarse a cabo bajo condiciones estándar, por ejemplo por hidrogenación catalítica sobre un catalizador platino/carbón, paladio/carbón o níquel, tratamiento con un metal tal como hierro, cloruro de titanio, cloruro de estaño (II) o indio, o tratamiento con otro agente reductor adecuado tal como ditionito de sodio.

En una variación del proceso (a) la reducción del compuesto nitro en paso 2 de Esquema de Reacción 3 puede llevarse a cabo como se describe arriba, seguida directamente con la reacción con el compuesto de fórmula II en un proceso abreviado, evitando así la necesidad de aislar el compuesto de la Fórmula  $Q^2NHR^1$ .

Cuando  $Q^2$  es un compuesto de la Fórmula 1a en la cual  $X^2$  es  $OCH_2$  compuestos de la Fórmula  $Q^2NHR^1$  puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto nitro inicial mostrado en Esquema de Reacción 3, en el cual  $L^1$  es OH, con un compuesto de la Fórmula  $Q^3CH_2$ -halogenuro (por ejemplo  $Q^3CH_2$ -bromuro). El grupo nitro puede reducirse entonces a un grupo amino usando paso 2 del proceso en Esquema de Reacción 3. Tales compuestos pueden también prepararse haciendo reaccionar el

322

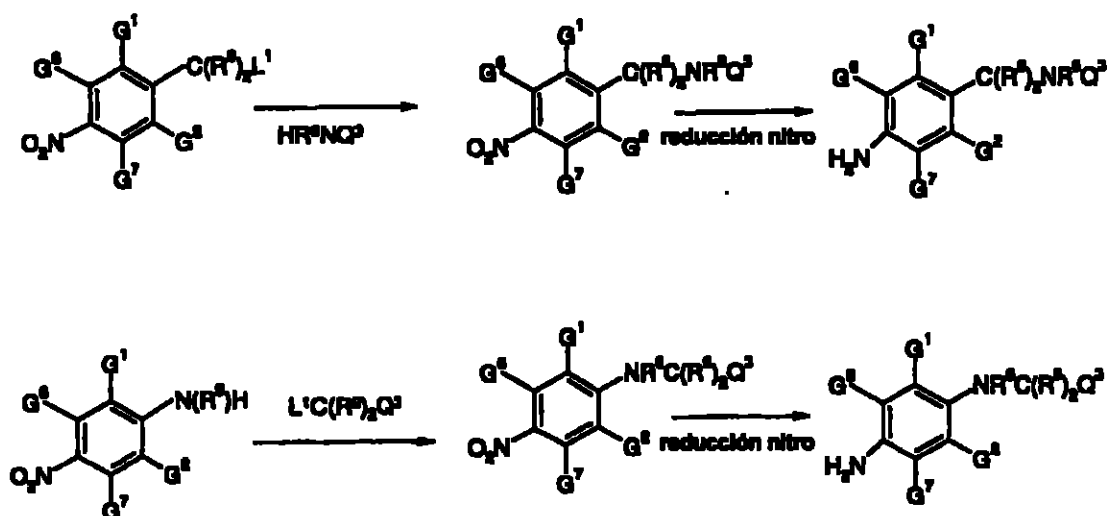
compuesto nitro inicial mostrado en Esquema de Reacción 3, en el cual  $L^1$  es halogenuro, con un compuesto de la Fórmula  $Q^3CH_2OH$ , seguido por la reducción del grupo nitro como se describe arriba en Esquema de Reacción 3.

Los compuestos de la fórmula  $Q^3CH_2OH$  se conocen o pueden prepararse usando métodos conocidos, por ejemplo por reducción del éster correspondiente de la fórmula  $Q^3COOR$ , en donde R es, por ejemplo (1-6C)alquilo, o bencilo, con un agente reductor apropiado, por ejemplo borohidruro de sodio.

Cuando  $Q^2$  es un compuesto de la fórmula 1a en la cual  $X^2$  es  $OCH_2$  compuestos de la Fórmula  $Q^2NHR^1$  puede prepararse, por ejemplo, acoplando el compuesto nitro inicial mostrado en Esquema de Reacción 3, en el cual  $L^1$  es OH, con un compuesto de la fórmula  $Q^3CH_2OH$ , convenientemente en la presencia de un agente deshidratante apropiado. Las condiciones adecuadas para realizar esta reacción son análogas a las descritas más abajo en relación con Proceso (b).

Cuando  $Q^2$  es un compuesto de la fórmula 1a en el cual  $X^2$  es  $C(R^6)_2NR^6$  ó  $NR^6C(R^6)_2$  compuesto de la fórmula  $Q^2NHR^1$  puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con Esquema de Reacción 3a:

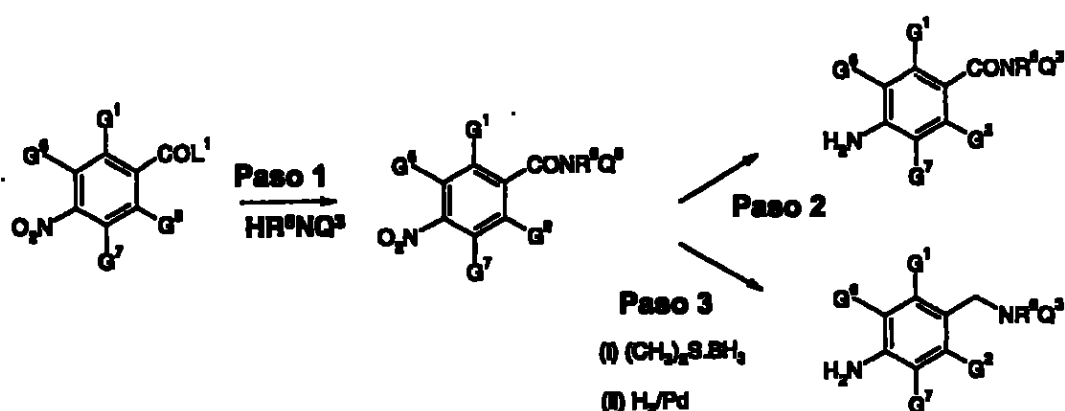
#### Esquema de Reacción 3a



en donde  $G^1, G^2, G^6, G^7, L^1, Q^3$  y  $R^6$  son como se define más arriba en el texto excepto que se protege, si es necesario, cualquier grupo funcional, y, a partir de entonces, se retira por medios tradicionales cualquier grupo

protector que se halle presente. El primer paso de Esquema de Reacción 3a puede efectuarse bajo condiciones análogas a las usadas en proceso (a) descrito arriba. Los compuestos nitro iniciales y los compuestos de la fórmula  $Q^3NR^6H$  y  $Q^3C(R^6)_2L^1$  se obtienen en el comercio, o se conocen en la literatura, o pueden prepararse usando procesos bien conocidos en el arte. La reducción del grupo nitro en paso 2 puede llevarse a cabo bajo condiciones análogas a las descritas arriba para Esquema de Reacción 3.

#### Esquema de Reacción 4



en donde  $G^1, G^2, G^6, G^7, Q^3$  y  $R^6$  son como se definen más arriba en el texto, excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional, y, a partir de entonces, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que se halle presente, y  $L^1$  es un grupo saliente apropiado tal como halogenuro, por ejemplo cloro.

#### Notas

Apropiadas para la preparación de aquellos compuestos en donde  $X^2$  es CO ó  $CH_2NR^6$ .

Paso 1 puede llevarse a cabo bajo condiciones análogas a las usadas en proceso (a) descrito arriba.

La reducción del grupo nitro en paso 2 puede llevarse a cabo como se describe arriba en Esquema de Reacción 3.

Cuando  $Q^2$  es un compuesto de la fórmula Ia en el cual  $X^2$  es CO y  $Q^3$  es un grupo heterociclilo, con contenido de nitrógeno, enlazado a  $X^2$  por un átomo de nitrógeno, el compuesto de la fórmula  $Q^2NHR^1$  puede prepararse acoplando el compuesto nitro inicial mostrado en Esquema de Reacción 3, en el cual  $L^1$  es carboxi, con un compuesto de la fórmula  $Q^3H$  en la



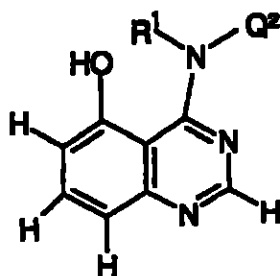
presencia de un agente acoplante adecuado, por ejemplo O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluoro-fosfato (HATU). Condiciones adecuadas para esta reacción son análogas a las descritas en relación con proceso (j) más adelante.

Cuando  $Q^2$  es un compuesto de la fórmula Ib, Ic, Id y Ie, el compuesto de la fórmula  $Q^2NHR^1$  puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un nitro-indol o nitro indazol apropiado con un compuesto de la fórmula  $Q^4X^3$ -halogenuro, convenientemente en la presencia de una base. La reacción se lleva convenientemente a cabo en un solvente inerte adecuado, bajo condiciones análogas a las descritas para Proceso (a). El grupo nitro en el indol o indazol resultante puede reducirse entonces a un grupo amino usando un proceso análogo al descrito en paso 2 en el Esquema de Reacción 3.

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



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



VI

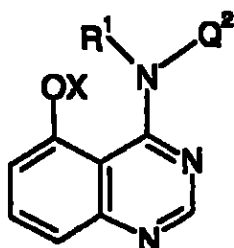
en donde  $R^1$  y  $Q^2$  tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto excepto que se protege, si es necesario, cualquier grupo funcional, a partir de lo cual cualquier grupo protector, que se halle presente, se retira por medios tradicionales.

Un agente deshidratante apropiado es, por ejemplo, un reactivo de

325  
29/2

carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o una mezcla de un compuesto azo tal como azodicarboxilato dietílico o di-tert-butílico y una fosfina tal como trifenilfosfina. La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un solvente o diluyente inerte apropiado, por ejemplo un solvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el rango, por ejemplo, 0 a 150°C, preferiblemente a temperatura ambiente, o cerca de ella.

La quinazolina de la fórmula VI puede obtenerse por procedimientos tradicionales. Por ejemplo, por escisión del grupo representado por X a partir del compuesto de la fórmula VII



VII

en donde X es como se define más arriba en el texto y R¹ y Q² tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto excepto que se protege, si es necesario, cualquier grupo funcional, a partir de lo cual cualquier grupo protector, que se halle presente, se retira por medios tradicionales.

La reacción de escisión se lleva convenientemente a cabo como se describe más arriba en el texto en relación con paso (1) en Esquema de Reacción 1.

El compuesto de Fórmula VII puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) como se define más arriba en el texto, con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo o una mezcla de tetracloruro de carbono y trifenilfosfina. El compuesto resultante se hace reaccionar luego con un compuesto de la fórmula



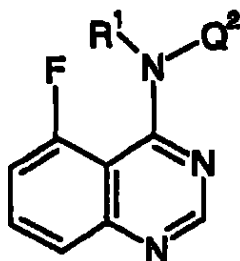
326  
327

en donde  $Q^2$  y  $R^3$  tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto excepto que se protege, si es necesario, cualquier grupo funcional, a partir de lo cual cualquier grupo protector, que se halle presente, se retira por medios tradicionales. La reacción de halogenación puede realizarse bajo condiciones análogas a las descritas arriba en relación con la reacción con el compuesto de la fórmula III. La reacción subsiguiente con el compuesto de la fórmula  $Q^2NHR^1$  puede realizarse bajo condiciones análogas a las descritas arriba en relación con la reacción con el compuesto de la fórmula II.

Proceso (c) Para la producción de aquellos compuestos de la fórmula I en donde Z es un átomo de oxígeno, la reacción [se lleva a cabo], convenientemente en la presencia de una base apropiada, de un alcohol de la fórmula



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



VIII

en donde  $R^1$  y  $Q^2$  tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto excepto que se protege, si es necesario, cualquier grupo funcional, a partir de lo cual cualquier grupo protector, que se halle presente, se retira por medios tradicionales.

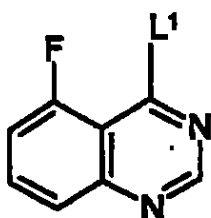
Una base apropiada incluye, por ejemplo una base fuerte no nucleófila tal como un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio, o una amida de metal alcalino, por ejemplo di-isopropilamida de litio (LDA).

La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un

327  
92/3

solvente o diluyente inerte apropiado, por ejemplo un solvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un solvente orgánico 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 cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, 10 a 250°C, preferiblemente en el rango 40 a 150°C. Convenientemente, esta reacción puede realizarse también calentando los reactivos en un recipiente sellado usando un aparato de calefacción apropiado tal como un calentador de microondas.

La quinazolina de la fórmula VIII puede obtenerse por procedimientos tradicionales. Por ejemplo, una quinazolina de la fórmula IX



IX

en donde  $L^1$  es un grupo desplazable como se define más arriba en el texto (tal como halógeno, por ejemplo cloro), puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula



en donde  $Q^2$  y  $R^1$  tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto excepto que se protege, si es necesario, cualquier grupo funcional, a partir de lo cual cualquier grupo protector, que se halle presente, se retira por medios tradicionales. La reacción puede realizarse bajo condiciones análogas a las descritas arriba bajo Proceso (a).

La quinazolina de fórmula IX puede obtenerse usando métodos tradicionales, por ejemplo 5-fluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona puede estar reaccionando con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo o una mezcla de tetracloruro de carbono y trifenilfosfina, luego de lo cual cualquier punto protector que se halle

308  
329

presente puede retirarse por medios tradicionales, como se describe en relación con el Proceso (a) más arriba.

**Proceso (d)** Para la producción de aquellos compuestos de la fórmula I en donde  $Q^1$ , ó  $Q^2$  contiene un grupo amino primario o secundario, la escisión del compuesto correspondiente de fórmula I en donde  $Q^1$ , ó  $Q^2$  contiene un grupo amino primario o secundario protegido.

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

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

Un agente alquilante apropiado es, por ejemplo, cualquier agente conocido en el arte para la alquilación de hidroxilo a alcoxi o alcoxi sustituido, o para la alquilación de amino a alquilamino o alquilamino sustituido, por ejemplo un halogenuro de alquilo o alquilo sustituido, por ejemplo un cloruro de (1-6C)alquilo, bromuro o yoduro, un cloruro de (1-6C)alquilo sustituido, bromuro o yoduro, convenientemente en la presencia de una base apropiada como se define más arriba en el texto, en un solvente o diluyente inerte apropiado como se define más arriba en el texto y a una temperatura en el rango, por ejemplo, 10 a 140°C, convenientemente a temperatura ambiente, o cerca de ella. Puede usarse un procedimiento análogo para introducir grupos (2-6C)alquenilo.

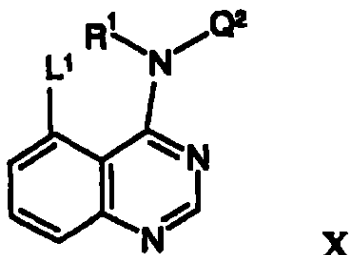
329

opcionalmente sustituidos, (2-6C)alquenilamino, (2-6C)alquiniloxi o (2-6C)alquinilamino en  $Q^1$ , ó  $Q^2$ . Ejemplos de sustituyentes que pueden introducirse a un compuesto de fórmula I usando este proceso (e) incluyen, por ejemplo la sustitución de un grupo NH en un heterociclilo representado por  $Q^1$  con un grupo etilo, alilo, 2-propinilo, 2-metoxietilo o acetilmetilo, carbamoilo o metanosulfonilo.

**Proceso (f)** Para la producción de aquellos compuestos de la fórmula I en donde  $Q^1$  contiene un grupo (1-6C)alcoxi amino-hidroxi-disustituido (tal como 2-hidroxi-3-piperidinopropoxi, 2-hidroxi-3-metilaminopropoxi, 3-dimetilamino-2-hidroxiopropoxi o 3-[N-(3-dimetilaminopropil)-N-metilamino]-2-hidroxiopropoxi), la reacción de un compuesto de la fórmula I en donde  $Q^1$  contiene un grupo (1-6C)alcoxi epoxi-sustituido con un compuesto heterociclilo o una amina apropiada.

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

**Proceso (g)** La reacción, convenientemente en la presencia de una base apropiada como se define más arriba en el texto, de una quinazolina de la fórmula X



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



en donde  $Q^1$  y Z tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto excepto que se protege, si es necesario, cualquier grupo

330  
25

funcional, a partir de lo cual cualquier grupo protector, que se halle presente, se retira por medios tradicionales.

La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de una base apropiada, tal como un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio.

La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un diluyente o transportador inerte apropiado como se define más arriba en el texto y a una temperatura en el rango 10 a 150°C, preferiblemente a 50°C, o cerca.

El compuesto de Fórmula X puede prepararse usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación de fórmula VIII, excepto que el átomo 5-fluoro se reemplaza por L<sup>1</sup>.

Proceso (h) Para la producción de aquellos compuestos de la fórmula I en donde Q<sup>1</sup> contiene un grupo (1-6C)alcoxi amino-sustituido (tal como 3-piperidinopropoxi, 3-metilaminopropoxi ó 3-dimetilaminopropoxi), la reacción de un compuesto de la fórmula I en donde Q<sup>1</sup>, contiene un grupo (1-6C)alcoxi halógeno-sustituido con una amina apropiada o un heterociclo que contiene un grupo NH de anillo.

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

Proceso (i) Para la producción de aquellos compuestos de la fórmula I en donde un grupo heterociclilo en Q<sup>1</sup> ó Q<sup>3</sup> contiene un S- o N-óxido, la oxidación de un anillo N o átomo S en un compuesto de la fórmula (I). Agentes oxidantes adecuados incluyen, por ejemplo, un perácido (tal como ácido m-cloroperbenzoico) o ácido perftálico. La reacción se lleva convenientemente a cabo en un solvente o diluyente inerte apropiado (tal como diclorometano) a una temperatura apropiada (tal como -5 a 50°C).

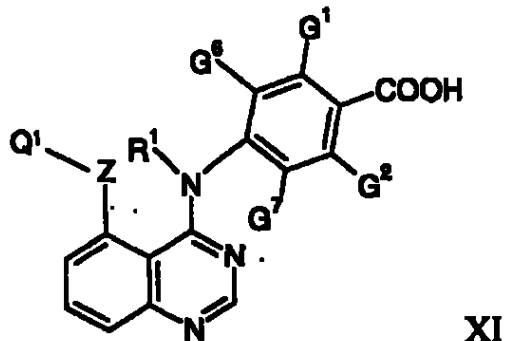
Proceso (j) Para la producción de aquellos compuestos de la fórmula I en donde Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula 1a donde:

(i) el grupo X<sup>2</sup>-Q<sup>3</sup> es CON(R<sup>6</sup>)Q<sup>3</sup> en donde R<sup>6</sup> y Q<sup>3</sup> son como se

**definen más arriba en el texto, o**

(ii) el grupo  $X^2-Q^3$  es  $COQ^3$  y  $Q^3$  es un grupo heterociclilo enlazado a nitrógeno,

**el acoplamiento de la quinazolina carboxi sustituida de la fórmula XI**



o un derivado reactivo del mismo, con una amina de la fórmula  $\text{NH}(\text{R}^6)\text{Q}^3$  ó  $\text{Q}^3\text{H}$  (cuando  $\text{Q}^3$  es un grupo heterociclilo con contenido de nitrógeno, por ejemplo homopiperidina) según sea apropiado, en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{Q}^1$ ,  $\text{Q}^3$ ,  $\text{Z}$ ,  $\text{G}^1$ ,  $\text{G}^2$ ,  $\text{G}^6$  y  $\text{G}^7$  son como se define más arriba en el texto excepto que se protege, si es necesario, cualquier grupo funcional, a partir de lo cual cualquier grupo protector, que se halle presente, se retira por medios tradicionales. La reacción de acoplamiento se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un agente acoplante adecuado, tal como una carbodimida, o un agente de acoplamiento peptídico adecuado, por ejemplo  $\text{O}-(7\text{-azabenzotriazol-1-il})\text{-N,N,N',N'}$ -tetrametiluronio hexafluoro-fosfato. La reacción de acoplamiento se lleva convenientemente a cabo en un solvente inerte tal como 1-metil-2-pirrolidinona, preferiblemente en la presencia de una base apropiada, tal como una amina orgánica, por ejemplo di-isopropiletilamina.

Por 'derivado reactivo' de un compuesto por la fórmula XI se da a entender un derivado de ácido carboxílico de fórmula XI que reaccionará con la amina para proporcionar la amida correspondiente amida. Tales derivados reactivos incluyen, por ejemplo, un cloruro de ácido del compuesto de Fórmula XI.

**El compuesto de Fórmula XI puede prepararse usando proceso (a) de arriba haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un ácido 4-**



332  
M  
M

amin benzoico apropiadamente protegido (por ejemplo un 4-aminobenzoato de alquilo o arilo), seguido por el retiro del grupo protector ácido carboxílico usando una técnica de desprotección tradicional para el retiro de tales grupos (por ejemplo hidrólisis de ácido en HCl)

Proceso (k) Para la producción de aquellos compuestos en donde  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia en donde:

(i)  $X^2Q^3$  es  $OCH_2Q^3$  y  $Q^3$  es arilo o heteroarilo o

(ii)  $X^2Q^3$  es  $OQ^3$  y  $Q^3$  es heteroarilo,

la reacción, opcionalmente en la presencia de una base, de un compuesto de fórmula I en donde  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto excepto que el grupo  $X^2Q^3$  en fórmula Ia es OH, con un compuesto de la fórmula  $L^1CH_2Q^3$  ó  $L^1Q^3$  en donde  $L^1$  es un grupo desplazable, y  $Q^3$  es como se define más arriba en el texto excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional, y, a partir de entonces, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que se halle presente. Grupos desplazables adecuados son, por ejemplo halógeno tal como cloro, o alcanosulfonilo, tal como mesilo. La reacción se lleva convenientemente a cabo en un solvente inerte tal como (sic) o un solvente aprótico dipolar por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido, o acetonitrilo. La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de una base apropiada, como se describe en relación con el proceso (a) más arriba, tal como un carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de potasio. Generalmente la reacción se realiza adecuadamente a una temperatura de desde -10 a 120°C, convenientemente a temperatura ambiente, o cerca de ella.

El material inicial, el compuesto de fórmula I en donde  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia en donde  $X^2Q^3$  es OH puede prepararse usando un proceso análogo a uno de los descritos aquí para la preparación de compuestos de la Fórmula I. Por ejemplo, el Proceso (a) puede usarse en donde un compuesto de la Fórmula II como se describe más arriba en el texto se hace reaccionar con un 4-aminofenol apropiado. Compuestos de la

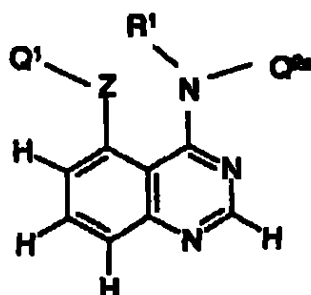
333  
X  
H

fórmula  $L^1CH_2Q^3$  ó  $L^1Q^3$  son conocidos o pueden prepararse usando procedimientos tradicionales.

**Proceso (l)** Para la producción de aquellos compuestos de la fórmula I en donde cualquiera de  $Q^1$  contiene un grupo (2-6C)alcanoilamino, (2-6C)alcanoilamino sustituido, la acilación de un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde  $Q^1$  contiene un grupo amino. Un agente acilante adecuado es, por ejemplo, cualquier agente conocido en el arte para la acilación de amino a acilamino, por ejemplo un halogenuro de acilo, por ejemplo un cloruro de (2-6C)alcanoilo o bromuro, convenientemente en la presencia de una base apropiada, como se define más arriba en el texto, un anhídrido de ácido alcanoico o anhídrido mixto, por ejemplo un anhídrido de ácido (2-6C)alcanoico tal como anhídrido acético o el anhídrido mixto formado por la reacción de un ácido alcanoico y un halogenuro de (1-4C)alcoxycarbonilo, por ejemplo un cloruro de (1-4C)alcoxycarbonilo, en la presencia de una base apropiada como se define más arriba en el texto. En general, la acilación se lleva a cabo en un solvente o diluyente inerte apropiado como se define más arriba en el texto y a una temperatura, en el rango, por ejemplo,  $-30^{\circ}C$  a  $120^{\circ}C$ , convenientemente a temperatura ambiente, o cerca de ella.

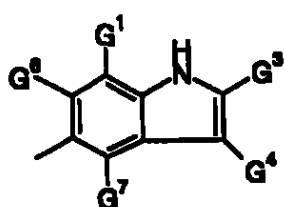
Puede usarse un proceso análogo para preparar compuestos de la fórmula I que contiene un grupo (1-6C)alcanosulfonilamino o un grupo alcanosulfonilamino sustituido, excepto que el (1-6C)alcanosulfonilhalogenuro correspondiente o el alcanosulfonilhalogenuro sustituido (por ejemplo cloruro de metanosulfonilo) se utiliza en lugar del acilhalogenuro.

**Proceso (m):** Para la producción de aquellos compuestos de la fórmula I en donde  $Q^2$  es un derivado de indol o indazol de la fórmula Ib, Ic, Id o Ie como se define más arriba en el texto, la reacción, convenientemente en la presencia de una base apropiada, de un compuesto de la Fórmula  $Q^4X^3L^1$ , en donde  $L^1$  es un grupo desplazable y  $Q^4$  y  $X^3$  tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional con un compuesto de la Fórmula XII,

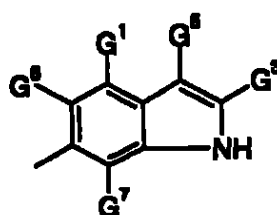
3341  
234

XII

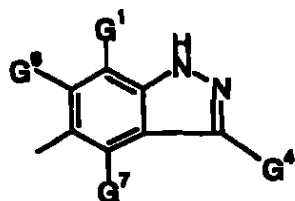
en donde  $Q^1$  y  $R^1$  tienen los significados definidos más arriba en el texto, excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional, y  $Q^{2a}$  se selecciona de un compuesto de la Fórmula Ib', Ic', Id' y Ie'



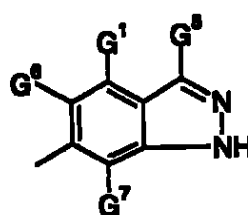
Ib'



Ic'



Id'



Ie'

en donde  $G^1$ ,  $G^4$ ,  $G^5$ ,  $G^6$  y  $G^7$  tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto, excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional, tras lo cual se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que se halle presente.

Grupos desplazables apropiados representados por  $L^1$  son como se describe más arriba en el texto en relación con el proceso (a), tales como halógeno, por ejemplo cloro.

La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de una base. Bases apropiadas son como se describe más arriba en el texto en

335  
336

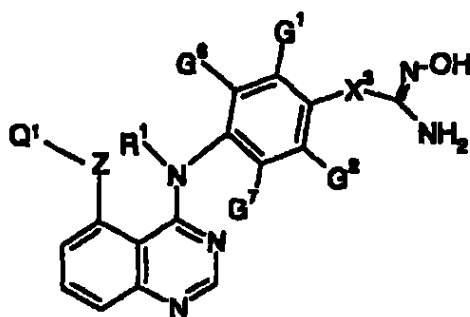
relación con el Proceso (a), por ejemplo hidruro de sodio.

La reacción se realiza convenientemente en un solvente inerte adecuado, por ejemplo o un solvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidin-2-ona. La reacción se lleva convenientemente a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, 10 a 250°C, preferiblemente en el rango 20 a 80°C.

El material inicial de la fórmula XII puede obtenerse usando procesos análogos a los descritos aquí, por ejemplo empleando proceso (a) haciendo reaccionar una quinazolina de la Fórmula II como se describe más arriba en el texto con el derivado indol amino sustituido o indazol apropiados de los compuestos de las fórmulas Ib', Ic', Id' o le'.

Compuestos de la fórmula  $Q^4X^3L^1$  son conocidos o pueden prepararse usando procedimientos tradicionales.

Proceso (n) Para la producción de aquellos compuestos de la fórmula I en donde  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia en donde  $Q^3$  es 1,2,4-oxadiazol-4-ilo, ó 1,2,4-oxadiazol-4-ilo 5-alquil sustituido, el cierre de anillo de la hidroxiamidina de la Fórmula XIII

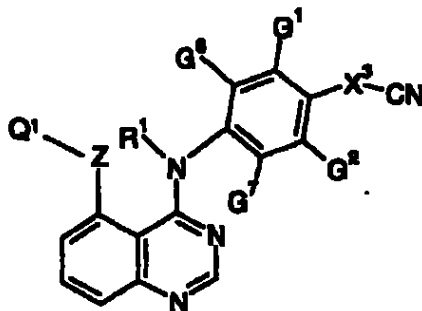


XIII

en donde  $Q^1$ , Z,  $R^1$ ,  $X^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^6$  y  $G^7$  tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto, excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional con un ortoéster de la Fórmula  $RCO(OCH_3)$  o ácido carboxílico de la Fórmula  $RCOOH$ , en donde R es hidrógeno o (1-6C)alquilo, tras lo cual se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que se halle presente. La reacción se realiza convenientemente en la presencia de un ácido, tal como ácido fórmico. La reacción puede efectuarse a una temperatura de desde temperatura ambiente hasta 120°C,

preferiblemente a temperatura ambiente o cerca de ella. El Proceso (n) es especialmente adecuado para aquellos compuestos de la fórmula I en donde  $X^3$  es  $OCH_2$ .

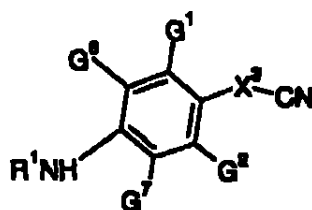
La hidroxiamidina de la Fórmula XIII puede prepararse por procedimientos tradicionales, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula XIV



XIV

en donde  $Q^1$ , Z,  $R^1$ ,  $X^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^6$  y  $G^7$  tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto, excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional con hidroxilamina, convenientemente en la presencia de una base, tras lo cual se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que se halle presente. Bases apropiadas que pueden usarse en esta reacción son como se define más arriba en el texto en relación con el proceso (a), por ejemplo un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio. La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un solvente inerte adecuado tal como un solvente polar, por ejemplo en etanol acuoso. La reacción se lleva convenientemente a cabo a una temperatura de desde 30 a 100°C, por ejemplo desde 70 a 100°C.

El compuesto de la Fórmula XIV puede prepararse usando un proceso análogo a los descritos aquí para la preparación de compuestos de la fórmula I. Por ejemplo proceso (a) puede usarse haciendo reaccionar una quinazolina de la Fórmula II como se define más arriba en el texto con una anilina de la Fórmula XV:

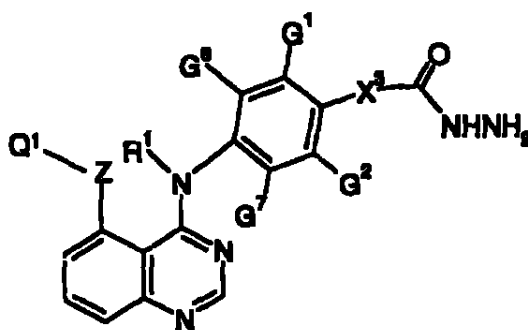


XV

en donde  $R^1$ ,  $X^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^6$  y  $G^7$  tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto, excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional tras lo cual se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que se halle presente. Condiciones apropiadas para esta reacción son como se describen para proceso (a).

Anilinas de fórmula XV son conocidos o pueden prepararse usando técnicas tradicionales, por ejemplo empleando procesos análogos a los descritos más arriba para la preparación de materiales iniciales de la Fórmula  $Q^2NHR^1$ . Por ejemplo, cuando  $X^3$  es  $OCH_2$  el compuesto de la Fórmula XV puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto nitro inicial mostrado en el Esquema de Reacción 3 en el cual  $L^1$  es OH con cloroacetonitrilo. El grupo nitro puede reducirse entonces a un grupo amino usando paso 2 del proceso en el Esquema de Reacción 3.

**Proceso (o)** Para la producción de aquellos compuestos de la fórmula I en donde  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia en donde  $Q^3$  es 5-amino-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, la ciclización, convenientemente en la presencia de una base, del compuesto de la Fórmula XVI

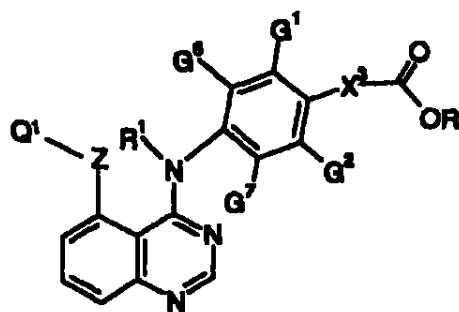


XVI

en donde Q<sup>1</sup>, Z, R<sup>1</sup>, X<sup>3</sup>, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto, excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional con un halogenuro cianógeno (por ejemplo bromuro cianógeno), tras lo cual se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que se halle presente.

Bases adecuadas que pueden usarse en esta reacción son como se define más arriba en el texto en relación con el proceso (a), por ejemplo carbonato hidrogenado de potasio. La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un solvente inerte apropiado tal como un solvente polar, por ejemplo en etanol acuoso. La reacción se lleva convenientemente a cabo a una temperatura de desde -10 a 40°C, por ejemplo desde -5°C a temperatura ambiente.

Compuestos de la fórmula XVI puede prepararse por procedimientos tradicionales, por ejemplo haciendo reaccionar, convenientemente en la presencia de una base, un éster de fórmula XVII



XVII

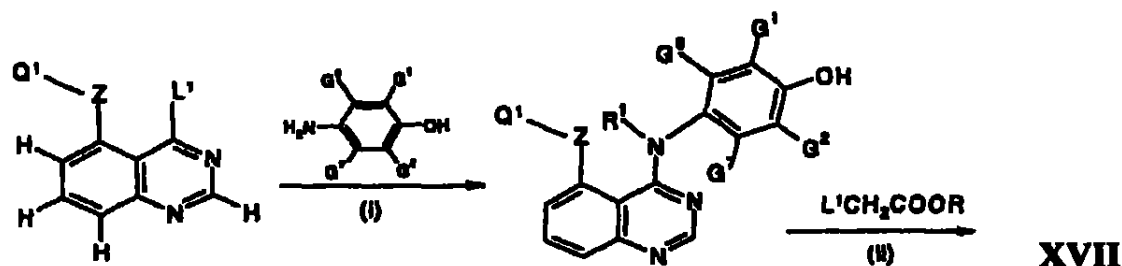
en donde R es (1-6C)alquilo o bencilo y Q<sup>1</sup>, Z, R<sup>1</sup>, X<sup>3</sup>, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto, excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional con hidrazina, tras lo cual se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que se halle presente. Bases adecuadas que pueden usarse son como se define más arriba en el texto en relación con el proceso (a), por ejemplo una base orgánica tal como piridina. La reacción se realiza convenientemente en un solvente inerte apropiado tal como, por ejemplo etanol.

El éster de fórmula XVII puede prepararse usando un proceso

3390  
Z

análogo a los descritos aquí para la preparación de compuestos de la fórmula I. Por ejemplo cuando  $X^3$  es  $OCH_2$ , compuestos de la fórmula XVII pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de Reacción 5.

**Esquema de Reacción 5**

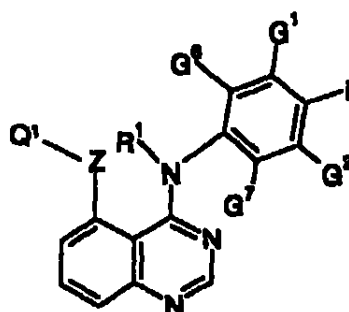


en donde R es (1-6C)alquilo o bencilo y  $Q^1$ , Z,  $R^1$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^6$ ,  $G^7$  y cada  $L^1$  tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto, excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional,

(i) se realiza convenientemente bajo condiciones análogas a las descritas aquí para el proceso (a) más arriba en el texto.

(ii) se realiza convenientemente bajo condiciones análogas a las descritas para proceso (k) más arriba en el texto.

**Proceso (p)** Para la producción de aquellos compuestos de la fórmula I en donde  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia en donde  $Q^3$  es arilo o heteroarilo y  $X^3$  es S, el acoplamiento del compuesto de fórmula XVIII



**XVIII**

en donde  $Q^1$ , Z,  $R^1$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^6$  y  $G^7$  tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto, excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional con un compuesto de la Fórmula  $Q^3SH$ , en donde  $Q^3$  es arilo o heteroarilo como se define más arriba en el texto, excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional en la presencia de



340  
X  
R

bromuro cuproso, y una base, tras lo cual se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que se halle presente.

Bases adecuadas para la reacción incluyen, por ejemplo bases orgánicas tales como diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. La reacción se realiza convenientemente bajo condiciones anhidras en un solvente inerte, por ejemplo un solvente hidrocarburo tal como tolueno. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura de desde 80 a 150°C, por ejemplo desde 90 a 130°C.

Compuestos de la fórmula XVIII pueden prepararse usando procesos análogos para la preparación de los compuestos de la fórmula I descritos aquí. Por ejemplo un compuesto de fórmula XVIII puede prepararse usando un proceso análogo al Proceso (a) haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula II con una 4-yodoanilina apropiada.

Proceso (g) Para la producción de aquellos compuestos de la fórmula I en donde Q<sup>1</sup> ó Q<sup>2</sup> contiene un grupo (1-6C)alquilamino, (1-6C)alquilamino sustituido o un grupo heterociclilo enlazado a nitrógeno (por ejemplo cuando Q<sup>1</sup> es 1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexan-4-ilo), al aminación reductora de un grupo aldehído o cetona en un compuesto de fórmula 1, con un grupo (1-6C)alquilamino, (1-6C)alquilamino sustituido o grupo un heterociclilo que contiene un grupo NH en la presencia de un agente reductor apropiado. Un agente reductor apropiado es, por ejemplo, un agente reductor hidruro, por ejemplo un hidruro de aluminio de metal alcalino tal como hidruro de aluminio de litio, ácido fórmico 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 realiza convenientemente en un solvente o diluyente inerte apropiado, por ejemplo tetrahidrofurano o éter dietílico para los agentes reductores más poderosos 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 poderosos tales como triacetoxiborohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio. La reacción se

341  
22  
3

efectúa convenientemente a una temperatura en el rango, por ejemplo, 10 a 100°C, convenientemente a temperatura ambiente, o cerca de ella.

Una aminación reductora análoga a la descrita arriba puede usarse para introducir un grupo alquilo o alquilo sustituido en un grupo amina primario o secundario en un compuesto de la fórmula I por aminación reductora con una cetona correspondiente en la presencia de un agente reductor adecuado. Por ejemplo, para la producción de aquellos compuestos de la fórmula I en donde Q<sup>1</sup> ó Q<sup>2</sup> contiene un grupo N-metilo, el compuesto correspondiente que contiene un grupo NH puede hacerse reaccionar con formaldehído en la presencia de un agente reductor adecuado como se describe arriba.

Proceso (r) La conversión de un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I.

Se notará que algunos de los distintos sustituyentes de anillo en los compuestos de la presente invención pueden introducirse por reacciones de sustitución aromática estándar o generarse por modificaciones tradicionales de grupo funcional bien sea antes o inmediatamente después de los procesos ya mencionados (por ejemplo como en el proceso (r)), y, como tales, se incluyen en el aspecto de los procesos de la invención. Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de la reacción para tales procedimientos son bien conocidos en el arte químico. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un halogenuro de acilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un halogenuro de alquilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo; la sustitución de un

grupo NH en Q<sup>1</sup> ó Q<sup>2</sup> por la reacción con un halogenuro de alquilo opcionalmente sustituido, o halogenuro de alquenilo opcionalmente sustituido, un halogenuro de alquinilo opcionalmente sustituido o halogenuro de alcanilo opcionalmente sustituido.

Cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinazolina de la fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácido, ésta puede obtenerse por, por ejemplo, reacción de dicho derivado de quinazolina con un ácido apropiado usando un procedimiento tradicional.

### Análisis Biológicos

Las actividades inhibitoras de los compuestos se evaluaron en pruebas de proteína tirosina cinasa no basadas en células, así como en análisis de proliferación basados en células, antes de que se evaluara su actividad *in vivo* en estudios de xenoinjerto.

#### **a) Análisis de Fosforilación de Proteína Tirosina Cinasa**

Esta prueba mide la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir la fosforilación de un sustrato polipéptido que contiene tirosina por una enzima seleccionada de la cinasa EGFR, cinasa erbB2 y cinasa erbB4.

Fragmentos intracelulares recombinantes de EGFR, erbB2 y erbB4 (números de acceso X00588, X03363 y L07868 respectivamente) se clonaron y se expresaron en el sistema baculovirus/Sf21. Se prepararon lisados de estas células por tratamiento con tampón de lisis helado (20mM ácido N-2-hidroxietilpiperizino-N'-2-etanosulfónico (HEPES) pH7.5, 150mM NaCl, 10% glicerol, 1% Triton X-100, 1.5mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM etilen glicol-bis(β-aminoetil éter) ácido N',N',N',N'-tetraacético (EGTA), más inhibidores de proteasa y luego se depuran por centrifugación.

La actividad cinasa constitutiva de estas proteínas recombinantes se determinó por su capacidad de fosforilar un péptido sintético (compuesto por un copolímero aleatorio de ácido glutámico, alanina y tirosina en la proporción de 6:3:1). Específicamente, inmunoplaacas Maxisorb™ de 96 pozos se recubrieron con péptido sintético (0.2μg de péptido en 200μl de una solución salina tamponada con fosfato (PBS) e incubada a 4°C durante la noche). Las placas se lavaron en 50mM HEPES pH 7.4 a temperatura

343  
X  
R

ambiente para retirar cualquier exceso de péptido sintético no enlazado. Se evaluaron las actividades EGFR, erbB2 ó erbB4 por incubación en placas recubiertas con péptido durante 20 minutos a temperatura ambiente en 100mM HEPES pH 7.4 a temperatura ambiente, adenosina trifosfato (ATP) a concentración Km para la enzima respectiva, 10mM MnCl<sub>2</sub>, 0.1mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 0.2mM DL-ditiotreitol (DTT), 0.1% Triton X-100 con el compuesto de prueba en DMSO (concentración final de 2.5%). Las reacciones se terminaron por el retiro de los componentes líquidos del análisis seguido por el lavado de las placas con PBS-T (salina tamponada con fosfato con 0.5% Tween 20).

El producto fosfo-péptido inmovilizado de la reacción se detectó por métodos inmunológicos. En primer término, las placas se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente con anticuerpos primarios de anti-fosfotirosina que se criaron en el ratón (4G10 de Upstate Biotechnology). Luego de un lavado extensivo, las placas se trataron anticuerpo secundario anti-ratón de oveja (NXA931 de Amersham) conjugado con peroxidasa de rábano (HRP) durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después de un lavado adicional, se midió colorimétricamente la actividad HRP en cada pozo de la placa usando 22'-azino-di-[3-etilbenztiazolina sulfonato (6)] cristales de sal diamonio (ABTS™ de Roche) como sustrato.

La cuantificación del desarrollo de color y, en consecuencia, de actividad enzimática se logró mediante la medición de absorbencia a 405nm en un lector de microplaca ThermoMax de Molecular Devices. La inhibición de cinasa para un compuesto dado se expresó como un valor IC<sub>50</sub>. Éste se determinó por el cálculo de la concentración de compuesto que se requería para producir una inhibición del 50% de fosforilación en este análisis. El rango de fosforilación se calculó de los valores de control positivo (vehículo más ATP) y negativo (vehículo menos ATP).

#### **b) Análisis de Proliferación de Células KB**

Este análisis mide la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir la proliferación de células KB (carcinoma naso-faríngeo humano obtenido

344  
344

de la American Type Culture Collection (ATCC).

Células KB (carcinoma naso-faríngeo humano obtenido de la ATCC se cultivaron en Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) que contenían 10% suero fetal bovino, 2 mM glutamina y aminoácidos no esenciales a 37°C en un incubador de aire 7.5% CO<sub>2</sub>. Se recolectaron las células de los frascos patrón usando tripsina/ácido etilaminadiaminatetraacético (EDTA). Se midió la densidad celular usando un hemocitómetro y la viabilidad se calculó usando solución trypan blue antes de sembrarse a una densidad de  $1.25 \times 10^3$  células por pozo de una placa de 96 pozos en DMEM que contenía 2.5% suero filtrado con carbón, 1mM glutamina y aminoácidos no esenciales a 37°C en 7.5% CO<sub>2</sub> y se dejaron sedimentar durante 4 horas.

Luego de la adhesión a la placa, las células se tratan con o sin EGF (concentración final de 1ng/ml) y con o sin compuesto en un rango de concentraciones en dimetilsulfóxido (DMSO) (1% final) antes de la incubación durante 4 días. Luego del período de incubación, se determinaron los números de células por retiro del medio por aspiración e incubación con 50µl de bomuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) (patrón 5mg/ml) durante 2 horas. A continuación se retiró la solución MTT por aspiración, se dejó secar al aire y se disolvieron las células con la adición de 100µl de DMSO.

Se leyó la absorbencia de estas células solubilizadas a 540nm para cuantificar la biomasa celular. La inhibición de la proliferación se expresó como un valor IC<sub>50</sub>. Éste se determinó por el cálculo de la concentración de compuesto que se requirió para producir una inhibición del 50% de la proliferación. El rango de proliferación se calculó de los valores de control positivo (vehículo más EGF) y negativo (vehículo menos EGF).

### **c) Análisis de Proliferación de Células H16N-2**

Este análisis mide la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir la proliferación de células H16N-2 inducida por heregulina β o EGF. Estas células epiteliales no neoplásicas [que] responden en una forma proliferante a la estimulación con EGF o heregulina β (Ram, G.R. and Etier, S.P. (1996)

345  
246

*Cell Growth and Differentiation*, 7, 551-561), se aislaron en tejido mamario humano (Band, V. and Sager, R. Tumour progression in breast cancer. In; J. S. Rhim and A. Ditschilo (eds.), *Neoplastic Transformation in human Cell Culture*, pp 169-178. Clifton, NJ: Humana Press, 1991) y se obtuvieron del Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney Street, Boston, Massachusetts 02115.

Las células H16N-2 se cultivaron rutinariamente en medio de cultivo (una mezcla 1:1 de medio Gibco F12 y Ham's  $\alpha$ MEM que contenía 1% suero bovino fetal, 10mM HEPES, 1 $\mu$ g/ml Insulina, 12.5ng/ml EGF, 2.8 $\mu$ M Hidrocortisona, 2nM Estradiol, 5 $\mu$ M Ácido Ascórbico, 10 $\mu$ g/ml Transferrina, 0.1mM Fosfoetanolamina, 15nM Selenita de Sodio, 2mM Glutamina, 10nM Tri-yodo-trinolina, 35 $\mu$ g/ml Extracto Pituitario Bovino y 0.1mM Etanolamina) a 37°C en un incubador de aire 7.5% CO<sub>2</sub>. Se recolectaron las células de los frascos patrón usando Tripsina/ácido etilaminadiaminatetraacético (EDTA). Se midió la densidad celular usando un hemocitómetro y se calculó la viabilidad usando solución trypan blue antes de sembrarlas a una densidad de 1.0x10<sup>3</sup> células por pozo de una placa de 96 pozos en el medio ya mencionado a 37°C en 7.5% CO<sub>2</sub> y se dejaron sedimentar durante 72 horas.

Como continuación a esto, las células se privaron de suero durante 24 horas con la adición del medio de privación (una mezcla 1:1 de medio Gibco F12 y Ham's  $\alpha$ MEM que contenía, 10mM HEPES, 2nM Estradiol, 5 $\mu$ M Ácido Ascórbico, 10 $\mu$ g/ml Transferrina, 0.1mM Fosfoetanolamina, 15nM Selenita de Sodio, 2mM Glutamina, y 0.1mM Etanolamina) y se incubaron a 37°C en 7.5% CO<sub>2</sub>. Seguidamente las células se trataron con y sin un compuesto en un rango de concentraciones en dimetilsulfóxido (DMSO) (1% final) durante dos horas antes de la adición de ligando exógeno (a una concentración final de 100ng/ml de heregulina  $\beta$  o 5ng/ml de EGF) e incubación con ligando y compuesto durante 4 días a 37°C en 7.5% CO<sub>2</sub>.

Luego del período de incubación, se determinaron los números de células retirando el medio por aspiración e incubando con 50 $\mu$ l de 3-(4,5-

346  
37

Dimetiltiazol-2-il)-2, bromuro de 5-difeniltetrazolio (MTT) (patrón 5mg/ml) durante 2 horas. A continuación se retiró la solución MTT por aspiración, se dejó secar al aire y las células se disolvieron con la adición de 100µl de DMSO.

La absorbencia de estas células solubilizadas se leyó a 540nm para cuantificar la biomasa celular. La inhibición de la proliferación se expresó como un valor IC<sub>50</sub>. Éste se determinó por cálculo de la concentración de compuesto que se requirió para proporcionar 50% inhibición de proliferación. El rango de proliferación se calculó de los valores de control positivos (vehículo más ligando) y negativos (vehículo menos ligando).

#### **d) Análisis de Xenoinjerto LoVo *In vivo***

Este análisis mide la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir el crecimiento de un injerto de células tumorales LoVo (adenocarcinoma colorectal obtenido de la ATCC) en ratones atímicos Female Swiss (Alderley Park, genotipo *nu/nu*).

Se criaron y mantuvieron ratones atímicos Female Swiss (genotipo *nu/nu*) en Alderley Park en aisladores de presión negativa (PFI Systems Ltd.). Los ratones se alojaron en una instalación de barrera con ciclos luz/oscuridad de 12 horas y se les suministró alimento y agua *ad libitum*. Todos los procedimientos se llevaron a cabo en ratones con una edad mínima de 8 semanas. Se implantaron xenoinjertos de células tumorales LoVo en el flanco posterior de ratones donantes mediante inyecciones subcutáneas de células  $1 \times 10^7$  recién cultivadas en 100µl de medio libre de suero por animal. El día 5 después del implante, los ratones se aleatorizaron en grupos de 7 antes del tratamiento con compuesto o control de vehículo que se administraron una vez al día a 0.1ml/kg de peso corporal. Se evaluó el volumen del tumor dos veces a la semana mediante medición bilateral con un calibre Vernier, usando la fórmula (longitud x ancho) x  $\sqrt{(longitud \times ancho) \times (\pi / 6)}$ , en donde la longitud era el diámetro más largo a través del tumor, y el ancho era la perpendicular correspondiente. Se calculó la inhibición del crecimiento desde el inicio del tratamiento por comparación de las variaciones medias en el volumen del

342  
X  
X  
X

tumor para el control y los grupos tratados, y se evaluó la significancia estadística entre los dos grupos usando una prueba *t* de Student.

**e) Análisis de Xenoinjerto BT-474 *In vivo***

Este análisis mide la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir el crecimiento de un xenoinjerto de células tumorales BT-474 (carcinoma mamario humano obtenido de Dr Baselga, Laboratorio Recerca Oncologica, Paseo Vall D'Hebron 119-129, Barcelona 08035, España) en ratones atímicos Female Swiss (Alderley Park, genotipo *nu/nu*) (Baselga, J. *et al.* (1998) *Cancer Research*, 58, 2825-2831).

Se criaron y mantuvieron ratones atímicos Female Swiss (genotipo *nu/nu*) en Alderley Park en aisladores de presión negativa (PFI Systems Ltd.). Los ratones se alojaron en una instalación de barrera con ciclos luz/oscuridad de 12 horas y se les suministró alimento y agua *ad libitum*. Todos los procedimientos se llevaron a cabo en ratones con una edad mínima de 8 semanas. Se implantaron xenoinjertos de células tumorales BT-474 en el flanco posterior de ratones donantes mediante inyecciones subcutáneas de células  $1 \times 10^7$  recién cultivadas en 100  $\mu$ l de medio libre con 50% Matrigel por animal. El día 14 después del implante, los ratones se aleatorizaron en grupos de 10 antes del tratamiento con compuesto o control de vehículo que se administraron una vez al día a 0.1ml/kg de peso corporal. Se evaluó el volumen del tumor dos veces a la semana mediante medición bilateral con un calibre Vernier, usando la fórmula (longitud x ancho) x  $\sqrt{(longitud \times ancho) \times (\pi / 6)}$ , en donde la longitud era el diámetro más largo a través del tumor, y el ancho era la perpendicular correspondiente. Se calculó la inhibición del crecimiento desde el inicio del tratamiento por comparación de las variaciones medias en el volumen del tumor para el control y los grupos tratados, y se evaluó la significancia estadística entre los dos grupos usando una prueba *t* de Student.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la fórmula I varían con el cambio estructural, como es de esperar, en general la actividad que poseen compuestos de la fórmula I puede demostrarse en las siguientes concentraciones o dosis en una o más de las pruebas



3402  
R

anteriores (a), (b), (c), (d) y (e):-

Prueba (a):-  $IC_{50}$  en el rango, por ejemplo, 0.001 - 10  $\mu M$ ;

Prueba (b):-  $IC_{50}$  en el rango, por ejemplo, 0.001 - 20  $\mu M$

Prueba (c):-  $IC_{50}$  en el rango, por ejemplo, 0.001 - 20  $\mu M$

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

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

No se observó toxicidad fisiológicamente inaceptable en Prueba (d) o (e) con la dosis efectiva para los compuestos probados de la presente invención. En consecuencia, no se esperan efectos toxicológicos adversos cuando un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define más arriba en el texto, se administran en los rangos de posología 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 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define más arriba en el texto en asociación con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma apropiada para empleo oral (por ejemplo como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes y elixires), para uso local (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 estéril acuosa u oleosa para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular o como un supositorio para administración rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos tradicionales usando excipientes farmacéuticos tradicionales, bien conocidos en el arte. Por lo tanto, las composiciones previstas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes

349  
P

colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o preservadores.

La cantidad de ingrediente activo, que se combina con uno o más excipientes para producir una forma farmacéutica 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 a 0.5 g de agente activo (más convenientemente desde 0.5 a 100 mg, por ejemplo desde 1 a 30 mg) compuesta con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que pueden variar desde alrededor de 5 a 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 índole y gravedad de las afecciones, 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 generalmente de manera que se reciba una dosis diaria en el rango, por ejemplo, 0.1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, dada, si se requiere, en dosis divididas. En general, se administrarán dosis menores cuando se emplee una vía parenteral. Así, por ejemplo, para administración intravenosa, generalmente se empleará una dosis en el rango, por ejemplo, 0.1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. De manera similar, para administración por inhalación, se usará una dosis en el rango, por ejemplo, 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 farmacéuticas unitarias contendrán alrededor de 0.5 mg a 0.5 g de un compuesto de esta invención.

Hemos encontrado que los compuestos de la presente invención poseen propiedades anti-proliferantes tales como propiedades antineoplásicas que se cree que provienen de su actividad inhibidora de tirosina cinasa de receptor de la familia erbB, particularmente la inhibición de las tirosina cinasas de receptor EGFR y/o erbB2 y/o erbB4, y especialmente la inhibición selectiva de las tirosina cinasas de receptor

350  
↑  
K  
M

erbB2. En consecuencia, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas mediadas solo o en parte por tirosina cinasas de receptor erbB, i.e. los compuestos pueden usarse para produce un efecto inhibidor de tirosina cinasa de receptor erbB en un animal de sangre caliente necesitado de dicho tratamiento. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención proveen un método para el tratamiento de células malignas caracterizadas por inhibición de una o más de la familia erbB de tirosina cinasas de receptor. Particularmente, los compuestos de la invención pueden usarse para producir un efecto anti-proliferante y/o pro-apoptótico y/o anti-invasivo mediado solo o en parte por la inhibición de tirosina cinasas de receptor erbB. Particularmente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de una o más tirosina cinasas de receptor erbB, tales como cinasa EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 que están implicadas en los pasos de transducción de señales que inducen la proliferación y supervivencia de estas células tumorales. En consecuencia, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento y/o prevención de un número de trastornos hiperproliferantes proveyendo un efecto antiproliferante. Estos trastornos incluyen, por ejemplo psoriasis, hiperplasia prostática benigna (BPH), aterosclerosis y restenosis y, en particular, tumores inducidos por tirosina cinasa de receptor erbB2. Tales tumores benignos o malignos pueden afectar cualquier tejido e incluyen neoplasias hematológicas tales como leucemia, mieloma o linfoma múltiple, y también tumores sólidos, por ejemplo cánceres de los conductos biliares, óseos, de vejiga, de cerebro/CNS, de mama, colorrectales, endometriales, gástricos, de cabeza y cuello, hepáticos, pulmonares, neuronales, esofágicos, ováricos, pancreáticos, de próstata, renales, de piel, testiculares, de tiroides, uterinos y vulvares.

De acuerdo con este aspecto de la invención se provee un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

351  


Así, de acuerdo con este aspecto de la invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define más arriba en el texto en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-proliferante 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 producir un efecto anti-proliferante en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define más arriba en el texto.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la producción de un efecto anti-proliferante en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define 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 cinasas de receptor erbB, tales como EGFR y/o erbB2 y/o erbB4, que están implicadas en los pasos de transducción de señales que llevan a la proliferación de células tumorales.

De acuerdo con una característica adicional este aspecto de la invención se provee un método para la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de una o más de la familia erbB de tirosina cinasas de receptor, tales como EGFR y/o erbB2 y/o erbB4, que están implicadas en los pasos de transducción de señales, que llevan a la proliferación y/o supervivencia de células tumorales en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, el cual

352  


comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define más arriba en el texto.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de de una o más de la familia erbB de tirosina cinasas de receptor, tales como EGFR y/o erbB2 y/o erbB4, que están implicadas en los pasos de transducción de señales, que llevan a la proliferación y/o supervivencia de células tumorales.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define más arriba en el texto, en la manufactura de un medicamento para uso en proveer un efecto inhibidor de cinasa EGFR y/o erbB2 y/o erbB4.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para proveer un efecto inhibidor de cinasa EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define más arriba en el texto.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en proveer un efecto inhibidor de cinasa EGFR y/o erbB2 y/o erbB4.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define más arriba en el texto en la manufactura de un medicamento para uso en proveer un efecto inhibidor selectivo de cinasa erbB2.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la

353

invención se provee un método para proveer un efecto inhibidor selectivo de cinasa en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define más arriba en el texto.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en proveer un efecto inhibidor selectivo de cinasa.

Por "un efecto inhibidor selectivo de cinasa" se quiere dar a entender que el derivado de quinazolina de fórmula I es más potente contra la tirosina cinasa de receptor erbB2 de lo que es contra otras. En particular, el derivado de quinazolina de fórmula I es más potente contra cinasa de receptor erbB2 de lo que es contra tirosina cinasa EGFR. Por ejemplo, en un análisis celular (tal como en el análisis H16N-2 descrito aquí) el derivado de quinazolina de fórmula I es por lo menos 5 veces, preferiblemente por lo menos 10 veces más potente contra la proliferación inducida por tirosina cinasa de receptor erbB2 de lo que es contra la proliferación inducida por la tirosina cinasa EGFR, como se determina de los calores relativos  $IC_{50}$ .

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define más arriba en el texto, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer de los conductos biliares, óseo, de la vejiga, del cerebro/CNS, de mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, del pulmón, neuronal, esofágico, ovárico, pancreático, de la próstata, renal, de la piel, testicular, de la tiroides, uterino y vulvar.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para tratar un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer de los conductos biliares,

354  
/

óseo, de la vejiga, del cerebro/CNS, de mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, del pulmón, neuronal, esofágico, ovárico, pancreático, de la próstata, renal, de la piel, testicular, de la tiroides, uterino y vulvar en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define más arriba en el texto.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer de los conductos biliares, óseo, de la vejiga, del cerebro/CNS, de mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, del pulmón, neuronal, esofágico, ovárico, pancreático, de la próstata, renal, de la piel, testicular, de la tiroides, uterino y vulvar.

El tratamiento anti-proliferante definido más arriba en el texto puede aplicarse como una terapia única o puede incluir, además del derivado de quinazolina de la invención, cirugía tradicional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antineoplásicos:-

(i) fármacos antiproliferantes/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se emplean en la oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, moztaza nitrogenada, melfalan, clorambucil, busulfan y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracil y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citarabina e hidroxiurea; antibióticos antineoplásicos (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo antineoplásicos como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de

355  


topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como antioestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas LHRH o agonistas LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestane) e inhibidores de 5  $\alpha$ -reductasa tales como finasteride;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasa como marimastat e inhibidores de la función de receptor activador de plasminógeno tipo urocinasa);

(iv) otros inhibidores de función de factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin<sup>TM</sup>] t el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesiltransferasa, inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina cinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular bevacizumab [Avastin<sup>TM</sup>], compuestos tales como los divulgados en las Solicitudes de Patente Internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO



35b  
✓  
2

98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función integrina  $\alpha v \beta 3$  y angiostatina);

(vi) agentes de lesión vascular tales como combretastatina A4 y compuestos divulgados en las Solicitudes de Patente Internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias complementarias, por ejemplo las que se dirigen a las dianas ya enumeradas, tales como ISIS 2503, un complemento anti-ras;

(viii) métodos de genoterapia, incluidos por ejemplo, métodos para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 aberrante o métodos BRCA2, GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos direccionados por genes) tales como los que usan deaminasa de citosina, cinasa de timidina o una enzima nitrorreductasa bacteriana y métodos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia tales como genoterapias de resistencia multi-fármaco; y

(ix) métodos de inmunoterapia, incluidos por ejemplo métodos *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales en el paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias macrófago-granulocito, métodos para disminuir la anergia de células T, métodos que utilizan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina, métodos que utilizan estirpes de células tumorales transfectadas con citosina y métodos que utilizan anticuerpos anti-idiopáticos.

Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante la administración simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención en el rango de administración descrito más arriba en el texto y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su rango de administración aprobado.

De acuerdo con este aspecto de la invención se provee un producto farmacéutico que comprende un derivado de quinazolina de la fórmula I

357  
K

como se define más arriba en el texto y un agente antineoplásico adicional como se define más arriba en el texto para el tratamiento conjunto de cáncer.

Aunque los compuestos de la fórmula I son principalmente útiles como agentes terapéuticos para uso en animales de sangre caliente (incluido el hombre), son también de utilidad, siempre que se requiera, para inhibir los efectos de cinasas de proteína tirosina de receptor erbB. Por lo tanto, son también útiles como estándares farmacológicos para uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas para la evaluación de los efectos de inhibidores de la actividad del ciclo celular en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, y en la investigación de nuevos agentes farmacológicos.

La invención se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos no limitantes en los cuales, a menos que se indique lo contrario:

- (i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a la temperatura de la sala o a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura en el rango de 18-25°C;
- (ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del solvente se efectuó usando un evaporador rotatorio bajo presión reducida (600-4000 Pascals; 4.5-30mm Hg) con una temperatura de baño de hasta 60°C;
- (iii) cromatografía significa cromatografía de destello en gel de sílice; la cromatografía (TLC) de capa delgada se realizó en placas de gel de sílice;
- (iv) en general, el curso de las reacciones se siguió por TLC y / o LC-MS analítica, y los tiempos de reacción se dan con fines de ilustración únicamente;
- (v) los productos finales presentaron espectros satisfactorios de resonancia magnética nuclear de protones (NMR) y/o datos de espectro de masa;
- (vi) los rendimientos se indican con fines de ilustración únicamente y no son necesariamente los que pueden obtenerse por un desarrollo diligente de procesos; las preparaciones se repitieron si se necesitó más material;
- (vii) cuando se incluyen, los datos NMR se indican en la forma de valores

358  
H  
K

delta para los principales protones de diagnóstico, dados en partes por millón (ppm) relativas a tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinados a 300 MHz usando dimetilsulfóxido de perdeuterio (DMSO- $d_6$ ) como solvente a menos que se indique lo contrario; se han usado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; b, amplio;

(viii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se emplean unidades SI y símbolos;

(ix) las proporciones de solvente se dan en términos de volumen:volumen (v/v); y

(x) los espectros de masas se corrieron con una energía de electrones de 70 voltios electrón en el modo de ionización química (CI) usando una sonda de exposición directa; donde se indica, la ionización se realizó por impacto de electrones (EI), bombardeo de átomos rápidos (FAB) o electroatomización (ESP); se dan los valores de  $m/z$ ; generalmente, sólo se reportan los iones que indican la masa original; y a menos que se estipule lo contrario, el ión de masa citado es  $(MH)^+$  el cual se refiere a ión de masa protonado; la referencia a  $M^+$  es al ión de masa generado por la pérdida de un electrón; y la referencia a  $M-H^+$  es al ión de masa generado por la pérdida de un protón;

(xi) a menos que se declare lo contrario los compuestos que contienen un átomo de carbono asimétricamente sustituido y/o un átomo de azufre no se han resuelto;

(xii) donde se describe una síntesis como análoga a la descrita en un ejemplo previo, las cantidades usadas son los equivalentes de la relación milimolar a los usados en el ejemplo previo;

(xvi) se han utilizado las siguientes abreviaturas:

|     |                               |
|-----|-------------------------------|
| THF | tetrahidrofurano;             |
| DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamida; |
| DMA | <i>N,N</i> -dimetilacetamida; |
| NMP | 1-metil-2-pirrolidinona;      |
| DCM | diclorometano;                |

359  
26

|                |                                                                              |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------|
| DMSO           | dimetilsulfóxido;                                                            |
| HATU           | Hexafluoro-fosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; |
| <i>m</i> -CPBA | Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico;                                         |
| IPA            | alcohol isopropílico; y                                                      |
| Éter           | éter dietílico.                                                              |

xvii) donde se describe una síntesis como conducente a una sal de adición de ácido (verbigracia, sal HCl), no se determinó la estequiometría de la sal. A menos que se especifique lo contrario, todos los datos NMR se reportan sobre material de base libre, con sales aisladas convertidas en la base libre antes de la caracterización, tratando una solución de la sal en metanol acuoso con una base tal como hidróxido de amonio o bicarbonato de sodio, precipitando así la base libre, o por cromatografía en sílice usando un eluyente que contiene una base tal como amoníaco. Alternativamente, la base libre puede obtenerse por un método de extracción en donde el compuesto se divide en porciones entre un solvente orgánico y un medio acuoso básico. La base libre se aísla entonces del medio orgánico, por ejemplo, por evaporación del solvente orgánico.

### **Ejemplo 1**

#### **Clorhidrato de 4-(1-bencilindol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Una solución de 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (0.15 g) (**ejemplo de referencia 2**) y 5-amino-1-bencilindol (0.12 g) en IPA (5 ml) (**ejemplo de referencia 7.1**) que contenía HCl en éter (1N, 0.54 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución se enfrió y se filtró el precipitado resultante para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.115 g, 46%); **espectro NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.2 - 3.6 (m, 11H), 5.5 (s, 2H), 6.6 (s, 1H), 7.2 - 7.6 (m, 11H), 8.0 (m, 1H), 8.1 (m, 1H): **espectro de Masa** MH<sup>+</sup> 464.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando la 4-cloroquinazolina y anilina apropiadas. En esa forma se obtuvieron los

360  
361

compuestos descritos a continuación:

### **Ejemplo 1.1**

#### **Clorhidrato de 4-(3-cloro-4-fenoxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-cloro-4-fenoxianilina (ejemplo de referencia 8) en 51% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.90 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.20 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.36 (t, 3H), 7.59 (dd, 1H), 7.73 (t, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 10.19 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 461.

### **Ejemplo 1.2**

#### **Clorhidrato de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilina (ejemplo de referencia 8.1) en 70% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.90 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 2.61 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.11-7.34 (m, 6H), 7.39-7.53 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 10.03 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 493.

### **Ejemplo 1.3**

#### **Clorhidrato de 5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-4-(4-fenoxianilina)quinazolina**

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) con 4-fenoxianilina en 41% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.2 - 2.5 (m, 4H), 2.7 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 5.1 (m, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.0 (t, 1H), 8.8 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 427.

### **Ejemplo 1.4**

#### **Clorhidrato de 5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-4-(4-feniltioanilina)**

361  
92  
3**quinazolina**

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) con 4-(feniltio)anilina en 57% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 2.3 - 2.5 (m, 4H), 2.8 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 7.4 (m, 7H), 7.6 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.0 (t, 1H), 8.9 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 443.

**Ejemplo 1.5****Clorhidrato de 4-(1-bencenosulfonilindol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) con 5-amino-1-bencenosulfonilindol (ejemplo de referencia 7) en 26% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 1.8 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.3 (m, 4H), 2.6 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.6 (m, 3H), 7.7 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 8.0 (m, 3H), 8.2 (s, 1H), 8.5 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 514.

**Ejemplo 1.6****Clorhidrato de 4-(3-cloro-4-(3-piridiloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-cloro-4-(piridil-3-oxi)anilina (ejemplo de referencia 5) en 17% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6, 373K) 2.2-2.5(m, 2H), 2.5-2.8 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.8-3.6 (m, 4H), 5.0 (m, 1H), 7.2-7.3 (d, 1H), 7.3-7.35 (d, 1H), 7.35-7.5 (m, 3H), 7.7-7.75 (dd, 1H), 7.75-7.85 (t, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.4 (d, 2H), 8.5 (s, 1H), 9.9 (bs, 1H), 10.3-10.5 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 462.

**Ejemplo 1.7****Clorhidrato de 4-(3-cloro-4-(3-fluorofenoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-cloro-4-(3-fluorofenoxi)anilina (ejemplo de referencia 5.1) en 35% de rendimiento;

362  
M

espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 2.2 - 2.5 (m, 2H), 2.5 - 2.8 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.8 - 3.6 (m, 4H), 5.0 (m, 1H), 6.75 - 6.8 (dd, 1H), 6.8 - 6.85 (dt, 1H), 6.92 - 7.02 (td, 1H), 7.2 - 7.25 (d, 1H), 7.25 - 7.35 (d, 1H), 7.4 - 7.45 (m, 2H), 7.7 - 7.8 (dd, 1H), 7.8 - 7.85 (t, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.9 - 10.1 (bs, 1H), 10.4 - 10.6 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 479.

#### **Ejemplo 1.8**

##### **Clorhidrato de 3-cloro-4-(2,3-difluorofenoxi)anilino-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-cloro-4-(2,3-difluorofenoxi)anilina (ejemplo de referencia 5.2) en 67% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 2.3 - 2.4 (m, 2H), 2.5 - 2.6 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 3.0 - 3.6 (m, 4H), 5.0 (m, 1H), 6.8 - 6.9 (m, 1H), 7.15 - 7.25 (m, 2H), 7.3 - 7.35 (d, 1H), 7.45 - 7.5 (d, 1H), 7.7 - 7.75 (dd, 1H), 7.75 - 7.85 (t, 1H), 8.32 - 8.35 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.0 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 497.

#### **Ejemplo 1.9**

##### **Clorhidrato de 4-(3-cloro-4-(2-pirimidiniloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-cloro-4-(2-pirimidiniloxi)anilina (ex Bionet Ltd) en 90% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 2.2 - 2.4 (m, 2H), 2.4 - 2.6 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 3.0 - 3.6 (m, 4H), 5.0 (m, 1H), 7.25 - 7.3 (t, 1H), 7.3 - 7.35 (d, 1H), 7.38 - 7.42 (d, 1H), 7.45 - 7.5 (d, 1H), 7.7 - 7.78 (dd, 1H), 7.78 - 7.82 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.0 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 463.

#### **Ejemplo 1.10**

##### **Clorhidrato de 4-(3-cloro-4-(2-tenoil)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-cloro-4-(2-tenoil)anilina

363

(preparada usando el método de Ejemplo 15(6) de WO 96/15118) en 53% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.2 - 2.6 (m, 4H), 2.8 (s, 3H), 3.0 - 3.6 (m, 4H), 5.0 - 5.1 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.3 - 7.4 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.75 - 7.85 (m, 2H), 8.2 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.65 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 477. 479.

#### Ejemplo 1.11

#### Clorhidrato de 4-(3-cloro-4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-cloro-4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)anilina (preparada usando el método de Ejemplo 15(24) de WO 96/15118) en 44% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.2 - 2.6 (m, 4H), 2.8 (s, 3H), 3.1 - 3.6 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.9 - 5.0 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.75 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.8 (bs, 1H); espectro de Masa M-H<sup>+</sup> 477.

#### Ejemplo 1.12

#### Clorhidrato de 4-(3-cloro-4-(N-(2-piridilmetil)amino)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-cloro-4-(N-(2-piridilmetil)amino)anilina (ejemplo de referencia 9.1) en 46% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.90 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 4.50 (d, 2H), 4.79 (tt, 1H), 6.23 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.23 - 7.35 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.77 (ddd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.90 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 475.

#### Ejemplo 1.13

#### Clorhidrato de 5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-4-(3-metil-4-[N-(2-piridilmetil) amino]anilino)quinazolina

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-metil-4-[N-(2-



64  
3

piridilmetil)amino]anilina (ejempl de referencia 5.3) en 53% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.27 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.37-7.55 (m, 4H), 7.81 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.3 - 10.6 (d, 1H). 11.15 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 455.

#### Ejemplo 1.14

#### Clorhidrato de 4-(3-cloro-4-[N-metil-N-(2-piridil)amino]anilino-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-cloro-4-[N-metil-N-(2-piridil)amino]anilina (ejemplo de referencia 5.4) en 85% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.25 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.85 - 10.25 (d, 1H), 10.60 - 10.90 (d, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 475.

#### Ejemplo 1.15

#### Clorhidrato de 4-(3-cloro-4-(2-piridilamino)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-cloro-4-(2-piridilamino)anilina (ejemplo de referencia 5.5) en 89% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.22 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.90-5.15 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.60 (ddd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.85 - 10.20 (d, 1H), 10.65 - 11.00 (d, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 463.

#### Ejemplo 1.16

#### Clorhidrato de 5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-4-(3-metil-4-(2-piridilamino)anilino)quinazolina

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-

iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-metil-4-(2-piridilamino)anilina (ejemplo de referencia 5.6) en 86% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.27 (m, 5H), 2.50 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 10.80 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 441.

#### **Ejemplo 1.17**

##### **Clorhidrato de 4-(3-metil-4-[N-metil-N-(2-piridil)amino]anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-quinazolina**

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-metil-4-[N-metil-N-(2-piridil)amino]anilina (ejemplo de referencia 5.7) en 73% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.12 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 5.03 (m, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.13 (bs, 1H), 10.82 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 455.6.

#### **Ejemplo 1.18**

##### **Clorhidrato de 4-(3-cloro-4-((3-fluorofenilamino)metil)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-quinazolina**

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-cloro-4-((3-fluorofenilamino)metil)anilina (ejemplo de referencia 10) en 54% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.93 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 4.33 (d, 2H), 4.80 (tt, 1H), 6.32 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.60 (t, 1H), 7.09 (ddd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.59 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 494.5.

#### **Ejemplo 1.19**

##### **Clorhidrato de 4-(3-cloro-4-(8-quinoliltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-quinazolina**

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-cloro-4-(8-quinoliltio)anilina (ejemplo de referencia 11) en 61% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  528.

### Ejemplo 2

#### 4-(3-Cloro-4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)tio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

A una solución de 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) (100 mg) y 3-cloro-4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)tio)anilina (obtenida como se describe en ejemplo 10 de WO 96/15118) (86 mg) en DMA (4 ml) se agregó 1.0 M HCl en éter dietílico (1.0 ml) y la lechada resultante se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente, se diluyó con acetona y el producto se extrajo por filtración. Este sólido se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con DCM/metanol/880  $NH_4OH$  (100/8/1), para producir el compuesto del título (116 mg, 67%); espectro NMR ( $CDCl_3$ ) 2.00 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.63 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.14 (s, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  481.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando la 4-cloroquinazolina y anilina apropiadas. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

### Ejemplo 2.1

#### 4-(3-Cloro-4-(2-piridiloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Obtenida haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-cloro-4-(2-piridiloxi)anilina (obtenida como se describe en ejemplo 15 (12) de WO 96/15118) en 65 % de rendimiento; espectro NMR ( $DMSO-d_6$ ) 1.85 -1.97 (m, 2H), 2.12 - 2.34 (m, 7H), 2.63 - 2.75 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.08 - 7.15 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.85

- 7.90 (m, 1H), 7.99 - 8.12 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.22 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  462.

### Ejemplo 2.2

#### 5-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-4-(3-metil-4-(2-piridilmetoxi)anilino)quinazolina

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-metil-4-(2-piridilmetoxi)anilina (Ejemplo 13 de WO 96/15118) en 48% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 1.82 - 1.97 (m, 2H), 2.10 - 2.20 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.23 - 2.36 (m, 5H), 2.56 - 2.68 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.29 - 7.41 (m, 2H), 7.50 - 7.60 (m, 3H), 7.70 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 9.99 (s, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  456

### Ejemplo 3.

#### 5-(1-tert-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)quinazolina

Di-iso-propiletilamina (0.234 g), 5-(1-tert-butiloxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-4-cloroquinazolina (0.218 g) (ejemplo de referencia 2.1) y 3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilina (0.162 g) (ejemplo de referencia 8.1) en DMA (10 ml) se calentaron a 90°C durante 1.5 horas. La reacción se enfrió, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía (usando DCM a DCM-5% metanol como eluyente) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.325 g, 94%); espectro NMR (DMSO-d6) 1.40 (m, 9H), 1.79 (m, 2H), 2.14 - 2.22 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.22 - 7.37 (m, 5H), 7.43 - 7.54 (m, 2H), 7.73 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.96 (s, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  579.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando la 4-cloroquinazolina y anilina apropiadas. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

### Ejemplo 3.1

#### 4-(3-Cloro-4-(1,5-dimetilpirazol-3-ilmetoxi)anilina)-5-(1-

29  
3**metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) con 3-(2-cloro-4-aminofenoximetil)-1,5-dimetilpirazol (ejemplo de referencia 8.3) en IPA en 31% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 2.0 (m, 2H), 2.1 - 2.2 (m, 5H), 2.2 - 2.3 (m, 5H), 2.6 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 4.8 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.1 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.5 (dd, 1H), 7.7 (t, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.0 (s, 1H): espectro de Masa MH<sup>+</sup> 493.

**Ejemplo 3.2****4-(3-Cloro-4-(1-metilpirazol-3-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) con 3-(2-cloro-4-aminofenoximetil)-1-metilpirazol (ejemplo de referencia 8.4) en IPA en 35% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.3 (m, 3H), 2.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.8 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 6.3 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 8.1 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.0 (bs, 1H). espectro de Masa MH<sup>+</sup> 479.

**Ejemplo 3.3****4-(3-Cloro-4-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) con 5-(2-cloro-4-aminofenoximetil)-3-metilisoxazol (ejemplo de referencia 9.5) en IPA en 63% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.8 (m, 1H), 5.3 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (t, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.0 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 480.

**Ejemplo 4****4-(4-(Azepan-1-ilcarbonil)-3-cloroanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Hidruro de sodio (60% dispersión en aceite, 20 mg) se a 4-hidroxi-1-

369  
369

metilpiperidina (46 mg) en DMA (0.5 ml) y la reacción se agitó a 40°C durante 30 minutos. Se agregó clorhidrato de 4-(4-(azepan-1-ilcarbonil)-3-cloroanilino)-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 4) (43.5 mg) y la reacción se calentó a 130°C durante 3 horas. La reacción se extinguió por la adición de unas cuantas gotas de agua, luego se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía (usando DCM-2% amoníaco metanólico a DCM-5% amoníaco metanólico como eluyente) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (66 mg, 67%); espectro NMR (DMSO-d6) 1.55 (bs, 6H), 1.73 (bs, 2H), 1.88 -1.97 (m, 2H), 2.14 - 2.22 (m, 5H), 2.26 (t, 2H), 2.64 - 2.74 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.58 (d, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.76 (t, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 494.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando la 5-fluoroquinazolina y el alcohol apropiados. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

#### **Ejemplo 4.1**

##### **4-(1-(3-Fluorobencil)indazol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar clorhidrato 4-(1-(3-fluorobencil)indazol-5-ilamino)-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 4.1) con 4-hidroxi-1-metilpiperidina en 41 % de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 1.87 - 1.97 (m, 2H), 2.02 - 2.30 (m, 5H), 2.27 (m, 2H), 2.58 - 2.67 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 7.02 - 7.12 (m, 3H), 7.23 (d, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.68 - 7.77 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 10.19 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 483.

#### **Ejemplo 4.2**

##### **4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 33) y

270  
375

tetrahidropiran-4-ol en 53% de rendimiento; espectro NMR 1.80 -1.95 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 3.55 (dt, 1H), 3.90 (dt, 1H), 4.95 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.16 (dt, 1H), 7.20 -7.35 (m, 5H), 7.40 - 7.53 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.03 (bs, 1H); espectro de Masa  $M^+$  480.

#### **Ejemplo 4.3**

##### **4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)quinazolina**

Obtenida de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 33) y 3-hidroxi-1-metilpirrolidina en 50% de rendimiento; espectro NMR 1.92 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.38 (m + s, 4H), 2.50 (m, 1H), 3.00 (dt, 1H), 3.17 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.32 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.23 - 7.37 (m, 4H), 7.43 (m, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.77 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.40 (bs, 1H); espectro de Masa  $M^+$  479.

#### **Ejemplo 4.4**

##### **4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolina**

Obtenida de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 33) y 3-hidroxitetrahidrofurano en 64% de rendimiento; espectro de Masa  $M^+$  466.

#### **Ejemplo 5**

##### **4-(4-(2-Bromobenciloxi)-3-cloroanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Carbonato de potasio (290 mg) se agregó a una mezcla de 2-bromobencilcloruro (128 mg) y clorhidrato de 4-(3-cloro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.2) en DMF (15 ml). La mezcla se agitó a la temperatura de la sala durante la noche. La mezcla de reacción se concentró luego *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía usando 0-4% amoníaco metanólico en DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosado (90 mg, 31%); espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 1.90 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 5.21 (s, 2H),

371

7.20 - 7.34 (m, 4H), 7.42 - 7.54 (m, 2H), 7.61 - 7.73 (m, 3H), 8.13 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.05 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  555.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando la 4-hidroxianilinoquinazolina y halogenuro alquílico o mesilato apropiados. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

#### **Ejemplo 5.1**

##### **4-(3-Cloro-4-(1,2,5-tiadiazol-3-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar clorhidrato de 4-(3-cloro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.2) y 3-bromometil-1,2,5-tiadiazol (obtenida como se describe en *J. Heterocycl. Chem.* 1984, 21, 1157-60); espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.8 - 2.0 (m, 2H), 2.05 - 2.4 (m, 7H), 2.5 - 2.7 (m, 2H), 4.7 - 4.8 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.7 (t, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.95 (s, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  483.

#### **Ejemplo 5.2**

##### **4-(4-Benciloxi-3-fluoroanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.3) y cloruro de bencilo en 22% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  459.

#### **Ejemplo 5.3**

##### **4-(3-Fluoro-4-(2-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.3) y cloruro de 2-fluorobencilo en 37% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  477.

#### **Ejemplo 5.4**

##### **4-(4-(2,6-Difluorobenciloxi)-3-fluoroanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-



372

hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejempl de referencia 4.3) y cloruro de 2,6-difluorobencilo en 27% de rendimiento; espectro de Masa M-H<sup>+</sup> 493.

#### **Ejemplo 5.5**

##### **4-(4-(2-Cianobenciloxi)-3-fluoroanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.3) y cloruro de 2-cianobencilo en 12% de rendimiento; espectro de Masa MH<sup>+</sup> 484.

#### **Ejemplo 5.6**

##### **4-(3-Fluoro-4-(2-piridilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.3) y clorhidrato de cloruro 2-picolilo en 11% de rendimiento; espectro de Masa MH<sup>+</sup> 460.

#### **Ejemplo 5.7**

##### **4-(3-Fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.3) y 5-metil-3-clorometilisoxazol en 38% de rendimiento; espectro de Masa MH<sup>+</sup> 464.

#### **Ejemplo 5.8**

##### **4-(3-Cloro-4-(3,4-difluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar clorhidrato de 4-(3-cloro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.2) y cloruro de 3,4-difluorobencilo en 53% de rendimiento; espectro de Masa MH<sup>+</sup> 511.

#### **Ejemplo 5.10**

373

**4-(3-Cloro-4-(isoxazol-3-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-il xi) quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar clorhidrato de 4-(3-cloro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.2) y 3-clorometilisoxazol (ejemplo de referencia 31) en 71% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  466.

**Ejemplo 5.11**

**4-(3-Cloro-4-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi)anilino)-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-cloro-4-hidroxianilino)-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 42) y 3-clorometil-5-metilisoxazol en 44% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 1.8 - 1.94 (m, 2H), 2.14 - 2.25 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.54 (dt, 2H), 3.91 (dt, 2H), 4.91 - 5.01 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.23 - 7.26 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 10.04 (s, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  467.

**Ejemplo 5.12**

**4-(3-Cloro-4-(2-pirazinilmetoxi)anilino)-5-(tetrahidropiran-4-iloxi) quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-cloro-4-hidroxianilino)-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 42) y 2-clorometilpirazina (obtenida como se describe en Synthesis, 1984,676) en 4% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 1.80 - 1.93 (m, 2H), 2.14 - 2.27 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.85 - 3.95 (m, 2H), 4.90 - 5.01 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 7.24 - 7.36 (m, 4H), 7.52 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.62 - 8.69 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  464.

**Ejemplo 5.13**

**4-(3-Cloro-4-(5-metilisoxazol-3-il)anilino)-5-(tetrahidrofuran-3-iloxi) quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-cloro-4-hidroxianilino)-5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 42.1) y 3-

374

clorometil-5-metilisoxazol en 85% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.12 - 2.23 (m, 1H), 2.28 - 2.41 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.79 - 3.99 (m, 3H), 4.19 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.46 (t, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 453.

#### **Ejemplo 5.14**

##### **4-(3-Cloro-4-(2-morfolinotiazol-4-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida de 4-(4-clorometiltiazol-2-il)morfolina (obtenida como se describe en Ejemplo 9 de la Patente de los Estados Unidos 5,455,351) y 4-(3-cloro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.2) en 41% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.85 - 1.97 (m, 2H), 2.10 - 2.20 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.23 - 2.34 (m, 2H), 2.58 - 2.68 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 4.80 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.06 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 567.

#### **Ejemplo 5.15**

##### **4-(4-Benciloxi-3-metilanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi) quinazolina**

Obtenida de cloruro de bencilo y 4-(3-metil-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 38) en 48% de rendimiento; espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.0 (m, 2H), 2.2 - 2.4 (m, 10H), 2.8 (m, 2H), 4.6 (m, 1H) 5.1 (s, 2H), 6.9 (t, 2H), 7.3 - 7.5 (m, 8H), 7.6 (t, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 455.

#### **Ejemplo 5.16**

##### **4-(4-(2-Fluorobenciloxi)-3-metilanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi) quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-metil-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 38) con cloruro de 2-fluorobencilo en 74% de rendimiento; espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.0 (m, 2H), 2.2 - 2.4 (m, 10H), 2.8 (m, 2H), 4.6 (m, 1H) 5.2 (s, 2H), 6.9 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.1 (t, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4 - 7.6 (m, 5H), 8.6 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 473.

**Ejemplo 5.17****4-(4-(2,6-Difluorobenciloxi)-3-metilanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-metil-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 38) con cloruro de 2,6-difluorobencilo en 72% de rendimiento; espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.0 (m, 2H), 2.3 (m, 5H), 2.4 (m, 5H), 2.8 (m, 2H), 4.6 (m, 1H) 5.1 (s, 2H), 6.9 (m, 3H), 7.0 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (dd, 1H), 7.6 (t, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 491.

**Ejemplo 5.18****4-(3-Metil-4-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-metil-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 38) con 3-clorometil-5-metilisoxazol en 70% de rendimiento; espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.0 (m, 2H), 2.2 - 2.4 (m, 10H), 2.4 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 4.6 (m, 1H) 5.1 (s, 2H), 6.1 (s, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.6 (t, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 460.

**Ejemplo 5.19****5-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-4-(3-metil-4-(tiazol-4-ilmetoxi)anilino)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-metil-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 38) con 4-clorometiltiazol en 46% de rendimiento; espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.0 (m, 2H), 2.2 - 2.4 (m, 10H), 2.8(m, 2H), 4.6 (m, 1H) 5.3 (s, 2H), 6.9 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.4 - 7.6 (m, 5H), 8.6 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 9.9 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 462.

**Ejemplo 5.20****4-(4-(2-Cianobenciloxi)-3-metilanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-metil-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejempl de referencia 38) con

26  
3

benzonitrilo de 2-clorometilo en 33% de rendimiento; espectro NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.0 (m, 2H), 2.2 - 2.4 (m, 10H), 2.8 (m, 2H), 4.7 (m, 1H) 5.3 (s, 2H), 6.9 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 8.6 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); espectro de Masa  $\text{MH}^+$  480.

#### **Ejemplo 5.21**

##### **4-(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-metilanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-metil-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 38) con cloruro de 3-fluorobencilo en 43% de rendimiento; espectro NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.0 (m, 2H), 2.2 - 2.4 (m, 10H), 2.8 (m, 2H), 4.6 (m, 1H) 5.1 (s, 2H), 6.9 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 - 7.5 (m, 4H), 7.6 (t, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); espectro de Masa  $\text{MH}^+$  473.

#### **Ejemplo 5.22**

##### **4-(3-Fluoro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar cloruro de 3-fluorobencilo y 4-(3-fluoro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.3) en 46% de rendimiento; espectro NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 5H), 2.3 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 4.8 (m, 1H) 5.3 (s, 2H), 7.2 - 7.4 (m, 8H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.1 (s, 1H); espectro de Masa  $\text{MH}^+$  477.

#### **Ejemplo 5.23**

##### **4-(3-Cloro-4-(2-metiloxazol-4-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida de 4-(3-Cloro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.2) y éster 2-metiloxazol-4-ilmetílico de ácido metanosulfónico (ejemplo de referencia 48) en 11% de rendimiento; espectro NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.90 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.04 (s, 1H); espectro de Masa M-

377 

H<sup>+</sup> 480.

#### **Ejemplo 5.24**

#### **4-(5-Cloro-2-fluoro-4-(2-piridilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida de 4-(5-cloro-2-fluoro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.7) y clorhidrato de cloruro de 2-picolilo en 28% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K), 1.8 - 1.95 (m, 2H), 2.1 - 2.2 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.2 - 2.3 (m, 2H), 2.7 - 2.8 (m, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 5.3 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.3 - 7.4 (m, 3H), 7.6 (d, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 7.85 - 7.95 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.6 - 8.7 (m, 2H), 10.0 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 495.

#### **Ejemplo 6**

#### **4-(3-Cloro-4-(decahidroquinolin-1-ilcarbonil)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Una suspensión de clorhidrato de ácido 2-cloro-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino)benzoico (ejemplo de referencia 24) (74.8 mg) en NMP (1.7 ml) se trató con una solución de HATU (76 mg) en NMP (1.7 ml) seguida por una solución de di-*iso*-propiletilamina (43 mg) en NMP (1.7 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de la sala durante 30 minutos. A esto se agregó decahidroquinolina (93 mg) y la mezcla se agitó a la temperatura de la sala durante la noche. El solvente se retiró *in vacuo* para producir una goma que se trató con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso y se extrajo con DCM. La solución DCM se evaporó *in vacuo* para producir un aceite el cual se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con DCM/metanol/880 NH<sub>4</sub>OH (100/8/1), para producir el compuesto del título (37 mg, 42%); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 534.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando la amina y el ácido apropiados. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

#### **Ejemplo 6.1**

#### **4-(3-Cloro-4-(decahidroisoquinolin-2-ilcarbonil)anilino)-5-(1-**

28  
3**metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar clorhidrato de ácido 2-cloro-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino)benzoico (ejemplo de referencia 24) y decahidroisoquinolina en 35% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  534.

**Ejemplo 6.2****4-(3-Cloro-4-(3-metilpiperidin-1-ilcarbonil)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar clorhidrato de ácido 2-cloro-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino)benzoico (ejemplo de referencia 24) y 3-metilpiperidina en 59% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ , 373K) 0.90 (m, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.75 (m, 3H), 2.95 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.25 (s, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  494.

**Ejemplo 6.3****4-(3-Cloro-4-(4-metilpiperidin-1-ilcarbonil)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar clorhidrato de ácido 2-cloro-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino)benzoico (ejemplo de referencia 24) y 4-metilpiperidina en 71% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ , 373K) 1.00 (d, 3H), 1.16 (m, 2H), 1.70 (m, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.95 (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.24 (s, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  494.

**Ejemplo 6.4****4-(3-Etinil-4-(decahidroquinolin-1-ilcarbonil)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar clorhidrato de 2-etinil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino)benzoico (ejemplo de referencia 24.1) y decahidroquinolina en 34% de rendimiento; espectro de

379 

Masa  $MH^+$  524.

#### Ejemplo 6.5

#### 4-(3-Etinil-4-(homopiperidin-1-ilcarbonil)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Obtenida haciendo reaccionar clorhidrato de 2-etinil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino)benzoico (ejemplo de referencia 24.1) y homopiperidina en 51% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  484.

#### Ejemplo 7

#### 4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(piperidin-4-iloxi)quinazolina

Se agregó ácido trifluoroacético (0.5 ml) a una solución de 5-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidina-4-iloxi)-4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)quinazolina (0.31 g) (ejemplo 3) en DCM (2 ml) y la solución se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se trituró con hidróxido de amonio acuoso concentrado y se filtró para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.196 g, 87%); espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 1.76 - 1.92 (m, 2H), 2.24 - 2.36 (m, 2H), 2.77 - 2.90 (m, 2H), 3.15 - 3.28 (m, 2H), 4.65 - 4.77 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.90 - 7.08 (m, 3H), 7.18 - 7.29 (m, 2H), 7.32 - 7.66 (m, 4H), 7.92 (t, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.05 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  479.

#### Ejemplo 8

#### 4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-propilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(piperidin-4-iloxi)quinazolina (96 mg) (ejemplo 7), bromuro de propilo (27 mg) y carbonato de potasio (0.11 g) en DMA (2 ml) se agitaron a la temperatura de la sala durante la noche. La reacción se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía (usando DCM-5% metanol como eluyente) para producir el compuesto del título como un sólido blanco luego de la trituración con éter (61 mg, 59%); espectro NMR ( $CDCl_3$ ) 0.92 (t, 3H), 1.45 - 1.61 (m, 2H), 1.92 - 2.06 (m, 2H), 2.20 - 2.39 (m, 6H), 2.79 - 2.92 (m, 2H),



380

4.64 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.87 - 7.06 (m, 3H), 7.17 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.41 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.00 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  521.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando la amina y el bromuro de alquilo o cloruro apropiados. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

### Ejemplo 8.1

#### 4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-alilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(piperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo 7) con bromuro de alilo en 75% de rendimiento; espectro NMR ( $CDCl_3$ ) 1.94 - 2.09 (m, 2H), 2.21 - 2.43 (m, 4H), 2.80 - 2.93 (m, 2H), 3.04 (d, 2H), 4.68 (m, 1H), 5.14 - 5.25 (m, 4H), 5.89 (m, 1H), 6.88 - 7.07 (m, 3H), 7.17 - 7.27, (m, 2H), 7.30 - 7.40 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.98 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  519.

### Ejemplo 8.2

#### 4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-(2-propinil)piperidin-4-iloxi)quinazolina

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(piperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo 7) con 3-bromoprop-1-ino en 65% de rendimiento; espectro NMR ( $CDCl_3$ ) 1.97 - 2.12 (m, 2H), 2.18 (t, 1H), 2.25 - 2.34 (m, 2H), 2.50 - 2.62 (m, 2H), 2.86 - 2.97 (m, 2H), 3.39 (d, 2H), 4.68 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.90 - 7.07 (m, 3H), 7.19 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.94 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  517.

### Ejemplo 8.3

#### 4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-(2-metoxietil) piperidin-4-iloxi)quinazolina

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(piperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo 7) con

381  
7  
12

2-bromoetil metiléter en 44% de rendimiento; espectro NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.96 - 2.10 (m, 2H), 2.23 - 2.33 (m, 2H), 2.35 - 2.47 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.87 - 2.97 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 4.66 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.88 - 7.08 (m, 3H), 7.18 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.98 (bs, 1H); espectro de Masa  $\text{MH}^+$  537.

#### Ejemplo 8.4

##### 2-(4-(4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)quinazolin-5-iloxi) piperidin-1-il)acetona.

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(piperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo 7) con cloroacetona en 54 % de rendimiento; espectro NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.98 - 2.12 (m, 2H), 2.17, (s, 3H), 2.23 - 2.36 (m, 2H), 2.44 - 2.55 (m, 2H), 2.82 - 2.93 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 4.67 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.94 - 7.07 (m, 2H), 7.19 - 7.28 (m, 2H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.96 (s, 1H); espectro de Masa  $\text{MH}^+$  535.

#### Ejemplo 8.5

##### 2-(4-(4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)quinazolin-5-iloxi) piperidin-1-il)acetato de metilo

Obtenido haciendo reaccionar 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(piperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo 7) con bromoacetato de metilo en 38% de rendimiento; espectro NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.00 - 2.15 (m, 2H), 2.24 - 2.35 (m, 2H), 2.54 - 2.65 (m, 2H), 2.91 - 3.02 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), (s, 3H), 4.66 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.90 - 7.08 (m, 1H), 7.18 - 7.27 (m, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.96 (bs, 1H). espectro de Masa  $\text{MH}^+$  551.

#### Ejemplo 9

##### 4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-(metanosulfonil) piperidin-4-iloxi)quinazolina

4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(piperidin-4-iloxi)

382  
362

quinazolina (48 mg) (ejemplo 7), cloruro de metanosulfonilo (12.6 mg) y di-*iso*-propiletilamina (19.4 mg) en DCM (2 ml) se agitaron a la temperatura de la sala durante la noche. La reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía (usando DCM a DCM-5% metanol como eluyente) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (38 mg, 68%); espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.93 - 2.06 (m, 2H), 2.21 - 2.33 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.05 - 3.15 (m, 2H), 3.45 - 3.55 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.13 - 7.20 (m, 1H), 7.22 - 7.38 (m, 5H), 7.41 - 7.56 (m, 2H), 7.73 (t, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.90 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 557.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando la amina el bromuro de alquilo o cloruro apropiados. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

#### Ejemplo 9.1

#### 2-(4-(4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)quinazolin-5-iloxi) piperidin-1-il)acetamida

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(piperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo 7) con 2-cloroacetamida en 75% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.90 - 2.02 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.37 - 2.46 (m, 2H), 2.72 - 2.80 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 4.81 (m, 1 H), 5.27 (s, 2H), 7.09 (bs, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.22 - 7.36 (m, 6H), 7.42 - 7.52 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.10 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 536.

#### Ejemplo 10

#### 4-(1-(5-Metilisoxazol-3-ilmetil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 25 mg) se agregó a una solución agitada de 4-(indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.4) (0.2 g) en DMF (2 ml). La solución se agitó a la temperatura de la sala durante 30 minutos, luego se agregó cloruro de 5-metil-3-isoxazolmetilo (85 mg). La reacción se agitó durante 3 horas más, seguidamente se vertió en agua. El precipitado sólido

383  


resultante se filtró, se secó y se trituro con éter para producir el compuesto del título como un sólido verde pálido (42 mg, 17%); espectro NMR (DMSO-d6) 1.8 - 2.0 (m, 2H), 2.15 (s + m, 5H), 2.28 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.67 (t, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.10 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  469.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el indol y el bromuro de alquilo o cloruro apropiados. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

#### **Ejemplo 10.1**

##### **4-(1-(2,6-Difluorobencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida de 4-(indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.4) y bromuro de 2,6-difluorobencilo en 89% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.12 (s + m, 5H), 2.28 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 6.45 (d, 1H), 7.10 - 7.20 (m, 3H), 7.23 - 7.50 (m, 5H), 7.67 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.09 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  500.

#### **Ejemplo 10.2**

##### **4-(1-(2-Cianobencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida de 4-(indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.4) y bromuro de 2-cianobencilo en 50% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.15 (s + m, 5H), 2.25 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.40 - 7.50 (m, 3H), 7.60 (dt, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.11 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  489.

#### **Ejemplo 10.3**

##### **5-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-4-(1-(2-piridilmetil)indol-5-ilamino)quinazolina**

Obtenida de 4-(indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-

724  
323

iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.4) y clorhidrato de cloruro de 2-picolilo en 42% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.15 (s + m, 5H), 2.25 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 10.10 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 465.

#### **Ejemplo 10.4**

##### **5-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-4-(1-(tiazol-4-ilmetil)indol-5-ilamino)**

##### **quinazolina**

Obtenida de 4-(indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.4) y 4-clorometiltiazol en 75% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 -1.95 (m, 2H), 2.15 (s + m, 5H), 2.25 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 6.48 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.02 (d, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 471.

#### **Ejemplo 10.5**

##### **4-(1-(4-Fluorobencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)**

##### **quinazolina**

Obtenida de 4-(indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.4) y cloruro de 4-fluorobencilo en 78% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 -1.95 (m, 2H), 2.15 (s + m, 5H), 2.25 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.50 (d, 1H), 7.10 - 7.30 (m, 7H), 7.48 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.10 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 482.

#### **Ejemplo 10.6**

##### **4-(1-(2-Metoxibencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)**

##### **quinazolina**

Obtenida de 4-(indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.4) y cloruro de 2-metoxibencilo en 20% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.15 (s + m, 5H), 2.25 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 3.84 (3H, s), 4.80 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.22 (m,

283

2H), 7.28 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.67 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.10 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  494.

#### **Ejemplo 10.7**

##### **4-(1-(2-Clorobencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida de 4-(indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.4) y cloruro de 2-clorobencilo en 61% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 1.80 -1.95 (m, 2H), 2.15 (s + m, 5H), 2.25 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.11 (bs, 1H); espectro de Masa  $M^+$  498.

#### **Ejemplo 10.8**

##### **4-(1-(2,5-Dimetilbencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida de 4-(indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.4) y cloruro de 2,5-dimetilbencilo en 75% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.15 (s + m, 5H), 2.23 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.51 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.22 - 7.37 (m, 4H), 7.40 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.12 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  492.

#### **Ejemplo 10.9**

##### **4-(1-(3-Clorobencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida de 4-(indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.4) y cloruro de 3-clorobencilo en 70% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 1.80 -1.95 (m, 2H), 2.15 (s + m, 5H), 2.25 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 7.10 - 7.38 (m, 7H), 7.48 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.10 (bs, 1H); espectro de Masa  $M^+$  498.

#### **Ejemplo 10.10**

386

**5-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-4-(1-(2-metiltiazol-4-ilmetil)indol-5-ilamino)quinazolina**

Obtenida de 4-(indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.4) y clorhidrato de 4-clorometil-2-metiltiazol en 37% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 -1.95 (m, 2H), 2.15 (s + m, 5H), 2.25 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 6.47 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.45 (d, 1H) 7.56 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.10 (bs, 1H): espectro de Masa MH<sup>+</sup> 485.

**Ejemplo 10.11**

**4-(1-(2-Fluorobencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida de 4-(indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.4) y cloruro de 2-fluorobencilo en 18% de rendimiento; espectro de Masa MH<sup>+</sup> 482.

**Ejemplo 10.12**

**4-(1-(3-Fluorobencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida de 4-(indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.4) y cloruro de 3-fluorobencilo en 33% de rendimiento; espectro de Masa MH<sup>+</sup> 482.

**Ejemplo 11**

**4-(4-Benciloxi-3-etinilanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Ditionito de sodio (1 g) se agregó a una solución de 4-benciloxi-3-etinil-nitrobenceno (ejemplo de referencia 28) en etanol (10 ml) y agua (10 ml) y la solución se calentó a 80°C durante 3 horas. Se retiró el etanol *in vacuo* y el residuo se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron y el residuo se disolvió en IPA (0.5 ml). A esto se agregó di-*iso*-propiletilamina (0.025 ml) y 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y la solución se calentó a 90°C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se recogió el precipitado resultante, se lavó con IPA y éter, y se secó para producir el

compuesto del título como un sólido color crema (3.5 mg, 2%); espectro de Masa  $MH^+$  465.

### **Ejemplo 12**

#### **Clorhidrato de 4-(3-etinil 4-(2-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Una solución de 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) (70 mg) y 3-etinil-4-(2-fluorobenciloxi)anilina (ejemplo de referencia 30) (70 mg) en IPA (2 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió y se filtró el precipitado resultante, se lavó con IPA y éter para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.115 g, 89%); espectro de Masa  $MH^+$  483.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando la cloroquinazolina y anilina apropiadas. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

### **Ejemplo 12.1**

#### **Clorhidrato de 4-(3-etinil 4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) con 3-etinil-4-(3-fluorobenciloxi)anilina (ejemplo de referencia 30.1) en 80% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  483.

### **Ejemplo 12.2**

#### **Clorhidrato de 4-(3-etinil 4-(2,6-difluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) con 4-(2,6-difluorobenciloxi)-3-etinilanilina (ejemplo de referencia 30.2) en 73% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  502.

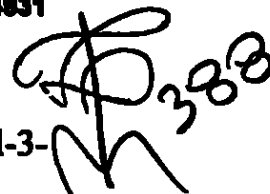
### **Ejemplo 12.3**

#### **Clorhidrato de 4-(3-etinil 4-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)

327  
325





quinazolina (ejemplo de referencia 2) con 3-etinil-4-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi)anilina (ejemplo de referencia 30.4) en 61% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  471.

#### Ejemplo 12.4

Clorhidrato de 4-(3-etinil 4-(tiazol-4-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) con 3-etinil-4-(tiazol-4-ilmetoxi)anilina (ejemplo de referencia 30.3) en 20% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  473.

#### Ejemplo 12.5

Clorhidrato de 4-(3-cloro-4-(2-pirimidinilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) con 3-cloro-4-(2-pirimidinilmetoxi)anilina (ejemplo de referencia 9.2) en 40% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 1.90 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.85 (d, 2H), 10.0 (s, 1H); espectro de Masa  $M-H^+$  477.

#### Ejemplo 12.6

Clorhidrato de 4-(4-(2-aminotiazol-4-ilmetoxi)-3-cloroanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Obtenido de 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 4-(2-aminotiazol-4-ilmetoxi)-3-cloroanilina (ejemplo de referencia 9.3) en 75% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 1.84 - 1.95 (m, 2H), 2.07 - 2.17 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.22 - 2.32 (m, 2H), 2.57 - 2.67 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 10.03 (s, 1H); espectro de Masa  $M-H^+$  497.

#### Ejemplo 12.7

629

**Clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-iltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenido de 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-fluoro-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-iltio)anilina (ejemplo de referencia 6.2) en 31% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.1 - 2.2 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.25 - 2.35 (m, 2H), 2.6 - 2.7 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.7 - 4.8 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.1 - 7.15 (t, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.35 - 7.42 (dd, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.0 - 8.1 (dd, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.2 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 465.

**Ejemplo 12.8**

**Clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-(1-metil-1*H*-1,3,4-triazol-2-iltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenido de 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-fluoro-4-(1-metil-1*H*-1,3,4-triazol-2-iltio)anilina (ejemplo de referencia 6.3) en 16% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.1 - 2.2 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.25 - 2.35 (m, 2H), 2.6 - 2.7 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 4.7 - 4.8 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.35 - 7.5 (m, 3H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.1 - 8.2 (d, 1H), 8.5 - 8.6 (d, 2H), 10.2 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 466.

**Ejemplo 12.9**

**Clorhidrato de 4-(3-cloro-4-(2-piridiltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenido de 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-cloro-4-(2-piridiltio)anilina (ejemplo de referencia 6.4) en 11% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.9 - 2.1 (m, 2H), 2.15 - 2.3 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.3 - 2.45 (m, 2H), 2.7 - 2.85 (m, 2H), 4.75 - 4.9 (m, 1H), 7.0 - 7.1 (d, 1H), 7.15 - 7.25 (dd, 1H), 7.25 - 7.35 (d, 1H), 7.4 - 7.5 (d, 1H), 7.6 - 7.7 (m, 1H), 7.7 - 7.85 (m, 3H), 8.3 - 8.45 (m, 2H), 8.6 (s, 1H), 10.3 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 478.

**Ejemplo 12.10**

**Clorhidrato de 4-(3-cloro-4-(2-pirimidiniltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenido de 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-cloro-4-(2-pirimidiniltio)anilina (ejemplo de referencia 6.5) en 6% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.2 - 2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.3 - 2.4 (m, 2H), 2.7 - 2.8 (m, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 7.2 - 7.25 (t, 1H), 7.25 - 7.3 (d, 1H), 7.4 - 7.45 (d, 1H), 7.7 - 7.75 (m, 1H), 7.75 - 7.85 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.6 (d, 2H), 8.65 (s, 1H), 10.3 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 479.

#### Ejemplo 12.11

##### Clorhidrato de 4-(3-cloro-4-(1H-imidazol-2-iltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Obtenido de 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-cloro-4-(1H-imidazol-2-iltio)anilina (ejemplo de referencia 9.6) en 74% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.8 - 1.9 (m, 2H), 2.1 - 2.25 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.6 - 2.7 (m, 2H) 4.7 - 4.8. (m, 1H), 6.7 - 6.8 (d, 1H), 7.1 (bs, 1H), 7.2 - 7.25 (d, 1H), 7.3 - 7.4 (d, 1H), 7.4 - 7.5 (dd, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 10 - 10.2 (bs, 1H), 12.8 - 12.9 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 467.

#### Ejemplo 12.12

##### Clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-(1H-imidazol-2-iltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Obtenido de 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-fluoro-4-(1H-imidazol-2-iltio)anilina (ejemplo de referencia 8.5) en 33% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.6 - 2.7 (m, 2H) 4.7 - 4.8. (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.2 - 7.3 (m, 1H), 7.4 - 7.5 (d, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.1 - 8.2 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.2 - 10.5 (bs, 1H), 12.0 - 12.8 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 451.

#### Ejemplo 12.13

##### Clorhidrato de 4-(3-cloro-4-(2-tiazoliltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Obtenido de 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-cloro-4-(2-tiazoliltio)anilina (ejemplo de referencia

391

9.7) en 29% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.3 - 2.4 (m, 2H), 2.7 - 2.8 (m, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 7.2 - 7.5 (d, 1H), 7.4 - 7.45 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.8 - 7.9 (m, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.4 (bs, 1H): espectro de Masa MH<sup>+</sup> 482.

### Ejemplo 13

#### 4-(3-Cloro-4-(2-pirazinilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Una suspensión de 2-metilpirazina (940 mg); *N*-clorosuccinimida (1.34 g) y peróxido de benzoilo (70%, 71 mg) en tetracloruro de carbono (50 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. La reacción se enfrió a 0°C en un baño helado y luego se filtró a través de tierras de diatomeas. A la solución cruda de 2-clorometilpirazina en tetracloruro de carbono se agregó carbonato de potasio (138 mg), 4-(3-cloro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.2) (90 mg) y *cis*-díciclohexano-18-crown-6 (5 mg), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C. Transcurridas 16 horas, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo resultante se repartió en porciones entre DCM y agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía (0-3% 7N amoníaco metanólico en DCM) para producir el compuesto del título como un sólido rosado pálido (46 mg; 41%); espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.90 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.65 (dd, 2H), 8.85 (s, 1H); espectro de Masa M-H<sup>+</sup> 477.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el metilheterociclo apropiado. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

### Ejemplo 13.1

#### 4-(3-Cloro-4-(4-pirimidinilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Obtenida de 4-(3-cloro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-

iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.2) y 4-metilpirimidina en 12% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 1.95 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.85 (d, 2H), 9.20 (d, 1H), 10.0 (s, 1H): espectro de Masa M<sup>+</sup> 477.

#### **Ejemplo 14**

##### **4-(3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)**

##### **quinazolina**

Carbonato de potasio (43.2 g) se agregó a una solución de 4-(3-cloro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (30 g) (ejemplo de referencia 4.2), clorhidrato de cloruro de 2-picolilo (13.8 g) y 18-crown-6 (1 g) en acetonitrilo (1000 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se filtró mientras estaba aún caliente, y se dejó enfriar. El sólido cristalino resultante se filtró y se recrystalizó a partir de acetonitrilo para producir el compuesto del título como agujas beige (19.36 g, 52%); espectro NMR (DMSO-d6) 1.80 -1.95 (m, 2H), 2.10 -2.20 (s + m, 5H), 2.22 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.83 (dt, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 10.02 (bs, 1H): espectro de Masa M<sup>+</sup> 476.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el compuesto de halometilo apropiado. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

#### **Ejemplo 14.1**

##### **4-(3-Cloro-4-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-2-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida de 4-(3-cloro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.2) y 2-clorometilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina en 28% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 1.85 - 1.97 (m, 2H), 2.10 - 2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.23 -2,34 (m, 2H), 2.56 - 2.69 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.32 (s,

293

2H), 6.89 (ddd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.24 (ddd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.55 (dd, 1H), 10.06 (s, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  515.

#### **Ejemplo 14.2**

##### **4-(4-(Benzo[d]isoxazol-3-ilmetoxi)-3-cloroanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida de 3-bromometilbenzo[d]isoxazol (preparado como en Chim. Ther. 1972, 7(2), 127-132) y 4-(3-cloro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.2) en 36% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 1.86 - 1.97 (m, 2H), 2.08 - 2.22 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.23 - 2.33 (m, 2H), 2.57 - 2.68 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.07 (s, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  516.

#### **Ejemplo 15**

##### **4-(3-Cloro-4-(2-pirimidiniloxi)-5-(tetrahydrofuran-3-iloxi)quinazolina**

Una mezcla de 4-(3-cloro-4-hidroxianilino)-5-(tetrahydrofuran-3-iloxi)quinazolina (70 mg) (ejemplo de referencia 42.1), 2-cloropirimidina (25 mg), carbonato de potasio (275 mg) y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (5 mg) en acetonitrilo (8 ml) se calentó a reflujo durante 30 horas. Se agregó agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml). Los extractos se secaron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía usando 0-2% metanol-DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido (15 mg, 17%); espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 2.15 - 2.24 (m, 1H), 2.30 - 2.42 (m, 1H), 3.8 - 3.94 (m, 2H), 3.98 (q, 1H), 4.23 (d, 1H), 5.46 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.77 (t, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.65 (d, 2H), 10.21 (s, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  436.

#### **Ejemplo 16**

##### **4-(3-Cloro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

2-(2-Cloro-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino)fenoxi)-*N*-hidroxiacetamida (200 mg) (ejemplo de referencia 35) se disolvió en ácido fórmico (4 ml). Se agregó ortoformato de trimetilo (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía, usando 0 a 1.5% (7:1 metanol / amoníaco concentrado (acuoso)) en DCM como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (157 mg, 77%); espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.83 - 1.96 (m, 2H), 2.07 - 2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.22 - 2.32 (m, 2H), 2.57 - 2.67 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 467.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando la hidroxiacetamida y el ortoéster apropiados. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

#### Ejemplo 16.1

##### 4-(3-Cloro-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Obtenida de 2-(2-cloro-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino)fenoxi)-*N*-hidroxiacetamida (ejemplo de referencia 35) y ortoacetato de trimetilo en 60% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.83 - 1.97 (m, 2H), 2.08 - 2.18 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.21 - 2.31 (m, 2H), 2.57 - 2.67 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 4.78 (m, 1H), 5.34 (s, 2H); 7.21 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 467.

#### Ejemplo 17

##### 4-(4-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-ilmetoxi)-3-cloroanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Carbonato hidrogenado de potasio (10 mg) se disolvió en una mezcla de etanol (2 ml) y agua y se agregó hidrácida de ácido (4ml) 2-[2-cloro-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino)fenoxi]acético (ejemplo de referencia 37) (40 mg). La suspensión se sonicó brevemente, luego se

1395  
7  
2  
M

enfrió a 0°C. Se agregó bromuro de cianógeno (3M en DCM, 31 µl) gota a gota. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche con agitación. La solución amarilla resultante se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía, usando 0 a 4% (7:1 metanol / amoníaco concentrado (acuoso)) en DCM como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (14 mg, 33%); espectro NMR (DMSO-d6) 1.87 - 1.97 (m, 2H), 2.08 - 2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.20 - 2.34 (m, 2H), 2.58 - 2.69 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.09 (s, 1H): espectro de Masa MH<sup>+</sup> 482.

### Ejemplo 18

#### 4-(3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)anilino)-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)quinazolina

Oxicloruro fosforoso (0.21 ml) se agregó gota a gota a una solución de 3,4-dihidro-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)quinazolin-4-ona (ejemplo de referencia 1.2) (57 mg) y di-*iso*-propiletilamina (0.045 ml) en 1, 2-dicloroetano anhidro (5 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se destiló a una temperatura fija con tolueno (5 ml), se agregó di-*iso*-propiletilamina (0.5 ml) y la mezcla se concentró nuevamente *in vacuo*. El residuo se disolvió en IPA (1 ml) y se agregó 3-cloro-4-(2-piridilmetoxi)anilina (obtenida como se describe en PCT Int. Appl. WO 9615118) (100 mg). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 12 horas y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía, usando 0-5% metanol - DCM como eluyente, para producir el compuesto del título como un sólido (48 mg, 43%); espectro NMR (DMSO-d6) 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.13 - 2.27 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.84 - 3.98 (m, 2H), 4.89 - 5.00 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.21 - 7.39 (m, 4H), 7.49 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.85 (t, 1H), 8.15 - 8.20 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.54-8.61 (m, 1H), 10.03 (s, 1H). espectro de Masa MH<sup>+</sup> 463.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando la 3,4-dihidroquinazolin-4-ona y la anilina apropiadas. En esa forma se



396  
H

obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

### **Ejemplo 18.1**

#### **4-(1-(3-Fluorobencil)indazol-5-ilamino)-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 3,4-dihidro-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)quinazolin-4-ona (ejemplo de referencia 1.2) y 5-amino-1-(3-fluorobencil)indazol (obtenido como se describe en PCT Int. Appl. WO 9802438) en 19% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 -1.95 (m, 2H), 2.16 - 2.27 (m, 2H), 3.55 (dt, 2H), 3.91 (dt, 2H), 4.93 - 5.03 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 7.02 - 7.12 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.71 (t, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 10.16 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 470.

### **Ejemplo 18.2**

#### **4-(3-Cloro-4-(1H-imidazol-2-iltio)anilino)-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 3,4-dihidro-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)quinazolin-4-ona (ejemplo de referencia 1.2) y 3-cloro-4-(1H-imidazol-2-iltio)anilina (ejemplo de referencia 9.6) en 10% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.78 -1.93 (m, 2H), 2.12 - 2.24 (m, 2H), 3.52 (dt, 2H), 3.89 (dt, 2H), 4.88 - 4.99 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.26 (bs, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.35 -7.44 (m, 3H), 7.73 (t, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 12.86 (s, 1H); espectro de Masa M-H<sup>+</sup> 452.

### **Ejemplo 18.3**

#### **4-(3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)anilino)-5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 3,4-dihidro-5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolin-4-ona (ejemplo de referencia 1.3) y 3-cloro-4-(2-piridilmetoxi)anilina (obtenida como se describe en PCT Int. Appl. WO 9615118) en 15% de rendimiento; espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.23 - 2.45 (m, 2H), 3.94 - 4.04 (m, 2H), 4.10 (q, 1H), 4.26 (d, 1H), 5.25 (t, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.44 - 7.54 (m, 2H), 7.59 - 7.66 (m, 2H), 7.74 (dt, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.90 (s,

397  
375

1H); espectro de Masa  $MH^+$  449.

### Ejemplo 19

#### 4-(3-Cloro-4-(1-cianometil-1H-imidazol-2-iltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

A una solución agitada de 4-(3-cloro-4-(1H-imidazol-2-iltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo 12.11) (460 mg) en acetonitrilo (30 ml) se agregó carbonato de potasio (1.0 g), cloroacetonitrilo (80 mg) y *cis*-diciclohexano-18-crown-6 (20 mg) y la solución se agitó y se calentó a reflujo durante 18 horas. La solución se enfrió, se filtró y se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía usando acetato de etilo y luego amoníaco/metanol/DCM (30ml de 2.3N amoníaco en metanol, 970ml de DCM) como eluyente. La evaporación de las fracciones relevantes y la trituración con éter produjeron el compuesto del título como un sólido blanco (160 mg, 31%); espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.3 - 2.4 (m, 2H), 2.7 - 2.8 (m, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 5.4 (s, 2H), 7.0 - 7.05 (d, 1H), 7.2 - 7.25 (t, 1H), 7.4 - 7.45 (d, 1H), 7.5 - 7.6 (dd, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.6 ((s, 1H), 10.1 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  504.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el imidazol y el halogenuro de alquilo apropiados. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

### Ejemplo 19.1

#### 4-(4-(1-Carbamoilmetil-1H-imidazol-2-iltio)-3-cloroanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-cloro-4-(1H-imidazol-2-iltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo 12.11) con 2-cloroacetamida en 34% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.3 - 2.4 (m, 2H), 2.7 - 2.8 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 7.0 - 7.05 (d, 1H), 7.0 - 7.2 (bs, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.2 - 7.25 (d, 1H), 7.4 - 7.45 (d, 1H), 7.5 - 7.55 (dd, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.1 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  522.

398  
277**Ejemplo 19.2****4-(3-Cloro-4-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-iltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-cloro-4-(1H-imidazol-2-iltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo 12.11) con 2-bromoetilmetiléter en 61% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.3 - 2.45 (m, 2H), 2.7 - 2.8 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.6 - 3.65 (t, 2H), 4.2 - 4.25 (t, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 6.9 - 6.95 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.2 - 7.25 (d, 1H), 7.4 - 7.45 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.5 - 7.55 (dd, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.1 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 525.

**Ejemplo 19.3****4-(3-Cloro-4-(1-(N,N-dietilcarbamoilmetil)-1H-imidazol-2-iltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-cloro-4-(1H-imidazol-2-iltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo 12.11) con 2-cloro-N,N-dietilacetamida en 28% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.0 - 1.25 (bs, 6H), 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.3 - 2.45 (m, 2H), 2.7 - 2.8 (m, 2H), 3.3 - 3.4 (q, 4H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 5.0 (s, 1H), 6.95 - 7.0 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.2 - 7.25 (d, 1H), 7.3 - 7.35 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.45 - 7.5 (dd, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.1 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 578.

**Ejemplo 19.4****4-(4-(1-tert-Butoxicarbonilmetil)-1H-imidazol-2-iltio)-3-cloroanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-cloro-4-(1H-imidazol-2-iltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo 12.11) con 2-bromo-acetato tert-butilico en 44% de rendimiento; espectro de Masa MH<sup>+</sup> 581.

**Ejemplo 19.5****4-(3-Cloro-4-(1-difluorometil)-1H-imidazol-2-iltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

399  
H  
R

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-cloro-4-(1*H*-imidazol-2-iltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo 12.11) con difluorobromoacetato de etilo en 34% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.95 - 2.05 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.3 - 2.45 (m, 2H), 2.7 - 2.85 (m, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 7.15 - 7.2 (d, 1H), 7.2 - 7.3 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.4 - 7.45 (d, 1H), 7.6 - 7.65 (dd, 1H), 7.7 - 8.0 (q, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.0-10.2 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 517.

#### **Ejemplo 19.6**

#### **4-(4-(1-Cianometil-1*H*-imidazol-2-iltio)-3-fluoroanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 4-(3-fluoro-4-(1*H*-imidazol-2-iltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo 12.12) con cloroacetonitrilo en 40% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.25 - 2.35 (m, 2H), 2.6 - 2.7 (m, 2H), 4.7 - 4.8 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.2 - 7.25 (d, 1H), 7.25 - 7.3 (t, 1H), 7.4 - 7.42 (d, 1H), 7.42 - 7.45 (dd, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.0 - 8.1 (dd, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.2 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 490.

#### **Ejemplo 20**

#### **Diclorhidrato de 4-(4-(1-carboximetil-1*H*-imidazol-2-iltio)-3-cloroanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Una solución de 4-(3-cloro-4-(1-*tert*-butoxicarbonilmetil-1*H*-imidazol-2-iltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo 19.4) (100 mg) en dioxano (20 ml) se trató con una solución etérica de cloruro de hidrógeno (3 ml, 1M), y se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución se enfrió para producir un precipitado que se filtró y lavó con éter para producir el compuesto del título como un sólido blanco (98 mg, 95%); espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 2.3 - 2.5 (m, 2H), 2.5 - 2.6 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 3.1 - 3.4 (bs, 2H), 3.4 - 3.7 (bs, 2H), 4.9 (s, 2H), 5.0 - 5.2 (m, 1H), 7.15 - 7.2 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.45 - 7.5 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.6 - 7.7 (m, 1H), 7.9 - 8.0 (t, 1H), 8.2 - 8.3 (bs, 1H), 8.8 (s, 1H), 10.2-10.5 (bs, 1H), 10.8

400

-11.5 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  523.

### **Ejemplo 21**

#### **5-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-4-(4-(tiazol-2-iltio)anilino)quinazolina**

A una solución de 4-(4-yodoanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.6) (229 mg) en tolueno anhidro y desgasificado (3 ml) en un frasco a presión se agregó 2-mercaptotiazol (114 mg), bromuro cuproso (15 mg) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (152 mg). La solución se purgó con nitrógeno y el frasco se tapó y luego se calentó a 118°C durante 18 horas. Los contenidos del recipiente se purificaron por cromatografía usando amoníaco/metanol/DCM (30 ml de 2.3N amoníaco en metanol, 970 ml de DCM) como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido (195 mg, 87%); espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.5-1.7 (m, 2H), 2.1 - 2.2 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.2 - 2.4 (m, 1H), 2.6 - 2.65 (m, 1H), 2.7 - 2.8 (m, 1H), 3.4 - 3.5 (t, 1H), 3.5 - 3.6 (d, 1H), 4.7 - 4.9 (1H), 7.25 - 7.3 (d, 1H), 7.35 - 7.4 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.65 - 7.8 (m, 4H), 7.95 - 8.0 (d, 2H), 8.6 (s, 1H), 10.3 -10.35 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  450.

### **Ejemplo 22**

#### **5-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-4-(4-(2-tiazolilsulfonil)anilino)quinazolina**

A una solución de 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) (80 mg) y 4-tiazol-2-ilsulfonil anilina (ejemplo de referencia 8.6) (140 mg) en THF anhidro se agregó hidruro de sodio (100 mg, 40% dispersión en aceite). La solución se agitó y se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatógrafo usando acetato de etilo y luego una mezcla de 3% 2.3N amoníaco en metanol en DCM como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg, 28%); espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.9 - 2.0 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.3 - 2.4 (m, 2H), 2.7 -2.8 (m, 2H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 7.2 - 7.3 (d, 1H), 7.4 - 7.5 (d, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 8.0 - 8.1 (m, 3H), 8.1 - 8.2 (m, 3H), 8.65 (s, 1H), 10.4 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  482.

### **Ejemplo 23**

107

**4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilina)-5-(1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohex-4-iloxi)quinazolina**

Triacetoxiborohidruro de sodio (0.43 g) se agregó a una solución de acetato de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilina)-5-(1-oxo-ciclohex-4-iloxi) quinazolina (ejemplo de referencia 47) (0.1 g) y 1-metilpiperazina (0.34 ml) en DCE (25 ml) y la reacción se agitó durante 16 horas. La solución se concentró *in vacuo* y el residuo se repartió en porciones entre DCM y solución de carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía usando DCM - 5% amoníaco (7N) en metanol como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido blanco (24 mg, 23%); espectro de Masa  $M^+$  576.

**Ejemplo 24**

**4-(3-Cloro-4-(1,2,3-tiadiazol-4-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

4-Hidroximetil-1,2,3-tiadiazol (obtenido como se describe en Ejemplo 1 de la Solicitud de Patente Europea EP 0326640) (81 mg) se disolvió en DCM (5 ml). Se agregó di-*iso*-propiletilamina (122  $\mu$ l), y la solución se enfrió a 0°C. Se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (54  $\mu$ l); la solución se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas más. El solvente se evaporó, y el residuo se disolvió en DMA (10 ml). Se agregó carbonato de potasio (552 mg), seguido por 4-(3-cloro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.2) (150 mg). La mezcla se sonizó brevemente, luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se evaporó, y el residuo se repartió en porciones entre DCM y agua. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un papel filtrante tratado con silicona y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía, usando 0 a 2% (7:1 metanol / amoníaco concentrado (acuoso)) en DCM como eluyente. La evaporación de las fracciones apropiadas seguida por cristalización del residuo a partir de acetato de etilo / *iso*-hexane produjo el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (50 mg, 26%);

402

espectro NMR (DMSO-d6) 1.88 -1.98 (m, 2H), 2.12 - 2.22 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.25 - 2.33 (m, 2H), 2.61 - 2.69 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 10.09 (s, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  483.4.

### Ejemplo 25

#### 4-(3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)anilino)-5-(2-piperidinoetoxi) quinazolina

4-(3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)anilino)-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 4.8) (76 mg) y 2-piperidinoetanol (30 mg) se disolvieron en 1,4-dioxano (5 ml) en un recipiente a presión de 10ml y se agregó hidruro de sodio (40 mg, 60% dispersión en aceite). El recipiente se selló y se calentó a 150°C durante 20 minutos, usando el "Discover™ microwave synthesis' system" (CEM Microwave technology Ltd). La reacción se enfrió y se liberó la presión y se destapó el recipiente. La solución se purificó por cromatografía usando 2.3 M amoníaco / metanol en DCM (3:97) como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido blanco después de la trituración con éter (25 mg, 26%); espectro NMR (DMSO-d6, 373K) 1.3 -1.4 (m, 2H), 1.4 -1.5 (m, 4H), 2.4 - 2.5 (m, 4H), 2.8 - 2.85 (t, 2H), 4.35 - 4.45 (t, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 - 7.35 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.65 - 7.75 (m, 2H), 7.8 - 7.9 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 10.15 -10.2 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  491.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el alcohol y la 5-fluoroquinazolina apropiados. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

### Ejemplo 25.1

#### 4-(3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-2-ilmetoxi) quinazolina

Obtenida haciendo reaccionar (1-metilpiperidin-2-il)metanol con 4-(3-cloro-4-(2-piridilmetoxi)anilino)-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 4.8) en 23% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6, 373K) 1.3 - 1.5 (m, 2H), 1.5 - 1.6(m, 1H), 1.6 -1.7 (m, 1H), 1.7 -1.8 (m, 2H), 2.2 -

203

2.3 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 4.2 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 7.85 - 7.95 (m, 2H), 8.0 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 10.3 - 10.4 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  491.

#### **Ejemplo 25.2**

##### **4-(3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)anilino)-5-(2-azepan-1-iletoxi) quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 2-azepan-1-iletanol con 4-(3-cloro-4-(2-piridilmetoxi)anilino)-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 4.8) en 46% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ , 373K) 1.4 - 1.5 (m, 6H), 1.5 - 1.6 (m, 2H), 2.7 - 2.8 (m, 2H), 3.05 - 3.1 (t, 2H), 4.35 - 4.4 (t, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 - 7.35 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.8 - 7.9 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 10.2 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  505.

#### **Ejemplo 25.3**

##### **4-(3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi))anilino)-5-(2-morfolinoetoxi) quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 2-morfolinoetanol con 4-(3-cloro-4-(2-piridilmetoxianilino)-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 4.8) en 42% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ , 373K) 2.8 - 2.9 (m, 6H), 3.3 - 3.4 (m, 4H), 4.4 (t, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.3 - 7.35 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.8 - 7.9 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 10.2 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  493.

#### **Ejemplo 25.4**

##### **4-(3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)anilino)-5-(2-pirrolidinoetoxi) quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 2-pirrolidinoetanol con 4-(3-cloro-4-(2-piridilmetoxi)anilino)-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 4.8) en 44% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ , 373K) 1.6 - 1.7 (m, 4H), 2.6 - 2.7 (m, 4H), 3.0 (t, 2H), 4.4 (t, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 - 7.35 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.65 - 7.75 (m, 2H), 7.8 - 7.9 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 10.3 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  475.

#### **Ejemplo 25.5**



404

**4-(3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)anilino)-5-(3-morfolin propoxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 3-morfolinopropanol con 4-(3-cloro-4-(2-piridilmetoxi)anilino)-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 4.8) en 15% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6, 373K) 2.1 - 2.2 (m, 2H), 2.3 - 2.4 (m, 4H), 2.5 - 2.6 (m, 2H), 3.5 - 3.6 (m, 4H), 4.4 (t, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.3 - 7.35 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.5 - 7.6 (m, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.8 - 7.9 (t, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 9.9 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 507.

**Ejemplo 25.6**

**4-(3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)anilino)-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 3-(4-metilpiperazin-1-il)propanol con 4-(3-cloro-4-(2-piridilmetoxianilino)-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 4.8) en 13% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6, 373K) 2.1 - 2.2 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.25 - 2.35 (m, 4H), 2.35 - 2.45 (m, 4H), 2.5 - 2.6 (m, 2H), 4.4 - 4.45 (t, 4H), 5.3 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.3 - 7.35 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 2H), 7.7 - 7.75 (t, 1H), 7.8 - 7.85 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 9.9 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 520.

**Ejemplo 25.7**

**4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-2-ilmetoxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar (1-metilpiperidin-2-il)metanol con 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 33) en 17% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6, 373K) 1.3-1.6 (m, 4H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.2 - 2.3 (dt, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.4 - 2.6 (m, 2H), 4.2 (dd, 1H), 4.5 (dd, 1H), 5.25 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.1 - 7.15 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.25 - 7.4 (m, 3H), 7.4 - 7.5 (m, 1H), 7.7 - 7.8 (t, 1H), 7.9 - 7.95 (dd, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.4 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 508.

**Ejemplo 25.8**

207

**4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(2-pirrolidinoetoxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 2-pirrolidinoetanol con 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 33) en 22% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 1.6 - 1.7 (m, 4H), 2.6 - 2.7 (m, 4H), 3.0 - 3.1 (m, 2H), 4.4 - 4.5 (m, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.1 - 7.2 (m, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.3 - 7.4 (m, 3H), 7.45 - 7.5 (m, 1H), 7.7 - 7.8 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 8.5 (s, 1H) 10.3 (bs, 1H): espectro de Masa MH<sup>+</sup> 493.

**Ejemplo 25.9**

**4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(3-morfolinopropoxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 3-morfolinopropanol con 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 33) en 22% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 2.1 - 2.2 (m, 2H), 2.4 - 2.45 (m, 4H), 2.5 - 2.6 (m, 2H), 3.55 - 3.6 (m, 4H), 4.4 - 4.45 (t, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.1 - 7.2 (m, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.3 - 7.4 (m, 3H), 7.45 - 7.5 (m, 1H), 7.6 - 7.7 (m, 1H), 7.8 - 7.9 (t, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.55 (s, 1H) 10.0 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 524.

**Ejemplo 25.10**

**4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanol con 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 33) en 22% de rendimiento; espectro de Masa MH<sup>+</sup> 508.

**Ejemplo 25.11**

**4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(2-morfolinoetoxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 2-morfolinoetanol con 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 33) en 25% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) 2.5 - 2.6 (m, 4H), 2.9 - 3.0 (m, 2H), 3.5 - 3.6 (m, 4H), 4.4 - 4.5 (m, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.1 - 7.2

906

(m, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.3 - 7.35 (m, 3H), 7.35 - 7.4 (m, 1H), 7.7 - 7.8 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.2 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  510.

#### **Ejemplo 25.12**

#### **4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 3-(4-metilpiperazin-1-il)propanol con 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 33) en 13% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  537.

#### **Ejemplo 26**

Los compuestos en Tabla 1 se prepararon en la siguiente forma:

Se preparó una solución patrón de 4-(3-cloro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.2) (335 mg) en DMF (7.92 ml), y alícuotas de 100  $\mu$ l se transfirieron a una placa de 96 pozos. Usando un cargador de resina, se distribuyó uniformemente carbonato de potasio (300mg) a través de la placa. Un cloruro de bencilo o heteroarilmetilo apropiado (0.11 mM) se disolvió en DMF (1 ml) y se transfirieron 100  $\mu$ l de cada solución a la placa. La placa se agitó a 25°C durante 16 horas. A cada pozo se agregó DMF (100  $\mu$ L) y resina antioxidante de trisamina (726 mg) usando el cargador de resina para distribuir uniformemente a través de los pozos. La placa se agitó durante 3 horas a 25°C. Se filtró cada pozo para retirar la resina y el material inorgánico y se concentraron los filtrados remanentes *in vacuo*. Se agregó DMSO (550 $\mu$ l) a cada pozo y a continuación se tomaron alícuotas de cada pozo para la determinación de pureza LCMS. La pureza LCMS se determinó en una columna Fenomenex Synergi (sílice de fase reversa, 50 x 2 mm, caudal 1.1 ml/minuto), eluyendo con acetonitrilo-agua que contenía ácido fórmico (0.05%) en una gradiente de 5-95% durante 4.5 minutos, con detección UV a 254 nm. Se obtuvo así el compuesto mostrado en negrilla en la Tabla 1.

#### **Tabla 1**

En la Tabla 1 EG se refiere a Ejemplo, RT al tiempo de retención LCMS (minutos)

| EG   | Compuesto                                                                                                                                                             | M-H <sup>+</sup> | RT   |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------|
| 26.1 | <b>4-(3-Cloro-4-(2,6-diclorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 2,6-diclorobencilo                 | 542              | 1.40 |
| 26.2 | <b>4-(3-Cloro-4-(4-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 4-fluorobencilo                       | 492              | 1.30 |
| 26.3 | <b>4-(3-Cloro-4-(3-nitrobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 3-nitrobencilo                         | 519              | 1.29 |
| 26.4 | <b>4-(3-Cloro-4-(3-piridilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 3-picolilo                              | 475              | 0.81 |
| 26.5 | <b>4-(4-(Benzo(1,3)dioxol-5-ilmetoxi)-3-cloroanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de benzo(1,3)dioxol-5-ilmetilo | 518              | 1.26 |
| 26.6 | <b>4-(3-Cloro-4-(2-metoxibenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 2-metoxibencilo                       | 504              | 1.31 |
| 26.7 | <b>4-(3-Cloro-4-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi) anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 5-metilisoxazol-3-ilmetilo  | 479              | 1.05 |
| 26.8 | <b>4-(3-Cloro-4-(2-clorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 2-clorobencilo                         | 508              | 1.37 |
| 26.9 | <b>4-(3-Cloro-4-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 2-cloro-6-fluorobencilo       | 526              | 1.34 |

408

| EG    | Compuesto                                                                                                                                                        | M-H <sup>+</sup>         | RT   |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------|
| 26.10 | <b>4-(3-Cloro-4-(2,5-dimetilbenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 2,5-dimetilbencilo            | 503<br>(M <sup>+</sup> ) | 1.45 |
| 26.11 | <b>4-(3-Cloro-4-(3-metoxibenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 3-metoxibencilo                  | 504                      | 1.26 |
| 26.12 | <b>4-(3-Cloro-4-(2-nitrobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 2-nitrobencilo                    | 519                      | 1.27 |
| 26.13 | <b>4-(3-Cloro-4-(4-piridilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 4-picolilo                         | 474                      | 0.74 |
| 26.14 | <b>4-(3-Cloro-4-(2,6-difluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 2,6-difluorobencilo          | 509                      | 1.27 |
| 26.15 | <b>4-(3-Cloro-4-(2-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 2-fluorobencilo                  | 492                      | 1.28 |
| 26.16 | <b>4-(3-Cloro-4-(3-clorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 3-clorobencilo                    | 508                      | 1.39 |
| 26.17 | <b>4-(3-Cloro-4-(3-metilbenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 3-metilbencilo                    | 488                      | 1.37 |
| 26.18 | <b>4-(3-Cloro-4-(5-clorotiofen-2-ilmetoxi) anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 5-clorotiofen-2-ilmetilo | 514                      | 1.39 |

4093

| EG    | Compuesto                                                                                                                                                       | $M-H^+$          | RT   |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------|
| 26.19 | <b>4-(3-Cloro-4-(2-cianobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 2-cianobencilo                   | 500<br>( $M^+$ ) | 1.20 |
| 26.20 | <b>4-(3-Cloro-4-(2-metiltiazol-4-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 2-metiltiazol-4-ilmetilo | 495              | 1.06 |
| 26.21 | <b>4-(3-Cloro-4-(4-metil-2-nitrobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 4-metil-2-nitrobencilo   | 533              | 1.37 |
| 26.22 | <b>4-(3-Cloro-4-(tiazol-4-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con 4-clorometiltiazol                         | 481              | 0.97 |
| 26.23 | <b>4-(3-Cloro-4-(6-cloropirid-3-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina</b><br>Obtenida por reacción con cloruro de 6-cloropirid-3-ilmetilo   | 509              | 1.13 |

**Ejemplo 27****Composición Farmacéutica**

Lo siguiente ilustra una forma de administración farmacéutica representativa de la invención como se define aquí (denominándose el ingrediente activo "Compuesto X"), para uso terapéutico o profiláctico en humanos:

|     |                                           |            |
|-----|-------------------------------------------|------------|
| (a) | Tableta I                                 | mg/tableta |
|     | Compuesto X.....                          | 100        |
|     | Lactosa Ph.Eur .....                      | 182.75     |
|     | Croscarmelosa sódica .....                | 12.0       |
|     | Pasta almidón de maíz (5% p/v pasta)..... | 2.25       |

Estearato de magnesio ..... 3.0

410 J

- (b) Inyección I (50 mg/ml)
- |                                                |           |
|------------------------------------------------|-----------|
| Compuesto X.....                               | 5.0% p/v  |
| 1M Solución hidróxido de sodio.....            | 15.0% v/v |
| 0.1M Ácido clorhídrico (para ajustar pH a 7.6) |           |
| Polietilen glicol 400 .....                    | 4.5% p/v  |
| Agua para inyección a 100%.                    |           |

Las anteriores formulaciones pueden obtenerse por procedimientos tradicionales bien conocidos en el arte farmacéutico. Por ejemplo, la tableta puede prepararse combinando los componentes entre sí y comprimiendo la mezcla en una tableta.

### **Materiales Iniciales**

Los materiales iniciales usados en los ejemplos se prepararon en la siguiente forma.

### **Ejemplo de referencia 1**

### **3,4-Dihidro-5-(1-metilniperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ona**

Hidruro de sodio (4.1 g, 60%) se agregó en porciones a 4-hidroxi-1-metilpiperidina (10.7 g) en DMA (125 ml). La reacción se agitó a la temperatura de la sala durante 15 minutos, 50°C durante 15 minutos, luego se dejó enfriar a la temperatura de la sala. Se agregó 5-fluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (5.1 g) en una sola porción, y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas. La reacción se enfrió, se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en metanol. Se agregó resina de intercambio de iones DOWEX H<sup>+</sup> (75 g) y la mezcla se agitó a la temperatura de la sala durante 1 hora. Seguidamente la mezcla se filtró y la resina se lavó con metanol. La resina se suspendió luego en amoníaco (7N solución en metanol) y esta mezcla se agitó a la temperatura de la sala durante 1 hora. La mezcla se filtró entonces, y el filtrado se concentró *in vacuo* para producir el

11  
4

filtró entonces, y el filtrado se concentró *in vacuo* para producir el compuesto del título como un sólido blanco después de la trituración con éter (7.3 g, 91%); espectro NMR (DMSO-d6) 1.72 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.91 (s, 1H), 11.75 (bs, 1H).

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el alcohol apropiado. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

#### Ejemplo de referencia 1.1

##### 1-(tert-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona

Obtenida de 1-(tert-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina en 87% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 1.39 (s, 9H), 1.6 - 1.87 (m, 4H), 3.32 - 3.43 (m, 2H), 3.47 - 3.60 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.64 (t, 1H) 8.84 (s, 1H), 11.80 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 346.

#### Ejemplo de referencia 1.2

##### 3,4-Dihidro-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)quinazolin-4-ona

Obtenida de tetrahidropiran-4-ol en 27% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 1.61 - 1.78 (m, 2H), 1.84 - 2.00 (m, 2H), 3.42 - 3.56 (m, 2H), 3.85 - 3.97 (m, 2H), 4.65 - 4.78 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.93 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 247.

#### Ejemplo de referencia 1.3

##### 3,4-Dihidro-5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolin-4-ona

Obtenida de tetrahidrofuran-3-ol en 71% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 1.98 - 2.08 (m, 1H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 3.75 - 3.98 (m, 4H), 5.02 - 5.10 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.93 (s, 1H), 11.8 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 233.

#### Ejemplo de referencia 1.4

##### 3,4-Dihidro-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-iloxi)quinazolin-4-ona

Obtenida de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (ejemplo de referencia 46) en 45% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 1.48 (m, 2H), 1.70 - 2.00 (m, 6H), 3.85 (s, 4H), 4.63 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 11.74 (bs, 1H); espectro de Masa M-H<sup>+</sup> 301.



412

**Ejemplo de referencia 2****4-Cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Oxicloruro fosforoso (3.59 ml) se agregó a una solución de 5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1.0 g) (Ejemplo de referencia 1) y di-*iso*-propiletilamina (2.01 ml) en DCM (70 ml), y la solución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió y se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se enfrió a 0°C. Se agregó solución de carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado frío y la mezcla de dos fases se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se separó la capa orgánica, se seco y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.665 g, 62%); espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.10 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.93 (s, 1H); espectro de Masa M<sup>+</sup> 278.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando la 3,4-dihidroquinazolin-4-ona apropiada. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

**Ejemplo de referencia 2.1****5-(1-*tert*-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-4-cloroquinazolina**

Obtenida de 5-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3,4-dihidroquinazolina (ejemplo de referencia 1.1) en 66% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.38 (s, 9H), 1.58 -1.90 (m, 4H), 3.30 - 3.60 (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 7.14 - 7.28 (m, 2H), 7.74 (t, 1H), 8.33 (s, 1H).

**Ejemplo de referencia 3****Clorhidrato de 4-cloro-5-fluoroquinazolina**

A una suspensión de 5-fluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.5 g) en cloruro de tionilo (5 ml) se agregó DMF (0.2 ml). La mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se evaporó *in vacuo*, el residuo se re-suspendió en tolueno seco, y se evaporó nuevamente. El residuo se secó *in vacuo* para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (634 mg, 95%), el cual se utilizó sin más manipulación.

313

**Ejemplo de referencia 4****4-(4-(Azepan-1-ilcarbonil)-3-cloroanilino)-5-fluoroquinazolina clorhidrato**

A una solución de 4-(azepan-1-ilcarbonil)-3-cloroanilina (ejemplo de referencia 11.1) (126.4 mg) en IPA (3 ml) se agregó 4-cloro-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 3) (131 mg). La mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 1 hora produciendo un precipitado. La mezcla se enfrió a la temperatura de la sala y el producto se extrajo por filtración, se lavó con IPA, éter dietílico y se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (199 mg, 100%); espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.54 (bs, 6H), 1.72 (bs, 2H), 3.21 (bs, 2H), 3.58 (bs, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.62 - 7.72 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.89 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 399.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando la anilina y 4-cloroquinazolina apropiadas. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

**Ejemplo de referencia 4.1****Clorhidrato de 4-(1-(3-fluorobencil)indazol-5-ilamino)-5-fluoroquinazolina**

Obtenido de clorhidrato de 4-cloro-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 3) y 5-amino-1-(3-fluorobencil)indazol (obtenido como se describe en PCT Int. Appl. WO9802438) en 66% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.74 (s, 2H), 7.00 - 7.15 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.77, (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 383.

**Ejemplo de referencia 4.2****4-(3-Cloro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-cloro-4-hidroxianilina en 60% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 5H), 2.3 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 10.0 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup>

914  
#115

385.

**Ejemplo de referencia 4.3****Clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenido haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 3-fluoro-4-hidroxianilina en 87% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  369.

**Ejemplo de referencia 4.4****4-(Indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida haciendo reaccionar 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 5-aminoindol en 55% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 1.80 - 2.00 (m, 4H), 2.10 - 2.20 (m + s, 5H), 2.27 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.42 (s, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  374.

**Ejemplo de referencia 4.5****Clorhidrato de 2-[2-Cloro-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino) fenoxi]acetonitrilo**

Obtenido de 2-(4-amino-2-clorofenoxi)acetonitrilo (ejemplo de referencia 9.4) y 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) en 96 % de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 2.10 - 2.32 (m, 2H), 2.32 - 2.50 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 3.40 - 3.60 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.95 (bs, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  424.

**Ejemplo de referencia 4.6****4-(4-Yodoanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida de 4-yodoanilina y 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) en 67% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 1.8 - 2.0 (m, 2H), 2.1 - 2.3 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.6 - 2.7 (m, 2H), 4.7 - 4.85 (m, 1H), 7.2 - 7.25 (d, 1H), 7.35 - 7.4 (d, 1H), 7.6 - 7.8 (m, 5H), 8.5 (s, 1H), 10.15 - 10.2 (bs, 1H); espectro de Masa

✓-15  
#

MH<sup>+</sup> 461.

**Ejemplo de referencia 4.7**

**4-(5-Cloro-2-fluoro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina**

Obtenida de 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y 4-amino-2-cloro-5-fluorofenol (ejemplo de referencia 8.7) en 83% de rendimiento; espectro de Masa MH<sup>+</sup> 495.

**Ejemplo de referencia 4.8**

**4-(3-Cloro-4-(2-piridilmetoxi)anilino)-5-fluoroquinazolina**

Obtenida de clorhidrato de 4-cloro-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 3) y 3-cloro-4-(2-piridilmetoxi)anilina (obtenida como se describe en PCT Int. Appl. (1996) WO 9615118) en 78% de rendimiento; espectro de Masa MH<sup>+</sup> 381.

**Ejemplo de referencia 5**

**3-Cloro-4-(3-piridiloxi)anilina**

Cloruro de titanio (III) (10 % en peso en 20-30% HCl acuoso, 6.5 ml) se agregó a una solución de 3-cloro-1-nitro-4-(3-piridiloxi)benceno (0.25 g) (ejemplo de referencia 14) en acetona (18 ml) y agua (3.6 ml) que contenía acetato de amonio (1.6 g) y la solución se agitó durante la noche a la temperatura de la sala. La reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se repartió en porciones entre acetato de etilo solución de amoníaco 880. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para producir el compuesto del título (0.15 g, 68%); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 221.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el compuesto nitro apropiado. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

**Ejemplo de referencia 5.1**

**3-Cloro-4-(3-fluorofenoxi)anilina**

Obtenida de 3-cloro-4-(3-fluorofenoxi)-1-nitrobenceno (ejemplo de referencia 14.1) en 65% de rendimiento; espectro de Masa MH<sup>+</sup> 238.

**Ejemplo de referencia 5.2**

**3-Cloro-4-(2,3-difluorofenoxi)anilina**

916

Obtenida de 3-cloro-4-(2,3-difluorofenoxi)-1-nitrobenceno (ejemplo de referencia 14.2) en 62% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  256:

**Ejemplo de referencia 5.3**

**3-Metil-4-(N-(2-piridilmetil)amino)anilina**

Obtenida de 3-metil-4-(N-(2-piridilmetil)amino)nitrobenceno (ejemplo de referencia 15.1) en 71% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 2.07 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.17 (d, 2H), 4.88 (t, 1H), 6.14 (d, 1H), 6.21 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.68 (ddd, 1H), 8.50 (d, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  214.

**Ejemplo de referencia 5.4**

**3-Cloro-4-[N-metil-N-(2-piridil)amino]anilina**

Obtenida de 3-cloro-4-[N-metil-N-(2-piridil)amino]nitrobenceno (ejemplo de referencia 16) en 95% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 3.23 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.04 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.35 (ddd, 1H), 8.08 (d, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  236.

**Ejemplo de referencia 5.5**

**3-Cloro-4-(2-piridil)amino)anilina**

Obtenida de 3-cloro-4-(2-piridilamino)nitrobenceno (ejemplo de referencia 16.1) en 60% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 5.23 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.68 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.97 (d, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  222.

**Ejemplo de referencia 5.6**

**3-Metil-4-(2-piridilamino)anilina**

Obtenida de 3-metil-4-(2-piridilamino)nitrobenceno (ejemplo de referencia 16.2) en 96% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 2.01 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 6.28 (d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.37 (ddd, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.95 (d, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  200.

**Ejemplo de referencia 5.7**

**3-Metil-4-[N-metil-N-(2-piridil)amino]anilina**

Obtenida de 3-metil-4-[N-metil-N-(2-piridil)amino]nitrobenceno (ejemplo de referencia 16.3) en 89% de rendimiento; espectro NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.90 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.96 (d, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 8.08 (d, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 214.

#### **Ejemplo de referencia 6**

##### **5-Amino-3-cloro-1-(2-piridilmetil)indol**

Una solución de 3-cloro-5-nitro-1-(2-piridilmetil)indol (ejemplo de referencia 13) (2.5 g) en etanol (130 ml) se agitó a la temperatura de la sala. Se agregó ditionito de sodio (7.6 g) en agua (18 ml), y la mezcla se calentó a 50°C durante 5 horas, luego se enfrió a la temperatura de la sala. Se retiró el etanol *in vacuo*, y el residuo se repartió en porciones entre DCM y agua. Se separó la capa DCM, se secó sobre sulfato de sodio, luego se concentró *in vacuo* para producir el material crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna usando 50% DCM en hexano, luego DCM puro para producir el compuesto del título como un sólido anaranjado (488 mg, 23%); espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 3.53 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.47 (dt, 1H), 8.55 (m, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 258.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el compuesto nitro de arilo apropiado. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

#### **Ejemplo de referencia 6.1**

##### **5-Amino-3-cloro-1-(2-piridilmetil)indazol**

Obtenido de 3-cloro-5-nitro-1-(2-piridilmetil)indazol (ejemplo de referencia 13.1) en 24% de rendimiento; espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 3.3 (bs, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.84 - 7.02 (m, 5H), 7.24 (m, 1H).

#### **Ejemplo de referencia 6.2**

##### **3-Fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-iltio)anilina**

Obtenida de 3-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-iltio)nitrobencono (ejemplo de referencia 43) en 86% de rendimiento; espectro de Masa MH<sup>+</sup> 224.

#### **Ejemplo de referencia 6.3**

##### **3-Fluoro-4-(1-metil-1H-1,3,4-triazol-2-iltio)anilina**

418  
\$

Obtenida de 3-fluoro-4-(1-metil-1*H*-3,4-triazol-2-iltio)nitrobencono (ejemplo de referencia 43.1) en 14% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  225.

#### Ejemplo de referencia 6.4

##### 3-Cloro-4-(2-piridiltio)anilina

Obtenida de 3-cloro-4-(2-piridiltio)nitrobencono (ejemplo de referencia 44) en 21% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  237.

#### Ejemplo de referencia 6.5

##### 3-Cloro-4-(2-pirimidiniltio)anilina

Obtenida de 3-cloro-4-(2-pirimidiniltio)nitrobencono (ejemplo de referencia 44.1) en 27%; espectro de Masa  $MH^+$  238.

#### Ejemplo de referencia 7

##### 5-Amino-1-bencenosulfonilindol

1-Bencenosulfonil-5-nitroindol (ejemplo de referencia 26) (0.3 g) y 10% Pd/C (30 mg) en acetato de etilo / etanol (9:1, 20 ml) se agitaron bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La reacción se filtró y se concentró *in vacuo* para producir el compuesto del título como un sólido beige (0.18 g, 67%); espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 4.9 (bs, 2H), 6.6 (m, 3H), 7.6 (m, 5H), 7.8 (d, 2H); espectro de Masa  $MH^+$  273

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el compuesto de arilo nitro apropiado. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

#### Ejemplo de referencia 7.1

##### 5-Amino-1-bencilindol

Obtenido de 1-bencil-5-nitroindol (ejemplo de referencia 26.1) en 61% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 4.5 (bs, 2H), 5.2 (s, 2H), 6.2 (d, 1H), 6.4 (dd, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (m, 4H); espectro de Masa  $MH^+$  223.

#### Ejemplo de referencia 8

##### 3-Cloro-4-fenoxianilina

A una solución de 2-cloro-4-nitro-1-fenoxibenceno (ejemplo de referencia 14.3) (1.76 g) en acetato de etilo / etanol (105 ml, 9.5:1) se

419

agregó 10% Pt/C (135 mg). La solución resultante se sometió a una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas a la temperatura de la sala. Seguidamente el catalizador se extrajo por filtración y el solvente se concentró *in vacuo* para producir un aceite amarillo, el cual se purificó por cromatografía de destello eluyendo con 10 - 15% acetato de etilo / *iso*-hexano para producir el compuesto del título como un aceite claro (1.15 g, 74%); espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.28 (bs, 2H), 6.54 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.98 (tt, 1H), 7.28 (t, 2H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 220.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el compuesto nitro apropiado. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

#### Ejemplo de referencia 8.1

##### 3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilina

Obtenida de 2-cloro-1-(3-fluorobenciloxi)-4-nitrobenceno (ejemplo de referencia 18) en 75% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.91 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.40 (m, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 252.

#### Ejemplo de referencia 8.2

##### tert-Butil 4-amino-2-clorobenzoato

Obtenido de 2-cloro-4-nitrobenzoato *tert*-butilico (ejemplo de referencia 20.1) en 75% de rendimiento; espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.58 (s, 9H), 3.99 (s, 2H), 6.51 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.68 (d, 1H); espectro de Masa M<sup>+</sup> 227.

#### Ejemplo de referencia 8.3

##### 3-(2-Cloro-4-aminofenoximetil)-1,5-dimetilpirazol

Obtenido de 3-(2-cloro-4-nitrofenoximetil)-1,5-dimetilpirazol (ejemplo de referencia 40) en 99% de rendimiento; datos NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.3 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.9 (s, 2H), 5.2 (bs, 2H), 6.1 (s, 1H), 6.5 (m, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 8.6 (bs, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 252.

#### Ejemplo de referencia 8.4

##### 3-(2-Cloro-4-aminofenoximetil)-1-metilpirazol



02X

Obtenido de 3-(2-cloro-4-nitrofenoximetil)-1-metilpirazol (ejemplo de referencia 40.1) en 87% de rendimiento; datos NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.8 (s, 3H), 4.9 (s, 4H), 6.3 (d, 1H), 6.4 (m, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.9 (d, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 252.

#### Ejemplo de referencia 8.5

##### 3-Fluoro-4-(1H-imidazol-2-iltio)anilina

Obtenida de 3-fluoro-4-(1H-imidazol-2-iltio)nitrobencono (ejemplo de referencia 44.3) en 98% de rendimiento.

#### Ejemplo de referencia 8.6

##### 4-(Tiazol-2-ilsulfonil)anilina

Obtenida de 4-(tiazol-2-ilsulfonil)nitrobencono (ejemplo de referencia 45) en 79% de rendimiento; espectro de Masa MH<sup>+</sup> 240.

#### Ejemplo de referencia 8.7

##### 4-Amino-2-cloro-5-fluorofenol

Obtenido de 2-cloro-5-fluoro-4-nitrofenol (ejemplo de referencia 49) en 100% de rendimiento; espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 4.2 - 4.8 (bs, 2H), 6.6 - 6.7 (d, 1H), 6.75 - 6.8 (d, 1H), 9.3 (s, 1H).

#### Ejemplo de referencia 9

##### tert-Butil 4-amino-2-etinilbenzoato

A una suspensión agitada de *tert*-butil 2-etinil-4-nitrobenzoato (ejemplo de referencia 22) (8.76 g) en una mezcla de ácido acético (110 ml) y agua (11 ml) se agregó hierro (reducido por hidrógeno, 8.63 g) en porciones, enfriando en un baño de agua fría. La mezcla se agitó a la temperatura de la sala durante 3 horas, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se evaporó *in vacuo*, el residuo se trató con carbonato hidrogenado de sodio acuoso y se extrajo con DCM. El extracto orgánico se secó y se evaporó *in vacuo* para producir un sólido marrón. Esto se purificó por cromatografía de columna usando DCM / acetato de etilo (97/3 a 95/5) como eluyente para producir el compuesto del título (7.30 g, 95%); espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.59 (s, 9H), 3.30 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.77 (d, 1H).

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el

167

compuesto nitro apropiado. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

#### **Ejemplo de referencia 9.1**

##### **3-Cloro-4-(2-piridilmetil)amino)anilina**

Obtenida de 3-cloro-4-(2-piridilmetil)amino)nitrobenceno (ejemplo de referencia 15) en 58% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 4.34 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.36 (t, 1H), 6.37 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  236.

#### **Ejemplo de referencia 9.2**

##### **3-Cloro-4-(2-pirimidinilmetoxi)anilina**

Obtenida de 3-cloro-4-(2-pirimidinilmetoxi)nitrobenceno (ejemplo de referencia 14.4) en 93% de rendimiento; espectro de Masa  $M-H^+$  266.

#### **Ejemplo de referencia 9.3**

##### **4-(2-Aminotiazol-4-ilmetoxi)-3-cloroanilina**

Obtenida de 4-(2-aminotiazol-4-ilmetoxi)-3-cloronitrobenceno (ejemplo de referencia 34) (80 mg) en 85% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 4.74 (s, 2H), 4.89 (bs, 2H), 6.46 (dd, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.92 (s, 2H); espectro de Masa  $MH^+$  256.

#### **Ejemplo de referencia 9.4**

##### **2-(4-Amino-2-clorofenoxi)acetonitrilo**

Obtenido de 2-(2-cloro-4-nitrofenoxi)acetonitrilo (ejemplo de referencia 18.6) en 96% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 4.99 (s, 2H), 5.11 (bs, 2H), 6.49 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.98 (d, 1H).

#### **Ejemplo de referencia 9.5**

##### **5-(2-Cloro-4-aminofenoximetil)-3-metilisoxazol**

Obtenido de 5-(2-cloro-4-nitrofenoximetil)-3-metilisoxazol (ejemplo de referencia 40.2) en 8% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 2.2 (s, 3H), 5.0 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.5 (m, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.9 (d, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  239.

#### **Ejemplo de referencia 9.6**

##### **3-Cloro-4-(1H-imidazol-2-iltio)anilina**

Obtenida de 3-cloro-4-(1H-imidazol-2-iltio)nitrobenceno (ejemplo

227

de referencia 44.2) en 76% de rendimiento.

**Ejemplo de referencia 9.7**

**3-Cloro-4-(2-tiazoliltio)anilina**

Obtenida de 3-cloro-4-(2-tiazoliltio)nitrobenzeno (ejemplo de referencia 44.5) en 56% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  243.

**Ejemplo de referencia 10**

**3-Cloro-4-((3-fluorofenilamino)metil)anilina**

3-Cloro-4-((3-fluorofenilamino)metil)nitrobenzeno (ejemplo de referencia 19) (50 mg) se disolvió en etanol (2 ml). Se agregó cloruro de amonio saturado (0.2 ml), y la mezcla se calentó a reflujo. Se agregó polvo de metal de indio (100 mesh, 143 mg), y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a la temperatura de la sala, se hizo básica con solución de amoníaco acuoso concentrado, y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó una mezcla 1:1 de DCM y metanol que contenía 1% de solución de amoníaco acuoso concentrado (20 ml). Se evaporaron los filtrados combinados, y el residuo se repartió en porciones entre agua y DCM. La capa orgánica se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía, usando 15% acetato de etilo en *iso*-hexano como eluyente para producir el compuesto del título como un aceite anaranjado (20 mg, 45%); espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 4.10 (d, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.20 - 6.30 (m, 3H), 6.37 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.95 - 7.05 (m, 2H).

**Ejemplo de referencia 11**

**3-Cloro-4-(8-quinoliltio)anilina**

A 3-cloro-1-nitro-4-(8-quinoliltio)benzeno (ejemplo de referencia 17) (26 g) se agregó etanol (5.0 ml) y cloruro de estaño (II) (2.20 g). Esto se calentó a 80°C durante 15 minutos, luego se dejó enfriar durante la noche. La mezcla se hizo básica con solución de amoníaco 880, y el producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 15 ml), después de centrifugar. El solvente se retiró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (0.203 mg, 86%); espectro de Masa  $MH^+$  286.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el

423

compuesto nitro apropiado. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

#### **Ejemplo de referencia 11.1**

##### **4-(Azepan-1-ilcarbonil)-3-cloroanilina**

Obtenida de 1-(2-cloro-4-nitrobenzoil)azepán (ejemplo de referencia 25) en 73% de rendimiento; espectro NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.48 -1.74 (m, 6H), 1.74 -1.92 (m, 2H), 3.23 - 3.33 (m, 2H), 3.35 - 3.84 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 6.54 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.02 (d, 1H); espectro de Masa  $\text{MH}^+$  253.

#### **Ejemplo de referencia 12**

##### **3-Cloro-5-nitroindol**

N-Clorosuccinimida (1.65 g) se agregó en porciones a una solución de 5-nitroindol (2.00 g) en DMF (20 ml). La solución resultante se agitó a la temperatura de la sala durante 18 horas. La solución marrón pálido se vertió en agua (200 ml) para producir un precipitado amarillo el cual se filtró, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (2.40 g, 99%), espectro de Masa  $\text{M-H}^+$  195.

#### **Ejemplo de referencia 13**

##### **3-Cloro-5-nitro-1-(2-piridilmetil)indol**

Clorhidrato de cloruro de picolilo (3.26 g) se agregó a una mezcla agitada de 3-cloro-5-nitroindol (ejemplo de referencia 12) (1.97 g) y carbonato de potasio (13.8 g) en DMF (50 ml). La mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 2 horas, tiempo tras el cual el solvente se retiró *in vacuo*. El residuo se disolvió en DCM, luego se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio para proporcionar el producto como un sólido amarillo (2.53 g, 88%); espectro NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 5.43 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.62 (dt, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.60 (m, 2H).

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el indazol apropiado. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

#### **Ejemplo de referencia 13.1**

##### **3-Cl ro-5-nitro-1-(2-piridilmetil)indazol**

427

Obtenido de 3-cloro-5-nitroindazol en 74% de rendimiento; espectro NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 5.32 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.01 (dt, 1H), 7.28 (m, 3H), 8.12 (dd, 1H), 8.61 (d, 1H).

#### Ejemplo de referencia 14

##### 3-Cloro-1-nitro-4-(3-piridiloxi)benceno

A una solución agitada de 3-hidroxipiridina (1.05 g) en DMA (25 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó hidruro de sodio (0.44 g, 60% suspensión en aceite). La solución se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. A esta solución se agregó 3-cloro-4-fluoronitrobenceno (1.75 g) y la solución se agitó y se calentó a 90°C durante cuatro horas. La solución se enfrió y vertió en agua (120 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del solvente produjo un sólido, el cual se recrystalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo / *iso*-hexano para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (2.15 g, 86%); espectro NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 6.95-6.98 (dd, 1H), 7.4 (d, 2H), 8.1 (dd, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.5 -8.7 (d, 2H), espectro de Masa  $\text{MH}^+$  251.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando 3-cloro-4-fluoronitrobenceno y el fenol o alcohol apropiados. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

#### Ejemplo de referencia 14.1

##### 3-Cloro-4-(3-fluorofenoxi)nitrobenceno

Obtenido de 3-cloro-4-fluoronitrobenceno y 3-fluorofenol en 43% de rendimiento; espectro NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 6.8-6.9 (m, 2H), 6.95-7.0 (m, 2H), 7.3-7.45 (m, 1H), 8.1 (dd, 1H), 8.4 (d, 1H); espectro de Masa  $\text{M-H}^+$  266.

#### Ejemplo de referencia 14.2

##### 3-Cloro-4-(2,3-difluorofenoxi)nitrobenceno

Obtenido de 3-cloro-4-fluoronitrobenceno y 2,3-difluorofenol en 55% de rendimiento; espectro NMR ( $\text{CDCl}_3$ ); 6.8 - 6.9 (dd, 1H), 6.9 - 7.0 (m, 1H), 7.1 - 7.2 (m, 2H), 8.0 - 8.1 (dd, 1H), 8.4 (t, 1H); espectro de Masa  $\text{M-H}^+$  284.

#### Ejemplo de referencia 14.3

✓  
227**3-Cloro-4-fen xinitrobenceno**

Obtenido de 3-cloro-4-fluoronitrobenceno y fenol en 42% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 7.02 (d, 1H), 7.18 (dt, 2H), 7.30 (tt, 1H), 7.49 (t, 2H), 8.16 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H); espectro de Masa M-H<sup>+</sup> 248.

**Ejemplo de referencia 14.4****3-Cloro-4-(pirimidin-2-ilmetoxi)nitrobenceno**

Obtenido de 3-cloro-4-fluoronitrobenceno y pirimidina-2-metanol (ejemplo de referencia 27) en 36% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 5.60 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.82 (d, 1H); espectro de Masa M-H<sup>+</sup> 266.

**Ejemplo de referencia 15****3-Cloro-4-(2-piridil)amino)nitrobenceno**

Una mezcla de 3-cloro-4-fluoronitrobenceno (1.76 g), 2-(aminometil)piridina (1.03 ml) y di-*iso*-propiletilamina (1.74 ml) se disolvió en acetonitrilo (60 ml) y se calentó durante la noche a reflujo. La mezcla se enfrió a la temperatura de la sala y el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico, lo cual produjo el compuesto del título como un sólido amarillo (2.21 g, 84%); espectro NMR (DMSO-d6) 4.66 (d, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.78 (ddd, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.56 (d, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 266.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando la amina y el compuesto fluoronitro apropiados. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

**Ejemplo de referencia 15.1****3-Metil-4-(2-piridilmetil)amino)nitrobenceno**

Obtenido de 4-fluoro-3-metilnitrobenceno y 2-(aminometil)piridina en 6% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d6) 2.26 (s, 3H), 4.58 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.55 (d, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 244.

**Ejemplo de referencia 16**

968X

**3-Cloro-4-(N-metil-N-(2-piridil)amino)nitrobenceno**

Hidruro de sodio (60% dispersion, 200 mg) se suspendió en DMA (25 ml), y se agregó 2-(metilamino)piridina (513  $\mu$ l) bajo una atmósfera de nitrógeno a la temperatura de la sala. La mezcla se agitó durante 20 minutos a la temperatura de la sala. Se agregó 3-cloro-4-fluoronitrobenceno (878 mg) como una solución en DMA (5 ml), lo cual hizo que se formara una solución rojo oscuro. La mezcla se agitó durante la noche a la temperatura de la sala, se extinguió con la cuidadosa adición de agua, se acidificó con ácido acético, y se ajustó el pH a pH 8 con solución de amoníaco acuoso concentrado. La mezcla se vertió en agua (200 ml), y se extrajo con DCM (3 x 100ml). Los extractos combinados se filtraron a través de un papel filtrante de separación de fase, y se evaporó para producir un aceite marrón, el cual se purificó por cromatografía, usando 15% acetato de etilo en *iso*-hexano como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (226mg, 17%); espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 3.17 (s, 3H), 6.57 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  266.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el fluoronitrobenceno y la aminopiridina apropiados. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

**Ejemplo de referencia 16.1****3-Cloro-4-(2-piridilamino)nitrobenceno**

Obtenido de 3-cloro-4-fluoronitrobenceno y 2-aminopiridina en 16% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 7.04 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.01 (s, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  252.

**Ejemplo de referencia 16.2****3-Metil-4-(2-piridilamino)nitrobenceno**

Obtenido de 4-fluoro-3-metilnitrobenceno y 2-aminopiridina en 36% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 2.39 (s, 3H), 6.92 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.68 (ddd, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.31

727

(d, 1H), 8.51 (s, 1H): espectro de Masa  $MH^+$  230.

### Ejemplo de referencia 16.3

#### 3-Metil-4-[N-metil-N-(2-piridil)amino]nitrobencono

Obtenido de 4-fluoro-3-metilnitrobencono y 2-(metilamino)piridina en 39% de rendimiento; espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 2.12 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 6.36 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.49 (ddd, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.20 (d, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  244.

### Ejemplo de referencia 17

#### 3-Cloro-1-nitro-4-(8-quinoliltio)bencono

8-Quinolinetiol (0.32 g) se disolvió en DMF (4 ml) bajo argón. A esto se agregó bis(trimetilsilil)amina de sodio (2.2 ml, 1.0M en THF) y la reacción se agitó a la temperatura de la sala durante 1 hora. A esto se agregó una solución de 3-cloro-4-fluoronitrobencono (0.35 g) en DMF (0.5 ml), y la agitación se continuó a la temperatura de la sala durante la noche. La solución se vertió entonces en agua (20 ml) y se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se extrajo por filtración, se lavó con agua (5 ml), luego con una mezcla 1:1 de acetato de etilo / *iso*-hexano (6 ml) y se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (0.26 g, 41%); espectro de Masa  $MH^+$  317.

### Ejemplo de referencia 18

#### 2-Cloro-1-(3-fluorobenciloxi)-4-nitrobencono

A una solución de 2-cloro-4-nitrofenol (20.0 g) en acetona (400 ml) se agregó carbonato de potasio (47.76 g) seguido por la adición gota a gota de 3-fluorobencilbromuro (32.67 g) durante 15 minutos. Luego se agitó la mezcla de reacción a la temperatura de la sala durante 16 horas y se filtró para retirar el material insoluble. Seguidamente el solvente se concentró *in vacuo* y el sólido remanente se purificó por cromatografía de destello, usando 30 - 80% DCM / *iso*-hexano como eluyente para producir el compuesto del título (30.96 g, 95%); espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 5.39 (s, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 8.23 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H); espectro de Masa  $M-H^+$  280.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el fenol y



826

el cloruro de alquilo o bromuro apropiados. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

**Ejemplo de referencia 18.1**

**4-(2-Fluorobenciloxi)-3-yodo-nitrobenceno**

Obtenido de 4-hidroxi-3-yodo-nitrobenceno (obtenido como se describe en *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5287-5291) y bromuro de 2-fluorobencilo (0.39 g) en 85% de rendimiento; espectro de Masa M-H<sup>+</sup> 372.

**Ejemplo de referencia 18.2**

**4-(3-Fluorobenciloxi)-3-yodo-nitrobenceno**

Obtenido haciendo reaccionar 4-hidroxi-3-yodo-nitrobenceno y bromuro de 3-fluorobencilo en 99% de rendimiento; espectro de Masa M-H<sup>+</sup> 372.

**Ejemplo de referencia 18.3**

**4-(2,6-Difluorobenciloxi)-3-yodo-nitrobenceno**

Obtenido haciendo reaccionar 4-hidroxi-3-yodo-nitrobenceno y bromuro de 2, 6-difluorobencilo en 100% de rendimiento; espectro de Masa M-H<sup>+</sup> 390.

**Ejemplo de referencia 18.4**

**3-Yodo-4-(4-tiazolilmetoxi)-nitrobenceno**

Obtenido haciendo reaccionar 4-hidroxi-3-yodo-nitrobenceno y clorhidrato de 4-clorometiltiazol en 100% de rendimiento; espectro de Masa MH<sup>+</sup> 363.

**Ejemplo de referencia 18.5**

**3-Yodo-4-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi)-nitrobenceno**

Obtenido haciendo reaccionar 4-hidroxi-3-yodo-nitrobenceno y 3-clorometil-5-metilisoxazol en 74% de rendimiento; espectro de Masa M-H<sup>+</sup> 359.

**Ejemplo de referencia 18.6**

**2-(2-Cloro-4-nitrofenoxi)acetonitrilo**

Obtenido haciendo reaccionar 2-cloro-4-nitrofenol y cloroacetonitrilo en 39% de rendimiento; espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 4.96 (s,

b7c

2H), 7.15 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H); espectro de Masa  $M-H^+$  211.

#### Ejemplo de referencia 19

##### 3-Cloro-4-((3-fluorofenilamino)metil)nitrobencono

Bromuro de 2-cloro-4-nitrobencilo (501 mg) se disolvió en acetonitrilo (30 ml). Se agregaron di-*iso*-propiletilamina (348  $\mu$ l) y 3-fluoroanilina (192  $\mu$ l), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. El solvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía, usando 15 a 25% acetato de etilo en *iso*-hexane como eluyente para producir el compuesto del título como un aceite marrón (470 mg, 84%); espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 4.42 (d, 2H), 6.25 - 6.38 (m, 3H), 6.74 (t, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  283.

#### Ejemplo de referencia 20

##### *tert*-Butil 2-bromo-4-nitrobenzoato

Una solución de ácido 2-bromo-4-nitrobenzoico (1.66 g) en THF (8 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno, se agregó diimidazol carbonilo (1.37 g) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. Después de enfriar a 40°C, se agregaron *tert*-butanol (0.98 g) y DBU (1.03 g) y se continuó la agitación a 40°C durante la noche. Se agregó éter a la solución enfriada y la solución se lavó con 10% HCl acuoso, agua, carbonato hidrogenado de sodio acuoso y salmuera. La solución de éter se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó *in vacuo* para producir un aceite, el cual se purificó por cromatografía usando DCM como eluyente para producir el compuesto del título (1.41 g, 69%); espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 1.56 (s, 9H), 7.87 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H).

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el ácido benzoico apropiado. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

#### Ejemplo de referencia 20.1

##### *tert*-Butil 2-cloro-4-nitrobenzoato

Obtenido en 81% de rendimiento; espectro NMR ( $CDCl_3$ ) 1.63 (s, 9H), 7.84 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H); espectro de Masa  $M^+$  257.

#### Ejemplo de referencia 21

##### *tert*-Butil 4-nitro-2-(trimetilsililetil)benzoato

030

Una solución de 2-bromo-4-nitrobenzoato *tert*-butilico (ejemplo de referencia 20) (10.8 g) en trietilamina (85 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó (trimetilsilil)acetileno (4.27 g) seguido por cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (0.34 g) y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se filtró, el residuo se lavó con de etilo y los lavados combinados y el filtrado se evaporaron *in vacuo*. El aceite resultante se disolvió en acetato de etilo y se calentó brevemente a reflujo con carbón vegetal decolorante. El carbón vegetal se retiró por filtración y el solvente se eliminó *in vacuo* para producir un aceite marrón. Esto se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con *iso*-hexano / acetato de etilo (95/5) para producir el compuesto del título (10.70 g, 94%); espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.21 (s, 9H), 1.57 (s, 9H), 7.80 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H).

#### Ejemplo de referencia 22

##### *tert*-Butil 2-etinil-4-nitrobenzoato

Una solución de 4-nitro-2-(trimetilsililetinil)benzoato *tert*-butilico (ejemplo de referencia 21) (12.54 g) en metanol (250 ml) se trató con carbonato de potasio (25.0 g) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secaron los extractos, se filtraron y se evaporaron *in vacuo* para producir el producto crudo. Éste se purificó por cromatografía, usando *iso*-hexano / acetato de etilo (9/1) para producir el compuesto del título (8.77 g, 90%); espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.63 (s, 9H), 3.49 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H).

#### Ejemplo de referencia 23

##### *tert*-Butil 2-cloro-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino)benzoato

A una solución de 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) (1.2 g) y 4-amino-2-clorobenzoato *tert*-butilico (ejemplo de referencia 8.2) (0.98 g) en DMA (60 ml) se agregó HCl en dioxano (4.0M, 3.0 ml) y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora. La reacción se enfrió, se diluyó con acetona y el precipitado resultante se extrajo por filtración y se secó. El producto crudo se purificó por

437

cromatografía, usando DCM / metanol / 880 NH<sub>4</sub>OH (100/8/1) como eluyente, para producir el compuesto del título (1.04 g, 52%); espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.54 (s, 9H), 1.94 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.25 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.78 (m, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.36 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 469.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando la anilina y la cloroquinazolina apropiadas. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

#### Ejemplo de referencia 23.1

#### Clorhidrato de 2-etinil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino)benzoato *tert*-butílico

Obtenido de 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) y *tert*-butil 4-amino-2-etinilbenzoato (ejemplo de referencia 9) en 57% de rendimiento; espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.62 (s, 9H), 2.07 (m, 2H), 2.31 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.29 (1, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 459.

#### Ejemplo de referencia 24

#### Clorhidrato de ácido 2-cloro-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino)benzoico

Una solución de 2-cloro-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino)benzoato *tert*-butílico (ejemplo de referencia 23) (1.04 g) en 2N HCl (50 ml) se agitó a 50°C durante 2 horas y se dejó enfriar a la temperatura de la sala. La mezcla se diluyó con acetona y se filtró el precipitado resultante y se secó para producir el compuesto del título (1.00g, 100%); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 413.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el éster *tert*-butílico apropiado. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

#### Ejemplo de referencia 24.1

232

**Clorhidrato de ácido 2-etinil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino)benzoico**

Obtenido de clorhidrato de 2-etinil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino)benzoato *tert*-butílico (ejemplo de referencia 23.1) en 91% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  403.

**Ejemplo de referencia 25**

**1-(2-Cloro-4-nitrobenzoil)azepán**

A una solución de ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico (4.02 g) y trietilamina (2.20 g) en DCM (150 ml) se agregó hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (8.36 g). Esta mezcla se agitó a la temperatura de la sala bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Se agregó hexametilenoimina (2.18 g) y esta mezcla se agitó a la temperatura de la sala durante 2 horas. El solvente se retiró *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía usando 0 -10% acetato de etilo en DCM como eluyente para producir el compuesto del título como un aceite incoloro, el cual se cristalizó luego de reposar (5.09 g, 90%); espectro NMR ( $CDCl_3$ ) 1.53 -1.77 (m, 6H), 1.79-1.93 (m, 2H), 3.15 - 3.27 (m, 2H), 3.60 - 3.84 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H). espectro de Masa  $MH^+$  283.

**Ejemplo de referencia 26**

**1-Bencenosulfonil-5-nitroindol**

5-Nitroindol (2 g) se agregó a hidruro de sodio (1.98 g) en THF a 0°C durante 15 minutos para producir una solución roja. Una vez se calmó la efervescencia, se agregó gota a gota cloruro de benceno sulfonilo (1.73 ml) durante 5 minutos para producir una suspensión anaranjada. Después de 30 minutos se agregó una cantidad adicional de cloruro de benceno sulfonilo (0.47 ml) para producir una suspensión amarilla. Se retiró el THF *in vacuo* y se agregó agua para producir un sólido amarillo. Éste se filtró y se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (4.33g, > 100%); espectro NMR ( $DMSO-d_6$ ) 7.0 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 8.0 (m, 3H), 8.2 (m, 2H), 8.6 (d, 1H).

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el agente

433

alquilante apropiado. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

**Ejemplo de referencia 26.1**

**1-Bencil-5-nitroindol**

Obtenido en > 100% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.5 (s, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.0 (dd, 1H), 8.6 (d, 1H); espectro de Masa M-H<sup>+</sup> 251.

**Ejemplo de referencia 27**

**Pirimidina-2-metanol**

Se agregó borohidruro de sodio (0.28 g) en una sola porción a una solución agitada de pirimidina-2-carboxilato de metilo (1 g) en etanol (50 ml). La reacción se agitó durante 4 horas, luego se agregó agua (4 ml) y se agitó la reacción durante la noche. El sólido resultante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía usando DCM -10% metanol como eluyente para producir el compuesto del título como un líquido incoloro (0.28 g, 35%); espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 3.74 (bs, 1H), 4.83 (d, 1H), 7.22 (dt, 1H), 8.75 (d, 2H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 111.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el éster apropiado. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

**Ejemplo de referencia 27.1**

**3-Hidroximetilisoxazol**

Obtenido de 3-etoxicarbonilisoxazol (ejemplo de referencia 41) en 93% de rendimiento; espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.50 (bs, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.42 (d, 1H), 8.37 (d, 1H).

**Ejemplo de referencia 27.2**

**5-(Hidroximetil)-3-metilisoxazol**

Obtenido de éster metílico de ácido 3-metilisoxazol-5-carboxílico (ejemplo de referencia 41) en 73% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.2 (s, 3H), 4.9 (s, 2H), 5.5 (t, 1H), 6.2 (s, 1H).

**Ejemplo de referencia 28**

**4-Benciloxi-3-etinil-nitrobenceno**

Se agregó bromuro de bencilo (0.22 ml) a 4-hidroxi-3-yodo-nitrobenceno (0.5 g) y carbonato de potasio (0.86 g) en DMF (10 ml) y la

X34

reacción se agitó durante la noche. A la suspensión resultante se agregó trimetilsililacetileno (0.77 ml), yoduro de cobre (I) (7 mg), *bis*(trifenilfosfina)-dicloropaladio (26 mg) y trietilamina (2 ml) bajo nitrógeno y la mezcla se agitó a la temperatura de la sala durante 1 hora. Se agregó metanol a la reacción, y se continuó la agitación durante 1 hora más, antes de la concentración *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía usando DCM - 25% *iso*-hexano como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.1 g, 21%); espectro NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 4.47 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.30 -7.50 (m, 6H), 8.23 (m, 2H); espectro de Masa M-H<sup>+</sup> 252.

#### Ejemplo de referencia 29

##### 4-(2-Fluorobenciloxi)-3-(trimetilsililetinil)-nitrobenceno

A una solución de 4-(2-fluorobenciloxi)-3-yodo-nitrobenceno (0.49 g) (ejemplo de referencia 18.1) en acetonitrilo (10 ml) se agregó trimetilsililacetileno (0.54 ml), yoduro de cobre (I) (5 mg), *bis*(trifenilfosfina)-dicloropaladio (18 mg) y trietilamina (10 ml) bajo nitrógeno y la mezcla se agitó a la temperatura de la sala durante 4 horas. La reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía usando DCM como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.33 g, 73%); espectro de Masa M-H<sup>+</sup> 342.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el yodobenceno apropiado. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

#### Ejemplo de referencia 29.1

##### 4-(3-Fluorobenciloxi)-3-(trimetilsililetinil)-nitrobenceno

Obtenido de 4-(3-fluorobenciloxi)-3-yodo-nitrobenceno (ejemplo de referencia 18.2); espectro de Masa M-H<sup>+</sup> 342.

#### Ejemplo de referencia 29.2

##### 4-(2, 6-Difluorobenciloxi)-3-(trimetilsililetinil)-nitrobenceno

Obtenido de 4-(2,6-difluorobenciloxi)-3-yodo-nitrobenceno (ejemplo de referencia 18.3); espectro de Masa M-H<sup>+</sup> 360.

#### Ejemplo de referencia 29.3

435  
✓**4-(4-Tiazolilmetoxi)-3-(trimetilsililetinil)-nitrobenceno**

Obtenido de 3-yodo-4-(tiazol-4-ilmetiloxi)-nitrobenceno (ejemplo de referencia 18.4) en 60% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  333.

**Ejemplo de referencia 29.4****4-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi)-3-(trimetilsililetinil)-nitrobenceno**

Obtenido de 3-yodo-4-(5-metilisoxazol-3-ilmetiloxi)-nitrobenceno (ejemplo de referencia 18.5) en 86% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  333.

**Ejemplo de referencia 30****3-Etinil 4-(2-fluorobenciloxi)anilina**

Una solución de 4-(2-fluorobenciloxi)-3-(trimetilsililetinil)nitrobenceno (310 mg) (ejemplo de referencia 29) y 10% Pt/C en acetato de etilo / etanol (9:1, 10 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 20 minutos. El catalizador se retiró por filtración y la solución se concentró *in vacuo* para producir un sólido verde. Éste se disolvió en metanol (100 ml) y DCM (50 ml), se agregó carbonato de potasio (0.375 g) y la solución se agitó durante 30 minutos. La reacción se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía usando DCM como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.13 g, 62%, 2 pasos); espectro de Masa  $MH^+$  283.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el nitrobenceno apropiado. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

**Ejemplo de referencia 30.1****3-Etinil 4-(3-fluorobenciloxi)anilina**

Obtenida de 4-(3-fluorobenciloxi)-3-(trimetilsililetinil)nitrobenceno (ejemplo de referencia 29.1); espectro de Masa  $MH^+$  283.

**Ejemplo de referencia 30.2****4-(2,6-Difluorobenciloxi)-3-etinilanilina**

Obtenida de 4-(2,6-difluorobenciloxi)-3-(trimetilsililetinil)nitrobenceno (ejemplo de referencia 29.2); espectro de Masa  $MH^+$  301.



436

**Ejemplo de referencia 30.3****3-Etinil 4-(4-tiazolilmetoxi)anilina**

Obtenida de 4-(tiazol-4-ilmetiloxi)-3-(trimetilsililetinil)nitrobenceno (ejemplo de referencia 29.3); espectro de Masa  $MH^+$  231.

**Ejemplo de referencia 30.4****3-Etinil 4-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi)anilina**

Obtenida de 4-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi)-3-(trimetilsililetinil)nitrobenceno (ejemplo de referencia 29.4); espectro de Masa  $MH^+$  229.

**Ejemplo de referencia 31****3-Clorometilisoxazol**

Cloruro de tionilo (5 ml) se agregó a 3-hidroximetilisoxazol (ejemplo de referencia 27.1) (0.5 g), seguido por DMF (0.1 ml). La reacción se calentó a 100°C durante 3 horas y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se repartió en porciones entre DCM y solución de carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado ( $T < 5^\circ C$ ). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para producir el compuesto del título como un sólido marrón (0.163 g, 28%); espectro NMR ( $CDCl_3$ ) 4.63 (s, 2H), 6.45 (d, 1H), 8.40 (m, 1H).

**Ejemplo de referencia 32****3-Etoxicarbonilisoxazol**

Se agregó gota a gota trietilamina (2.21 ml) en éter (13 ml) a una solución de carboetoxicloraldoxime (2 g) y acetato de vinilo (11.4 g) en éter (27 ml) se calentó a reflujo. La solución se calentó durante una hora más, luego se enfrió y se extrajo con agua. Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron y el aceite resultante se calentó a 180°C durante 30 minutos. La reacción se repartió en porciones entre DCM y agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para producir el compuesto del título como un aceite marrón pálido (1.64 g, 88%); espectro NMR ( $CDCl_3$ ) 1.43 (t, 3H), 4.46 (q, 2H), 6.79 (d, 1H), 8.52 (d, 1H).

**Ejempl de referencia 33**

437

3

**4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-fluoroquinazolina**

3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilina (ejemplo de referencia 8.1) (1.65 g), 4-cloro-5-fluoroquinazolina (ejemplo de referencia 3) (1.20 g) y di-*iso*-propiletilamina (1.15 ml) en IPA (50 ml) se calentaron a reflujo durante 1 hora. El precipitado resultante se aisló por filtración, y se lavó con IPA y éter para producir el compuesto del título como un sólido gris (2.02 g, 77%); espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 5.24 (s, 2H), 7.15 (dt, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.36 - 7.50 (m, 2H), 7.55 - 7.63 (m, 2H), 7.78 - 7.92 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 9.10 (d, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  398.

**Ejemplo de referencia 34****4-(2-Aminotiazol-4-ilmetoxi)-3-cloronitrobenceno**

Hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 200mg) se suspendió en DMA (20 ml), y se agregó 2-cloro-4-nitrofenol (1.74 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó yoduro de tetra-*n*-butilamonio (20 mg). Se agregó gota a gota clorhidrato de 2-amino-4-(clorometil)tiazol (185 mg) durante 1 hora como una solución en DMA (20 ml). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó, y el residuo se repartió en porciones entre solución de carbonato de sodio saturado y DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía usando acetato de etilo como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (85 mg, 30%); espectro NMR (DMSO- $d_6$ ) 5.11 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.99 (b s, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  286.

**Ejemplo de referencia 35****2-(2-Cloro-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino) fenoxi)-N-hidroxiacetamidina**

Clorhidrato de hidroxilamina (121 mg) se disolvió en una mezcla de etanol (4 ml) y agua (16 ml). Se agregó carbonato de potasio (131 mg). Se agregó clorhidrato de 2-[2-cloro-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino)fenoxi]acetonitrilo (ejemplo de referencia 4.5) (200 mg), la mezcla se sonicó brevemente, luego se calentó a 90°C durante 1 hora. La

438

solución incolora se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y éter dietílico y se secó *in vacuo* para producir el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (163 mg, 82%); espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.83 - 1.96 (m, 2H), 2.08 - 2.18 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.22 - 2.32 (m, 2H), 2.56 - 2.66 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 10.03 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 457.

#### Ejemplo de referencia 36

##### Etil 2-[2-Cloro-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino)fenoxilacetato

4-(3-Cloro-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 4.2) (384 mg) y carbonato de potasio (552 mg) se suspendieron en acetonitrilo. La suspensión se soncó brevemente, y se agregó bromoacetato de etilo (128 µl). La mezcla se calentó a 80°C durante 90 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se retiró por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía, usando 0 a 1.5% (7:1 metanol / amoníaco concentrado (acuoso)) en DCM como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (375mg, 80%); espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.21 (t, 3H), 1.83 - 1.97 (m, 2H), 2.07 - 2.17 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.21 - 2.32 (m, 2H), 2.56 - 2.66 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.04 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 471.

#### Ejemplo de referencia 37

##### Hidracida de ácido 2-[2-cloro-4-(5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino) fenoxilacético

Etil 2-[2-cloro-4-(5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-ilamino)fenoxil]acetato (ejemplo de referencia 36) (150 mg) se disolvió en etanol (15 ml). Se agregaron piridina (2 gotas) y monohidrato de hidrazina (150 µl), y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía, usando 0 a 3% (7:1

39  
37

metanol / amoníaco concentrado (acuoso)) en DCM como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (77 mg, 53%); espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.83 -1.97 (m, 2H), 2.08 - 2.18 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.22 - 2.32 (m, 2H), 2.56 - 2.67 (m, 2H), 4.34 (bs, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.20 (bs, 1H), 10.04 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 471.

#### Ejemplo de referencia 38

##### 4-(3-Metil-4-hidroxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi) quinazolina

Una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M, 2 ml) se agregó a una mezcla de 4-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 2) (2.78 g) y 4-amino-2-metilfenol (1.35 g) en THF (150 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 3 horas, luego se dejó enfriar a la temperatura de la sala. La filtración proporcionó el producto crudo como un sólido amarillo, el cual se repartió en porciones entre solución de carbonato hidrogenado de sodio acuoso y DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por trituración bajo metanol frío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (2.88 g, 79%); espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 4.7 (m, 1H) 6.7 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.3 (dd, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.6 (t, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.9 (s, 1H). espectro de Masa MH<sup>+</sup> 365.

#### Ejemplo de referencia 39

##### 1,5-Dimetil-3-hidroximetilpirazol

Una solución de hidruro de aluminio de litio (1M solución en THF, 17.8 ml) se agregó a una solución de ácido 1,5-dimetilpirazol-3-carboxílico (500 mg) en THF (20 ml) a la temperatura de la sala. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, luego se enfrió en un baño helado. Se agregó gota a gota acetato de etilo (25 ml) para destruir el hidruro de aluminio de litio en exceso (se presentó evolución de calor), y la mezcla resultante se vertió luego en ácido clorhídrico acuoso (1M, 50 ml). El producto se

244

extraj en acetato de etilo, se secó y se concentró *in vacuo* para producir el compuesto del título como un aceite marrón pálido (230 mg, 51%); espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.2 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 4.3 (s, 2H), 5.9 (s, 1H).

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el ácido o éster apropiados. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

#### Ejemplo de referencia 39.1

##### 1-Metil-3-hidroximetilpirazol

Obtenido de ácido 1-metilpirazol-3-carboxílico en 38% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.8 (s, 3H), 4.4 (s, 2H), 6.1 (d, 1H), 7.5 (d, 1H).

#### Ejemplo de referencia 40

##### 3-(2-Cloro-4-nitrofenoximetil)-1,5-dimetilpirazol

Una solución de di-*tert*-butilazodicarboxilato (419 mg) en DCM (2 ml) se agregó a una solución de 2-cloro-4-nitrofenol (211 mg), trifenilfosfina (478 mg), y 1,5-dimetil-3-hidroximetilpirazol (ejemplo de referencia 39) (230mg) en DCM (8 ml), la cual se agitó y se enfrió en un baño helado, bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar entonces a la temperatura de la sala, y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, y se purificó por cromatografía, usando 0-5% metanol en DCM como eluyente. Esto produjo el compuesto del título (230 mg, 67%); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 282.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el fenol y el alcohol apropiados. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

#### Ejemplo de referencia 40.1

##### 3-(2-Cloro-4-nitrofenoximetil)-1-metilpirazol

Obtenido haciendo reaccionar 2-cloro-4-nitrofenol y 1-metil-3-hidroximetilpirazol (ejemplo de referencia 39.1) en 49% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.8 (s, 3H), 5.3 (s, 2H), 6.3 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.3 (m, 1H): espectro de Masa MH<sup>+</sup> 268.

#### Ejemplo de referencia 40.2

##### 5-(2-Cloro-4-nitrofenoximetil)-3-metilisoxazol

Obtenido haciendo reaccionar 2-cloro-4-nitrofenol (251 mg) y 5-

147

(hidroximetil)-3-metilisoxazol (ejemplo de referencia 27.2) en 100% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.24 (s, 3H), 5.5 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.3 (m, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 267.

#### Ejemplo de referencia 41

##### Éster metílico de ácido 3-metilisoxazol-5-carboxílico

Carbonato de potasio (1.19 g) se agregó en porciones a una solución enfriada (0°C) de ácido 3-metilisoxazol-5-carboxílico (500 mg) en DMF (25 ml). Transcurridos 5 minutos a 0°C, se agregó gota a gota sulfato de dimetilo (0.37 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de la sala durante 1 hora, luego se concentró *in vacuo*. Se agregó agua, y el producto se extrajo en DCM. Se secaron los orgánicos combinados, luego se concentraron *in vacuo* para producir el compuesto del título como un sólido blanco (424 mg, 76%); espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.3 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 7.1 (s, 1H).

#### Ejemplo de referencia 42

##### 4-(3-Cloro-4-hidroxianilino)-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)quinazolina

Oxicloruro fosforoso (2.2 ml) se agregó gota a gota a una solución de 3,4-dihidro-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)quinazolin-4-ona (ejemplo de referencia 1.2) (623 mg) y di-*iso*-propiletilamina (1.36 ml) en 1,2-dicloroetano anhidro (25 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se destiló a una temperatura determinada con tolueno (20 ml), se agregó di-*iso*-propiletilamina (5 ml) y la mezcla se concentró de nuevo *in vacuo*. El residuo se disolvió en IPA (10 ml) y se agregó 4-amino-2-clorofenol (475 mg). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 12 horas y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía, usando 0-5% metanol-DCM como eluyente, para producir el compuesto del título como un sólido (338 mg, 36%); espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.79 - 1.95 (m, 2H), 2.15 - 2.26 (m, 2H), 3.51 - 3.60 (m, 2H), 3.84 - 3.96 (m, 2H), 4.92 - 5.01 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 372.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando la 3,4-

749

dihidroquinazolin-4-ona y la anilina apropiadas. En esa forma se obtuvieron los compuestos descritos a continuación:

**Ejemplo de referencia 42.1**

**4-(3-Cloro-4-hidroxianilino)-5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolina**

Obtenida de 3,4-dihidro-5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolin-4-ona (ejemplo de referencia 1.3) y 4-amino-2-clorofenol en 48% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.12 -2.21 (m, 1H), 2.17 - 2.41 (m, 1H), 3.78 - 4.00 (m, 3H), 4.18 (d, 1H), 5.40 - 5.44 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.96 (s, 1H): espectro de Masa MH<sup>+</sup> 358.

**Ejemplo de referencia 42.2**

**4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilina)-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-iloxi)quinazolina**

Obtenida de 3,4-dihidro-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-iloxi)quinazolin-4-ona (ejemplo de referencia 1.4) y 3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilina (ejemplo de referencia 8.1) en 89% de rendimiento; espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.70 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 3.88 (s, 4H), 4.87 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.17 (dt, 1H), 7.20 - 7.35 (m, 6H), 7.45 (m, 2H), 7.73 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.00 (bs, 1H): espectro de Masa M<sup>+</sup> 536.

**Ejemplo de referencia 43**

**3-Fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-iltio)nitrobencono**

A una solución agitada de 2-mercapto-1-metil-1H-imidazol (1.14 g), en DMF (20 ml), se agregó hidruro de sodio (0.44 g) en pequeñas porciones y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la efervescencia. A esto se agregó una solución de 3,4-difluoronitrobencono (1.59 g) en DMF (10 ml), y la solución se agitó a 80°C durante 4 horas. La reacción se vertió en agua (150 ml) y se extrajo el material orgánico en acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (3 x 150ml), salmuera (150 ml) y se secó. La evaporación del solvente produjo un aceite, el cual se purificó por cromatografía usando acetato de etil y luego 10% metanol / acetato de etilo como eluyente para producir el

5743

compuesto del título como un sólido (1.8 g, 70%); espectro NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.5 (s, 3H), 6.7 - 6.9 (t, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.95 - 8.05 (dd, 1H), 8.15 - 8.25 (dd, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 254.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el tiol apropiado. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

#### Ejemplo de referencia 43.1

##### 3-Fluoro-4-(1-metil-1H-1,3,4-triazol-2-iltio)nitrobenceno

Obtenido haciendo reaccionar 3,4-difluoronitrobenceno con 1-metil-2-mercaptotriazol en 39% de rendimiento; espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 3.7 (s, 3H), 7.3 - 7.4 (t, 1H), 7.9 - 8.0 (m, 1H), 8.36 (s, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 255.

#### Ejemplo de referencia 44

##### 3-Cloro-4-(2-piridiltio)nitrobenceno

A una solución agitada de 2-mercaptopiridina (1.11 g) en acetonitrilo (25 ml) se agregó carbonato de potasio (2.76 g), 3 cloro-4-fluoronitrobenceno (1.75 g) y *cis*-diciclohexano-18-crown-6 (10 mg) y la solución se agitó y se calentó a reflujo durante 6 horas. La solución se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía usando *iso*-hexano / acetato de etilo (2:1) a acetato de etilo como eluyente para producir un sólido, el cual se recristalizó a partir de acetato de etilo / *iso*-hexano para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (1.5 g, 58%); espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.2 - 7.3 (m, 2H), 7.4 - 7.48 (d, 1H), 7.5 - 7.55 (d, 1H), 7.65 - 7.75 (dt, 1H), 8.0 - 8.1 (dd, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.6 (m, 1H); espectro de Masa MH<sup>+</sup> 267.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió usando el tiol y el fluoronitrobenceno apropiados. Así se obtuvo el compuesto descrito a continuación:

#### Ejemplo de referencia 44.1

##### 3-Cloro-4-(2-pirimidiniltio)nitrobenceno

Obtenido haciendo reaccionar 3-cloro-4-fluoro-nitrobenceno con 2-mercaptopirimidina en 75% de rendimiento; espectro NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.02 - 7.1 (t, 1H), 7.94 - 8.0 (d, 1H), 8.1 - 8.2 (dd, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.5 (d, 2H);



9447  
4/4/03

espectro de Masa  $MH^+$  268.

#### Ejemplo de referencia 44.2

##### 3-Cloro-4-(1H-imidazol-2-iltio)nitrobenceno

Obtenido haciendo reaccionar 3-cloro-4-fluoro-nitrobenceno con 2-mercaptoimidazol en 58% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  255.

#### Ejemplo de referencia 44.3

##### 3-Fluoro-4-(1H-imidazol-2-iltio)nitrobenceno

Obtenido haciendo reaccionar 3,4-difluoronitrobenceno y 2-mercaptoimidazol en 38% de rendimiento; espectro de Masa  $MH^+$  240.

#### Ejemplo de referencia 44.4

##### 4-(2-Tiazoliltio)nitrobenceno

Obtenido haciendo reaccionar 4-fluoronitrobenceno y 2-mercaptotiazol en 77% de rendimiento; espectro NMR ( $CDCl_3$ ) 7.5 (d, 1H), 7.5 - 7.6 (d, 2H), 7.9 (d, 1H), 8.1 - 8.2 (d, 2H).

#### Ejemplo de referencia 44.5

##### 3-Cloro-4-(2-tiazoliltio)nitrobenceno

Obtenido haciendo reaccionar 3-cloro-4-fluoronitrobenceno y 2-mercaptotiazol en 65% de rendimiento; espectro NMR ( $CDCl_3$ ) 7.25 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.0 - 8.05 (d, 1H), 8.15 (d, 1H); espectro de Masa  $MH^+$  273.

#### Ejemplo de referencia 45

##### 4-(2-Tiazolilsulfonil)nitrobenceno

A una solución de 4-(2-tiazoliltio)nitrobenceno (ejemplo de referencia 44.4) (238 mg) en DCM (50 ml) se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (500 mg) y la reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución de hidróxido de sodio (2 x 50ml, 2N), agua (2 x 50ml), salmuera (50 ml) y se secó. La concentración del solvente produjo el compuesto del título como un sólido blanco (200 mg, 69%); espectro NMR ( $CDCl_3$ ) 7.75 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.3 - 8.4 (d, 2H), 8.4 - 8.5 (d, 2H).

#### Ejemplo de referencia 46

##### 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

445  
272

Borohidruro de sodio (1.61 g) se agregó a una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (6.65 g) en etanol (100 ml) y la reacción se agitó durante 4 horas. Se agregó agua (10 ml) y la reacción se agitó durante 16 horas. El sólido resultando se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía usando *iso*-hexano - 30% acetato de etilo como eluyente para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (5.49 g, 82%); espectro NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.50 -1.95 (m, 8H), 3.80 (m, 1H), 3.95 (s, 4H); espectro de Masa  $\text{MH}^+$  159.

#### Ejemplo de referencia 47

##### Acetato de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-oxo-ciclohex-4-iloxi)quinazolina

Una solución de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-iloxi)quinazolina (ejemplo de referencia 42.2) (2.25 g) en ácido acético (40 ml) y agua (10 ml) se calentó a 90°C durante 18 horas, luego se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con éter para producir el compuesto del título como un sólido blanco (1.98 g, 85%); espectro de Masa  $\text{M}^+$  492.

#### Ejemplo de referencia 48

##### Éster 2-metiloxazol-4-ilmetílico de ácido metanosulfónico

A una solución de (2-metiloxazol-4-il)metanol (obtenida como se describe en *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 2415 - 2428) (112 mg) en DCM (10 ml) se agregó trietilamina (275  $\mu\text{l}$ ). La solución se enfrió a 0°C y se agregó gota a gota cloruro de metano sulfonilo (85  $\mu\text{l}$ ). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se puso a agitar durante nueve horas. La mezcla se concentró *in vacuo* para producir el compuesto del título, el cual se utilizó sin más purificación (103mg; 40%); espectro de Masa  $\text{M-H}^+$  192.

#### Ejemplo de referencia 49

##### 2-Cloro-5-fluoro-4-nitrofenol

2-Cloro-5-fluorofenol (1.46 g) se agitó en etanol y se agregó lentamente monohidrato de nitrato férrico (4.04 g). La solución se volvió azul y se calentó a 50°C durante 5 horas. La solución se enfrió y se

446  
17/11/03

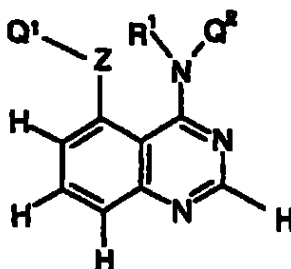
evaporó a un  $\frac{1}{4}$  del volumen y se agregaron 1N ácido clorhídrico (100 ml) y agua (100 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó y se evaporó para producir un aceite, el cual se purificó por cromatografía, usando *iso*-hexano / acetato de etilo (3:1) como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido; espectro NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 6.2 - 6.4 (bs, 1H), 6.9 - 6.95 (d, 1H), 8.2 (d, 1H).

947

*[Handwritten signature]*

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de quinazolina de la fórmula I



I

en donde

$R^1$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

Z es un enlace directo o se selecciona de O, S y  $N(R^2)$ , en donde  $R^2$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

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

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en el grupo  $Q^1$ -Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub>,  $N(R^3)$ , CO,  $CH(OR^3)$ ,  $CON(R^3)$ ,  $N(R^3)CO$ , SO<sub>2</sub> $N(R^3)$ ,  $N(R^3)SO_2$ ,  $CH=CH$  y  $C\equiv C$  en donde  $R^3$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> en el grupo  $Q^1$ -Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo, (3-7C)cicloalquilo o (3-

440

7C)cicloalquenilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, formilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, amino(2-6C)alcanoilo, N-(1-6C)alquilamino(2-6C)alcanoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]amino(2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, de un grupo de la fórmula:



en donde X<sup>1</sup> es un enlace directo o se selecciona de O y N(R<sup>5</sup>), en donde R<sup>5</sup> es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R<sup>4</sup> es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, carboxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, carbamoilo-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo-(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonil-(1-6C)alquilo, y de un grupo de la fórmula:



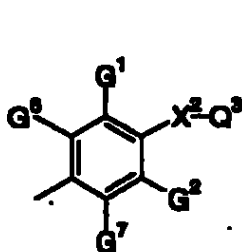
en donde X<sup>5</sup> es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R<sup>10</sup>), en donde R<sup>10</sup> es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q<sup>6</sup> es heterociclilo, heterociclil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo o (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo, (3-7C)cicloalquilo o (3-7C)cicloalquenilo en Q<sup>6</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, formilo, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, amino, (1-6C)alquilamin , di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilo, (1-

44912

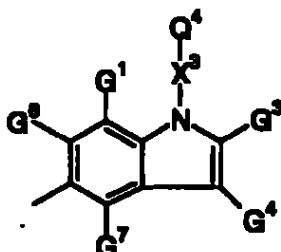
6C)alcoxicarbonil , (1-6C)alquilsulfonilo, carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, carboxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, carbamoil-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo y N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil-(1-6C)alquilo,

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

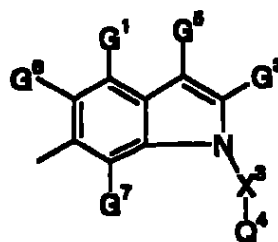
Q<sup>2</sup> se selecciona de un grupo de fórmula Ia, Ib, Ic, Id y Ie



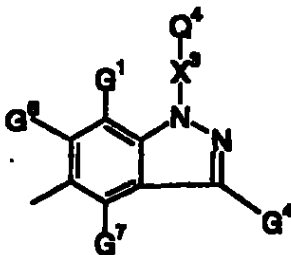
Ia



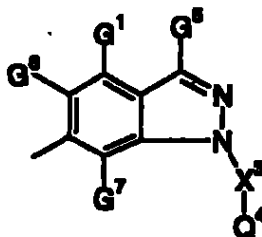
Ib



Ic



Id



Ie

en donde G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup>, G<sup>4</sup> y G<sup>5</sup> se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxí, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno y halógeno,

X<sup>2</sup> es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>),

CH(OR<sup>6</sup>), CON(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>, OC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O, SC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S, CO, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>) y N(R<sup>6</sup>)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> en donde cada R<sup>6</sup> es, independientemente, hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q<sup>3</sup> es arilo, o heteroarilo,

o X<sup>2</sup> es CO y Q<sup>3</sup> es un grupo heterociclilo con contenido de nitrógeno enlazado a X<sup>2</sup> por un átomo de nitrógeno,

X<sup>3</sup> es un enlace directo o se selecciona de SO<sub>2</sub>, CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>) y C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada R<sup>7</sup> es, independientemente, hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q<sup>4</sup> es arilo o heteroarilo,

y cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo -X<sup>2</sup>-Q<sup>3</sup> y -X<sup>3</sup>-Q<sup>4</sup> lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X<sup>4</sup> es un enlace directo o se selecciona de O y N(R<sup>9</sup>), en donde R<sup>9</sup> es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R<sup>8</sup> es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, carboxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, carbamoilo-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo-(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilo-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonil-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula



en donde Q<sup>5</sup> se selecciona de arilo, heteroarilo o heterociclilo, el cual se

451  
X  
5  
X

sustituye opcionalmente por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxí, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, amino, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> en un sustituyente en cualquier grupo, arilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo -X<sup>2</sup>-Q<sup>3</sup> y -X<sup>3</sup>-Q<sup>4</sup> lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo,

y cualquier grupo heterociclilo representado por Q<sup>3</sup> ó Q<sup>4</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

Z es un enlace directo o se selecciona de O, S y N(R<sup>2</sup>), en donde R<sup>2</sup> es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

Q<sup>1</sup> es (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclilo-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>), CO, CH(OR<sup>3</sup>), CON(R<sup>3</sup>), N(R<sup>3</sup>)CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>), N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>, CH=CH y C≡C en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxí, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamin , N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-



452  
1/2

6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino,

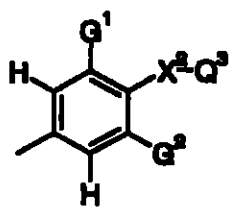
y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo,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



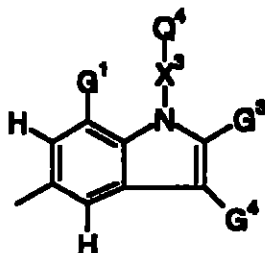
en donde X<sup>1</sup> es un enlace directo o se selecciona de O y N(R<sup>5</sup>), en donde R<sup>5</sup> es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R<sup>4</sup> es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, carbamoilo-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo-(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilo-(1-6C)alquilo ó (1-6C)alcoxycarbonil-(1-6C)alquilo,

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

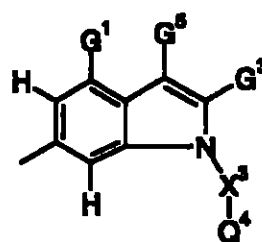
Q<sup>2</sup> se selecciona de un grupo de fórmula Ia, Ib, Ic, Id y Ie

453  
454

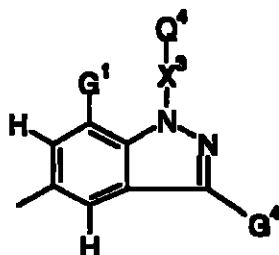
Ia



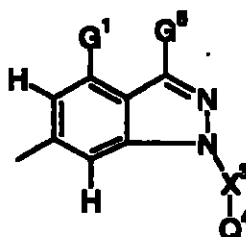
Ib



Ic



Id



Ie

en donde  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$ ,  $G^4$  y  $G^5$  se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

$X^2$  es un enlace directo o se selecciona de O, S,  $N(R^6)$ ,  $CH(OR^6)$ ,  $CON(R^6)$ ,  $OC(R^6)_2$ ,  $C(R^6)_2O$ ,  $SC(R^6)_2$ ,  $C(R^6)_2S$ , CO,  $C(R^6)_2N(R^6)$  y  $N(R^6)C(R^6)_2$  en donde cada  $R^6$  es, independientemente, hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $Q^3$  es arilo, o heteroarilo,

ó  $X^2$  es CO y  $Q^3$  es un grupo heterociclilo con contenido de nitrógeno enlazado a  $X^2$  por un átomo de nitrógeno,

$X^3$  es un enlace directo o se selecciona de  $SO_2$ , CO y  $C(R^7)_2$ , en donde cada  $R^7$  es, independientemente, hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $Q^4$  es arilo o heteroarilo,

y cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo  $-X^2-Q^3$  y  $-X^3-Q^4$  lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-

454  
PCT

6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

y cualquier grupo heterociclilo representado por Q<sup>3</sup> ó Q<sup>4</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la Reivindicación 1 ó la Reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup> son como se define en la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, y

Z es O; y

Q<sup>1</sup> es (3-7C)cicloalquilo o heterociclilo,

y en donde cualquier grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> ó CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino,

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

455

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



en donde  $X^1$  es un enlace directo o se selecciona de O y N( $R^5$ ), en donde  $R^5$  es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y  $R^4$  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, carbamoil-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonil-(1-6C)alquilo,

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 acuerdo con la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de  $R^1$  y  $Q^2$  son como se define en la Reivindicación 1 y

Z es O; y

$Q^1$  se selecciona de un anillo heterociclilo de 5 ó 6 miembros que contiene por lo menos 1 átomo de nitrógeno, enlazándose dicho anillo a Z por un átomo de carbono, y en donde cualquier grupo NH en un grupo heterociclilo en  $Q^1$  lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de formilo, ciano, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (2-4C)alcanoilo, carbamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo y N,N-di-(1-4C)alquilcarbamoilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^1$  es un enlace directo, y  $R^4$  es halógeno-(1-4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carboxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo, di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo, carbamoil-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil-(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil-(1-4C)alquilo o (2-4C)alcanoil-(1-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo  $Q^1$ -Z- lleva

opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo.

5. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de  $R^1$  y  $Q^2$  son como se define en la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, y

el grupo  $Q^1$ -Z- se selecciona de ciclopentiloxi, tetrahydrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, tetrahidrotiopiran-4-iloxi, 1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-iloxi, 1-oxotetrahidrotiopiran-4-iloxi, tetrahidrotien-3-iloxi, 1,1-dioxodotetrahidrotien-3-iloxi, 1-oxotetrahidrotien-3-iloxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-iloxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, homopiperidin-3-iloxi, homopiperidin-4-iloxi y azetidin-3-iloxi,

y en donde el grupo azetidino, pirrolidino, piperidino o homopiperidino en el grupo  $Q^1$ -Z- es opcionalmente N-sustituido por un sustituyente seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, alilo, 2-propinilo, acetilo, propionilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, 2-metoxietilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo, N,N-di-metilcarbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, 2-(N,N-di-metilcarbamoil)etilo, acetilmetilo, 2-acetiletilo, metoxycarbonilmetilo y 2-metoxycarboniletilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo  $Q^1$ -Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo.

6. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de  $R^1$  y  $Q^2$  son como se define en la Reivindicación 1, y

Z es O; y

$Q^1$  se selecciona de pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo, y en donde cualquier grupo NH en un grupo pirrolidino o piperidino en  $Q^1$  lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de metilo, alilo,

acetilo, carbamoilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo, N,N-di-metilcarbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, acetilmetilo, 2-acetiletilo, cianometilo, 2-cianoetilo, fluorometilo, clorometilo, 2-fluoroetilo y 2-cloroetilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente 1 sustituyente oxo.

7. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R<sup>1</sup>, Q<sup>1</sup> y Z son como se define en la Reivindicación 1, y

Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Ia como se define en la Reivindicación 1 en donde G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son hidrógeno,

G<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, (2-8C)alquenilo y (2-8C)alquinilo,

X<sup>2</sup> se selecciona de S y OC(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, en donde R<sup>6</sup> es, independientemente, hidrógeno o metilo, y

Q<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, 2- ó 3-furilo, 2- ó 3-tienilo, 2-, 4- ó 5-(1,3-oxazolilo), 3-,4- ó 5-isoxazolilo, 2-,4- ó 5-1H-imidazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 1H-1,3,4-triazol-2-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 3-, 4- ó 5-1H-pirazolilo, 2- 3- ó 4-piridilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,2-benzisoxazol-3-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 2-imidazo[1,2-a]piridilo, 3-benzo[d]isoxazolilo y 8-quinolinilo,

y en donde Q<sup>3</sup> lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, (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]amin , (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-

458  
167

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



en donde  $X^4$  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, carboxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, carbamoil-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxycarbonil-(1-6C)alquilo.

8. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de  $R^1$ ,  $Q^1$  y Z son como se define en la Reivindicación 1, y

$Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define en la Reivindicación 1 en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$G^2$  se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alquinilo,

$X^2$  es  $OC(R^6)_2$  en donde  $R^6$  es, independientemente, hidrógeno o metilo, y

$Q^3$  es fenilo, y

en donde  $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, mercapto, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, (2-4C)alqueniloxi, (2-4C)alquiniloxi, (1-4C)alquiltio, (1-4C)alquilsulfinilo, (1-4C)alquilsulfonilo, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, (1-4C)alcoxycarbonilo, N-(1-

459  
227

4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi, (2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquil-(2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, (1-4C) alcanosulfonilamino y N-(1-4C)alquil-(1-4C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^4$  es un enlace directo o se selecciona de O y N( $R^9$ ), en donde  $R^9$  es hidrógeno o metilo, y  $R^8$  es fluoro-(1-4C)alquilo, cloro-(1-4C)alquilo, hidroxí-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carboxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo, di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo, carbamoil-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil-(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil-(1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoil-(1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxycarbonil-(1-4C)alquilo.

9. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de  $R^1$ ,  $Q^1$  y Z son como se define en la Reivindicación 1, y

$Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define en la Reivindicación 1 en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$G^2$  se selecciona de fluoro, cloro, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alquinilo,

$X^2$  es  $OC(R^6)_2$  en donde  $R^6$  es hidrógeno, y

$Q^3$  es fenilo, y en donde  $Q^3$  se sustituye opcionalmente por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro y ciano.

10. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de  $R^1$ ,  $Q^1$  y Z son como se define en la Reivindicación 1, y

$Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define en la Reivindicación 1 en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno;

$G^2$  se selecciona de hidrógeno, halogeno, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi



460  
7/6/2

y (2-4C)alquinilo,

$X^2$  es  $OC(R^6)_2$  en donde  $R^6$  es, independientemente, hidrógeno o metilo, y

$Q^3$  se selecciona de 2-tienilo, 3-tienilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 2-1H-imidazolilo, 5-1H-imidazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 3-1H-pirazolilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 2-pirazina y 1H-1,3,4-triazolil-2-ilo, y en donde  $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, mercapto, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, (2-4C)alqueniloxi, (2-4C)alquiniloxi, (1-4C)alquiltio, (1-4C)alquilsulfinilo, (1-4C)alquilsulfonilo, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, (1-4C)alcoxycarbonilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi, (2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquil-(2-4C)alcanoilamino, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, (1-4C)alcanosulfonilamino y N-(1-4C)alquil-(1-4C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde  $X^4$  es un enlace directo o se selecciona de O y  $N(R^9)$ , en donde  $R^9$  es hidrógeno o metilo, y  $R^8$  es fluoro-(1-4C)alquilo, cloro-(1-4C)alquilo, hidroxilo-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, carboxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo, di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo, carbamoil-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil-(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil-(1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoil-(1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxycarbonil-(1-4C)alquilo.

11. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de  $R^1$ ,

461  
/67

$Q^1$  y Z son como se define en la Reivindicación 1, y

$Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define más arriba en el texto en donde  $G^1$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$G^2$  se selecciona de fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi y etinilo,

$X^2$  es  $OCH_2$ , y

$Q^3$  se selecciona de 3-isoxazolilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 4-tiazolilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo y 2-pirazinilo, y  $Q^3$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, ciano, carboxi, amino, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, etinilo, acetilo, formilo, mercapto, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, metilsulfonilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, 2-cianoetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, aminometilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 2-(metilamino)etilo, di-metilaminometilo, 2-(di-metilamino)etilo, 2-(di-etilamino)etilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, N-(metil)carbamoilmetilo, N-(etil)carbamoilmetilo, 2-(N-(metil)carbamoil)etilo, N,N-di-metilcarbamoilmetilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, acetilmetilo, metoxycarbonilmetilo y 2-metoxycarboniletilo.

12. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de  $R^1$ ,  $Q^1$  y Z son como se define en la Reivindicación 1, y

$Q^2$  es un grupo de la fórmula Ib como se define en la Reivindicación 1 en donde  $G^1$ ,  $G^3$ ,  $G^4$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son hidrógeno,

$X^3$  es  $C(R^7)_2$ , en donde cada  $R^7$  es, independientemente, hidrógeno o metilo, y

$Q^4$  se selecciona de fenilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 3-isoxazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-tiazolilo y en donde  $Q^4$  lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, ciano, carboxi, amino, hidroxilo, metilo, etil, metoxi, etoxi, etinilo, acetilo,

9:21  
4/6

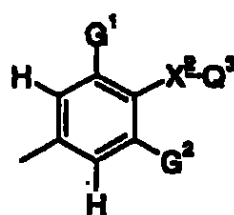
formilo, mercapto, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-di-metilcarbamoilo, N,N-di-etilcarbamoilo, metilsulfonilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, 2-cianoetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, aminometilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 2-(metilamino)etilo, di-metilaminometilo, 2-(di-metilamino)etilo, 2-(di-etilamino)etilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, N-(metil)carbamoilmetilo, N-etilcarbamoilmetilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, N,N-dimetilcarbamoilmetilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, acetilmetilo, metoxicarbonilmetilo y 2-metoxicarboniletilo.

13. Un derivado de quinazolina de la fórmula I de acuerdo con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2 en donde:

el grupo  $Q^1$ -Z- se selecciona de ciclopentiloxi, tetrahydrofuran-3-iloxi, 1-metilpirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, piperidin-4-iloxi, 1-metilpiperidin-4-iloxi, 1-etilpiperidin-4-iloxi, 1-(2-metoxietil)piperidin-4-iloxi, 1-acetilpiperidin-4-iloxi, 1-acetilmetilpiperidin-4-iloxi, 1-alilpiperidin-4-iloxi, 1-(2-propinil)piperidin-4-iloxi, 1-metoxicarbonilmetilpiperidin-4-iloxi, 1-carbamoilmetilpiperidin-4-iloxi y 1-metanosulfonilpiperidin-4-iloxi;

$R^1$  es hidrógeno; y

$Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia



Ia

en donde  $G^1$  y  $G^2$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro y cloro,  $X^2$  se selecciona de O, S,  $OCH_2$ , NH,  $N(CH_3)$ ,

463  
466

CO y NHCH<sub>2</sub>, y

Q<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, 2-tienilo, 2-1H-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-tiazolilo, 3-(1,2,5-tiadiazolilo), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo y 8-quinolinilo, el cual se sustituye opcionalmente por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, metilo, metoxi, nitro y ciano; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un derivado de quinazolina de la fórmula I de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde:

Z es O;

Q<sup>1</sup> se selecciona de pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo, y en donde cualquier grupo NH en un grupo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de metilo, acetilo, alilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, fluorometilo, clorometilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, acetilmetilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo y N,N-dimetilcarbamoilmetilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

R<sup>1</sup> es hidrógeno; y

Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Ia como se define en la Reivindicación 1 en donde G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son hidrógeno,

G<sup>2</sup> es cloro,

X<sup>2</sup> es OCH<sub>2</sub>, y

Q<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 2,5-difluorofenilo y 2,6-difluorofenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un derivado de quinazolina de la fórmula I de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde:

Z es O;

Q<sup>1</sup> se selecciona de pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo, y en donde cualquier grupo NH en un grupo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva

pcionalmente un sustituyente seleccionado de metilo, acetilo, alilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, fluorometilo, clorometilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, acetilmetilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo y N,N-dimetilcarbamoilmetilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

R<sup>1</sup> es hidrógeno; y

Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Ia como se define en la Reivindicación 1 en donde G<sup>1</sup>, G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son hidrógeno,

G<sup>2</sup> es cloro,

X<sup>2</sup> es OCH<sub>2</sub>, y

Q<sup>3</sup> se selecciona de 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirazinilo, 4-tiazolilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 1-metil-1H-imidazol-5-ilo y 1,3-oxazol-4-il; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un derivado de quinazolina de la fórmula I de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde:

Z es O;

Q<sup>1</sup> se selecciona de pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo,

y en donde cualquier grupo NH en un grupo heterociclilo en Q<sup>1</sup> lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de metilo, acetilo, alilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, fluorometilo, clorometilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, acetilmetilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetil y N,N-dimetilcarbamoilmetilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q<sup>1</sup>-Z- lleva opcionalmente un sustituyente oxo;

R<sup>1</sup> es hidrógeno; y

Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula Ib como se define en la Reivindicación 1 en donde G<sup>1</sup>, G<sup>3</sup>, G<sup>4</sup>, G<sup>6</sup> y G<sup>7</sup> son hidrógeno,

X<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub>, y

Q<sup>4</sup> se selecciona de fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-

metoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-tiazolilo;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la Reivindicación 1 seleccionado de:

4-(3-Cloro-4-fenoxianilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;  
4-(3-Cloro-4-((3-fluorobenciloxi)anilino))-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;  
4-(1-(3-Fluorobencil)indazol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;  
4-(3-Cloro-4-((decahidroquinolin-1-il)carbonil)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;  
4-(3-Cloro-4-((decahidroisoquinolin-2-il)carbonil)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;  
4-(3-Cloro-4-((3-metilpiperidin-1-il)carbonil)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;  
4-(3-Etinil-4-((decahidroquinolin-1-il)carbonil)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;  
4-(3-Cloro-4-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;  
4-(3-Cloro-4-(2,6-difluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;  
4-(3-Cloro-4-(2-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;  
4-(3-Cloro-4-(2-cianobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina; y  
4-(3-Cloro-4-(tiazol-4-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la Reivindicación 1

seleccionado de:

4-(1-Bencilindol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(1-bencenosulfonilindol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)

quinazolina;

4-(1-(2-Cianobencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)

quinazolina;

4-(1-(2-Metoxibencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)

quinazolina;

4-(1-(2-Clorobencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)

quinazolina;

4-(1-(2,5-Dimetilbencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)

quinazolina;

4-(1-(2-Fluorobencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)

quinazolina; y

4-(1-(3-Fluorobencil)indol-5-ilamino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)

quinazolina,

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la Reivindicación 1  
seleccionado de:

4-(3-Cloro-4-(3-fluorofenoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)

quinazolina;

4-(3-Cloro-4-(2-tienoil)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(3-Cloro-4-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina; y

4-(3-Cloro-4-(1-cianometil-1*H*-imidazol-2-iltio)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la Reivindicación 1  
seleccionado de:

4-(3-Cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)

462

*[Handwritten signature]*

quinazolina;

4-(4-Benciloxi-3-metilanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi) quinazolina;

4-(3-Metil-4-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(4-(3-Fluorobenciloxi)-3-metilanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi) quinazolina;

4-(3-Etinil 4-(3-fluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi) quinazolina;

4-(3-Etinil 4-(2, 6-difluorobenciloxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

4-(4-(2-Aminotiazol-4-ilmetoxi)-3-cloroanilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina;

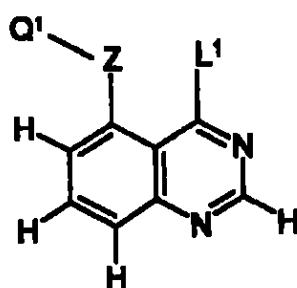
4-(3-Cloro-4-(pirazin-2-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi) quinazolina; y

4-(3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilino)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi) quinazolina;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un proceso para la preparación de un derivado de quinazolina de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

(a) la reacción de una quinazolina de la Fórmula II



II

en donde L¹ es un grupo desplazable y Q¹ y Z tienen cualquiera de los significados definidos en la Reivindicación 1 excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional, con un compuesto de la Fórmula



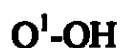
en donde Q² y R¹ tienen cualquiera de los significados definidos en la



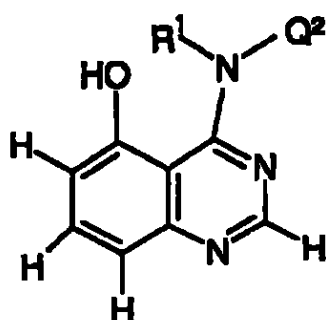
460  
477

Reivindicación 1 excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional, tras lo cual se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector, que se encuentre presente; o

(b) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde Z es un átomo de oxígeno, el acoplamiento de un alcohol de la Fórmula



en donde  $Q^1$  tiene cualquiera de los significados definidos en la Reivindicación 1 excepto que, si es necesario, cualquier grupo funcional se protege con una quinazolina de la Fórmula VI



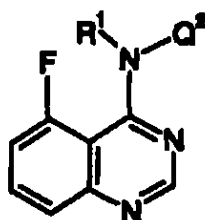
VI

en donde  $R^1$  y  $Q^2$  tienen cualquiera de los significados definidos en la Reivindicación 1 excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional, tras lo cual se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector, que se encuentre presente; o

(c) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde Z es un átomo de oxígeno, la reacción de un alcohol de la Fórmula



en donde  $Q^1$  tiene cualquiera de los significados definidos en la Reivindicación 1 excepto que, si es necesario, cualquier grupo funcional se protege con una quinazolina de la Fórmula VIII



VIII

en donde  $R^1$  y  $Q^2$  tienen cualquiera de los significados definidos en la Reivindicación 1 excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo

469

472

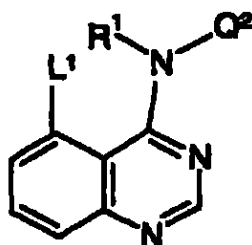
funcional, tras lo cual se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector, que se encuentre presente; o

(d) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde  $Q^1$  ó  $Q^2$  contiene un grupo amino primario o secundario, la escisión del compuesto correspondiente de la Fórmula I en donde  $Q^1$  ó  $Q^2$  contiene un grupo amino primario o secundario protegido; o

(e) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde  $Q^1$  ó  $Q^2$  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  $Q^1$  ó  $Q^2$  contiene un grupo hidroxilo o un grupo amino primario o secundario, según sea apropiado; o

(f) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde  $Q^1$  contiene un grupo (1-6C)alcoxi amino-hidroxilo-disustituido, la reacción de un compuesto de la Fórmula I en donde  $Q^1$  contiene un grupo (1-6C)alcoxi epoxi-sustituido con un heterociclo de una amina apropiada; o

(g) la reacción de una quinazolina de la Fórmula X



X

en donde  $L^1$  es un grupo desplazable y  $R^1$  y  $Q^2$  tienen cualquiera de los significados definidos en la Reivindicación 1 excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional con un compuesto de la Fórmula



en donde  $Q^1$  y Z tienen cualquiera de los significados definidos en la Reivindicación 1 excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional, tras lo cual se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector, que se encuentre presente; o

(h) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde  $Q^1$  contiene un grupo (1-6C)alcoxi amino-sustituido, la reacción de un

470  
373

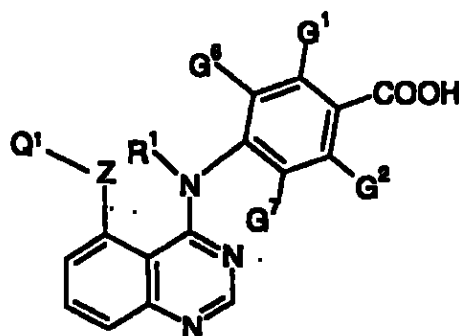
compuesto de la Fórmula I en donde  $Q^1$  contiene un grupo (1-6C)alcoxi halógeno-sustituido con una amina apropiada o un heterociclo que contiene un grupo NH de anillo; o

(i) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde en un grupo heterociclilo en  $Q^1$  ó  $Q^3$  contiene un S- ó N-óxido, la oxidación de un átomo N o S de anillo en un compuesto de la Fórmula (I); o

(j) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde:

(i) el grupo  $X^2-Q^3$  es  $CON(R^6)Q^3$  en donde  $R^6$  y  $Q^3$  son como se define en la Reivindicación 1, o

(ii) el grupo  $X^2-Q^3$  es  $COQ^3$  y  $Q^3$  es un grupo heterociclilo enlazado a nitrógeno, el acoplamiento de la quinazolina carboxi sustituida de la Fórmula XI:



XI

o un derivado reactivo del mismo, con una amina de la Fórmula  $NH(R^6)Q^3$  ó  $Q^3H$ , según sea apropiado, en donde  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $Q^1$ ,  $Q^3$ ,  $Z$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^6$  y  $G^7$  son como se define más arriba en el texto excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional, tras lo cual se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector, que se encuentre presente; o

(k) para la producción de aquellos compuestos en donde  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia en donde:

(i)  $X^2Q^3$  es  $OCH_2Q^3$  y  $Q^3$  es arilo o heteroarilo, o

(ii)  $X^2Q^3$  es  $OQ^3$  y  $Q^3$  es heteroarilo,

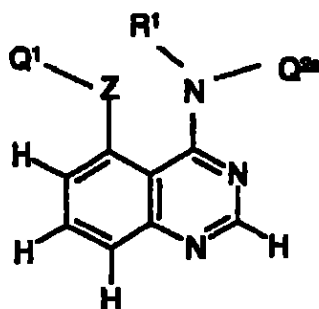
la reacción, opcionalmente en la presencia de una base, de un compuesto de fórmula I como se define en la Reivindicación 1 en donde  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia como se define en la Reivindicación 1, excepto que el grupo  $X^2Q^3$  en la fórmula Ia es OH, con un compuesto de la Fórmula



en donde  $L^1$  es un grupo desplazable, y  $Q^3$  son como se define en la Reivindicación 1, excepto que se protege cualquier grupo funcional, si es necesario, y tras lo cual se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector, que se encuentre presente; o

(l) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde  $Q^1$  contiene un grupo (2-6C)alcanoilamino o (2-6C)alcanoilamino sustituido, la acilación de un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde  $Q^1$  contiene un grupo amino; o

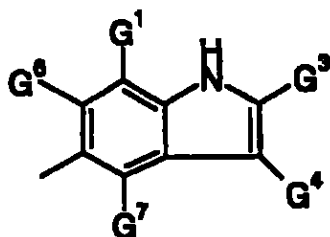
(m) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde  $Q^2$  es un derivado de indol o indazol de la Fórmula Ib, Ic, Id ó Ie como se define en la Reivindicación 1, la reacción de un compuesto de la Fórmula  $Q^4X^3L^1$ , en donde  $L^1$  es un grupo desplazable y  $Q^4$  y  $X^3$  son como se define en la Reivindicación 1, excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional con un compuesto de la Fórmula XII,



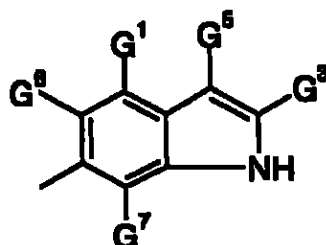
XII

en donde  $Q^1$  y  $R^1$  son como se define en la Reivindicación 1, excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional y  $Q^{2a}$  se selecciona de un compuesto de la Fórmula Ib', Ic', Id' y Ie'

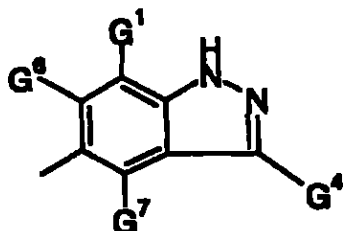
972  

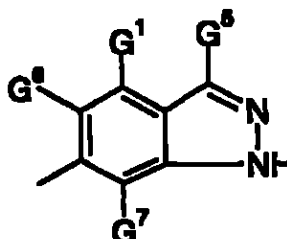
Ib'



Ic'



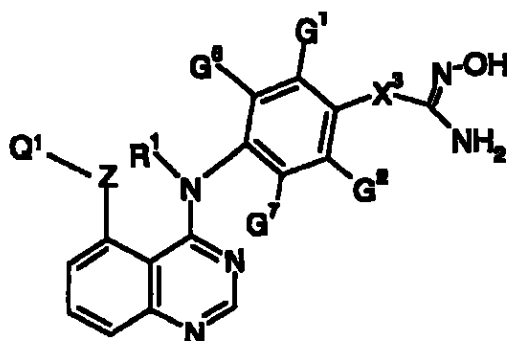
Id'



Ie'

en donde  $G^1$ ,  $G^4$ ,  $G^5$ ,  $G^6$  y  $G^7$  tienen cualquiera de los significados definidos en la Reivindicación 1, excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional, tras lo cual se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector, que se encuentre presente; o

(n) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia en donde  $Q^3$  es 1,2,4-oxadiazol-4-ilo, ó 1,2,4-oxadiazol-4-ilo5-alquilo sustituido, el cierre del anillo de la hidroxiamidina de la Fórmula XIII

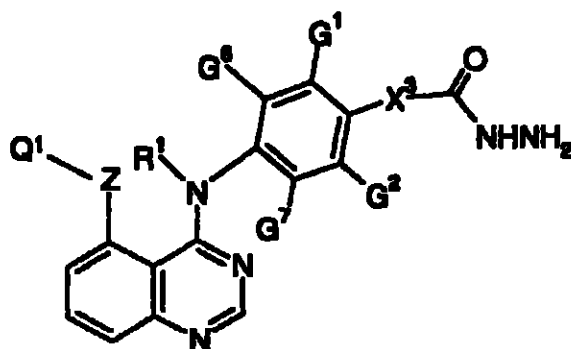


XIII

en donde  $Q^1$ , Z,  $R^1$ ,  $X^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^6$  y  $G^7$  tienen cualquiera de los

significados definidos en la Reivindicación 1, excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional con un ortoéster de la Fórmula  $\text{RCO}(\text{OCH}_3)$  o ácido carboxílico de la Fórmula  $\text{RCOOH}$ , en donde R es hidrógeno o (1-6C)alquilo, tras lo cual se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector, que se encuentre presente; o

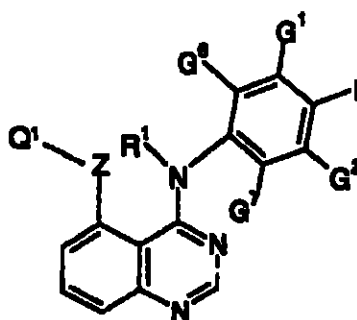
(o) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia en donde  $Q^3$  es 5-amino-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, la ciclización del compuesto de la Fórmula XVI



XVI

en donde  $Q^1$ , Z,  $R^1$ ,  $X^3$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^6$  y  $G^7$  tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto, excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional con un halogenuro de cianógeno, tras lo cual se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector, que se encuentre presente; o

(p) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde  $Q^2$  es un grupo de la fórmula Ia en donde  $Q^3$  es arilo o heteroarilo y  $X^3$  es S, el acoplamiento del compuesto de fórmula XVIII



XVIII

en donde  $Q^1$ , Z,  $R^1$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^6$  y  $G^7$  tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto, excepto que, si es necesario, se protege

974  
J

cualquier grupo funcional con un compuesto de la Fórmula  $Q^3SH$ , en donde  $Q^3$  es arilo o heteroarilo como se define en la Reivindicación 1, excepto que, si es necesario, se protege cualquier grupo funcional en la presencia de bromuro cuproso, y una base, tras lo cual se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector, que se encuentre presente;

- (q) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde  $Q^1$  ó  $Q^2$  contiene un grupo (1-6C)alquilamino, (1-6C)alquilamino sustituido o un grupo heterociclilo enlazado a nitrógeno, la aminación reductora de un grupo aldehído o cetona en un compuesto de fórmula 1, con un grupo (1-6C)alquilamino, (1-6C)alquilamino sustituido o grupo heterociclilo que contiene un grupo NH en la presencia de un agente reductor apropiado; o
- (r) la conversión de un compuesto de la Fórmula I en otro compuesto de la Fórmula I;

y cuando se requiere unas sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinazolina de fórmula I, ésta puede obtenerse usando un procedimiento tradicional.

22. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la Reivindicación 1 en asociación con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable.

23. Un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la Reivindicación 1 para uso en un método de tratamiento de un cuerpo animal o humano mediante terapia.

24. El uso de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la Reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento en la prevención o tratamiento de tumores que son sensibles a la inhibición de una o más tirosina cinasa de receptor erbB.

## PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

|                                                                                                                                                               |                                                          |                                                   |                        |                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| To:<br>Nelson, Michael Andrew<br>ASTRAZENECA<br>Global Intellectual Property<br>Mersey, Alderley Park<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 4TG<br>GRANDE BRETAGNE | CODE                                                     | DATE                                              | NTD                    | NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF<br>INTERNATIONAL PRELIMINARY<br>EXAMINATION REPORT<br>15 OCT 2003<br><br>(PCT Rule 71.1) |
|                                                                                                                                                               | DATA<br>ENTERED                                          | 15 OCT 2003                                       | GP5                    |                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                               | FINAL<br>CHECK                                           | Date of mailing<br>(day/month/year)<br>12/09/2003 |                        |                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                               |                                                          |                                                   |                        |                                                                                                                         |
| Applicant's or agent's file reference<br>100578/WO                                                                                                            |                                                          |                                                   | IMPORTANT NOTIFICATION |                                                                                                                         |
| International application No.<br>PCT/GB 02/ 04931                                                                                                             | International filing date (day/month/year)<br>31/10/2002 | Priority date (day/month/year)<br>03/11/2001      |                        |                                                                                                                         |
| Applicant<br>ASTRAZENECA AB et al.                                                                                                                            |                                                          |                                                   |                        |                                                                                                                         |

- The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
- A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
- REMINDER**  
The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 34(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/D01).  
Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.  
For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.  
The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

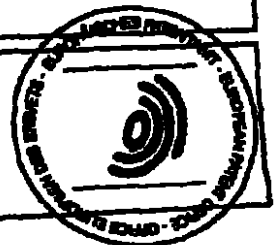
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epcuu d  
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

PITTOIRU R  
Tel. (+49-89) 2399 2828





## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

|                                                                                                   |                                                                                                                               |                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>100578/WO</b>                                         | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |                                                     |
| International application No.<br><b>PCT/GB 02/04931</b>                                           | International filing date (day/month/year)<br><b>31/10/2002</b>                                                               | Priority date (day/month/year)<br><b>03/11/2001</b> |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br><b>G07D239/94</b> |                                                                                                                               |                                                     |
| Applicant<br><b>ASTRAZENECA AB et al.</b>                                                         |                                                                                                                               |                                                     |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

|                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Date of submission of the demand<br><b>19/05/2003</b>                                                                                                                                                                                       | Date of completion of this report<br><b>09/09/2003</b>                 |
| Name and mailing address of the IPEA/<br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epma d<br>Fax: (+49-89) 2399-4465 | Authorized officer<br><b>GILLIE B R</b><br><br>Tel. (+49-89) 2399 2828 |



**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/ GB 02/ 04931

477

**I. Basis of the report**

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

**V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability**

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

## PCT REQUEST

1/5

Original (for SUBMISSION) - printed on 20.10.2002 08:37:42 PM

478  
100578/WO

|       |                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0     | For receiving Office use only                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 0-1   | International Application No.                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 0-2   | International Filing Date                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 0-3   | Name of receiving Office and "PCT International Application"                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 0-4   | Form - PCT/RO/101 PCT Request                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 0-4-1 | Prepared using                                                                                                                           | PCT-EASY Version 2.92<br>(updated 01.10.2002)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 0-5   | Petition<br>The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 0-6   | Receiving Office (specified by the applicant)                                                                                            | United Kingdom Patent Office (RO/GB)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 0-7   | Applicant's or agent's file reference                                                                                                    | 100578/WO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| I     | Title of invention                                                                                                                       | QUINAZOLINE DERIVATIVES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| II    | Applicant                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| II-1  | This person is:                                                                                                                          | applicant only                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| II-2  | Applicant for                                                                                                                            | AP: (GH GM KE LS MW NX SD SL SE TE UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH LI 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 LA LR LS LT LU LV MA MD MK MN MW MX MY NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TE UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW |
| II-4  | Name                                                                                                                                     | ASTRAZENECA AB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| II-5  | Address:                                                                                                                                 | Sodertalje<br>S-151 85<br>Sweden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| II-6  | State of nationality                                                                                                                     | SE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| II-7  | State of residence                                                                                                                       | SE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| II-8  | Telephone No.                                                                                                                            | +44 1625 230148                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| II-9  | Facsimile No.                                                                                                                            | +44 1625 510752                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 29.10.2002 05:37:42 PM

100578/WO

979 22

4

|         |                           |                                                                      |
|---------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| III-1   | Applicant and/or inventor |                                                                      |
| III-1-1 | This person is:           | applicant only                                                       |
| III-1-2 | Applicant for             | MG                                                                   |
| III-1-4 | Name                      | ASTRAZENECA UK LIMITED                                               |
| III-1-5 | Address:                  | 15 Stanhope Gate<br>London, Greater London W1K 1LN<br>United Kingdom |
| III-1-6 | State of nationality      | GB                                                                   |
| III-1-7 | State of residence        | GB                                                                   |
| III-2   | Applicant and/or inventor |                                                                      |
| III-2-1 | This person is:           | applicant and inventor                                               |
| III-2-2 | Applicant for             | US only                                                              |
| III-2-4 | Name (LAST, First)        | HENNEQUIN, Laurant, Francois, Andre                                  |
| III-2-5 | Address:                  | Alderley Park<br>Macclesfield, Cheshire SK10 4TG<br>United Kingdom   |
| III-2-6 | State of nationality      | FR                                                                   |
| III-2-7 | State of residence        | GB                                                                   |
| III-3   | Applicant and/or inventor |                                                                      |
| III-3-1 | This person is:           | applicant and inventor                                               |
| III-3-2 | Applicant for             | US only                                                              |
| III-3-4 | Name (LAST, First)        | KETTLE, Jason, Grant                                                 |
| III-3-5 | Address:                  | Alderley Park<br>Macclesfield, Cheshire SK10 4TG<br>United Kingdom   |
| III-3-6 | State of nationality      | GB                                                                   |
| III-3-7 | State of residence        | GB                                                                   |
| III-4   | Applicant and/or inventor |                                                                      |
| III-4-1 | This person is:           | applicant and inventor                                               |
| III-4-2 | Applicant for             | US only                                                              |
| III-4-4 | Name (LAST, First)        | PASS, Martin                                                         |
| III-4-5 | Address:                  | Alderley Park<br>Macclesfield, Cheshire SK10 4TG<br>United Kingdom   |
| III-4-6 | State of nationality      | GB                                                                   |
| III-4-7 | State of residence        | GB                                                                   |
| III-5   | Applicant and/or inventor |                                                                      |
| III-5-1 | This person is:           | applicant and inventor                                               |
| III-5-2 | Applicant for             | US only                                                              |
| III-5-4 | Name (LAST, First)        | BRADBURY, Robert, Hugh                                               |
| III-5-5 | Address:                  | Alderley Park<br>Macclesfield, Cheshire SK10 4TG<br>United Kingdom   |
| III-5-6 | State of nationality      | GB                                                                   |
| III-5-7 | State of residence        | GB                                                                   |

## PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.10.2002 05:37:42 PM

100578/WO

|        |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IV-1   | Agent or common representative; or address for correspondence<br>The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: | agent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| IV-1-1 | Name                                                                                                                                                                                                              | ASTRAZENECA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| IV-1-2 | Address:                                                                                                                                                                                                          | Global Intellectual Property<br>Mareside<br>Alderley Park<br>Macclesfield, Cheshire SK10 4TG<br>United Kingdom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| IV-1-3 | Telephone No.                                                                                                                                                                                                     | +44 1625 230148                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| IV-1-4 | Facsimile No.                                                                                                                                                                                                     | +44 1625 510752                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| V      | Designation of States                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| V-1    | Regional Patent<br>(other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)                                                                         | <p>AP: GH GM KE LS MW ME SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT</p> <p>EA: AM AZ BY EG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT</p> <p>EP: AT BE BG CH&amp;LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT</p> <p>OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT</p> |
| V-2    | National Patent<br>(other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)                                                                         | <p>AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BE CA CH&amp;LI 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 ME NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.10.2002 05:37:42 PM

100578/WO

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                       |                             |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| V-5    | <b>Precautionary Designation Statement</b><br>In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.8(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. |                                       |                             |
| V-6    | Exclusion(s) from precautionary designations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | NONE                                  |                             |
| VI-1   | Priority claim of earlier national application                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                             |
| VI-1-1 | Filing date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 03 November 2001 (03.11.2001)         |                             |
| VI-1-2 | Number                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0126433.2                             |                             |
| VI-1-3 | Country                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | GB                                    |                             |
| VI-2   | Priority claim of earlier national application                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                             |
| VI-2-1 | Filing date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 05 December 2001 (05.12.2001)         |                             |
| VI-2-2 | Number                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0129059.2                             |                             |
| VI-2-3 | Country                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | GB                                    |                             |
| VII-1  | International Searching Authority Chosen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | European Patent Office (EPO) (ISA/EP) |                             |
| VIII   | Declarations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Number of declarations                |                             |
| VIII-1 | Declaration as to the identity of the inventor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -                                     |                             |
| VIII-2 | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                     |                             |
| VIII-3 | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                     |                             |
| VIII-4 | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | -                                     |                             |
| VIII-5 | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -                                     |                             |
| IX     | Check list                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | number of sheets                      | electronic file(s) attached |
| IX-1   | Request (including declaration sheets)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 5                                     | -                           |
| IX-2   | Description                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 189                                   | -                           |
| IX-3   | Claims                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 25                                    | -                           |
| IX-4   | Abstract                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1                                     | EEABST00.TXT                |
| IX-5   | Drawings                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0                                     | -                           |
| IX-7   | TOTAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 220                                   |                             |

## PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 29.10.2002 06:37:42 PM

|       | Accompanying items                                         | paper document(s) attached | electronic file(s) attached |
|-------|------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| DX-8  | Fee calculation sheet                                      | ✓                          | -                           |
| DX-9  | Original separate power of attorney                        | ✓                          | -                           |
| DX-13 | Priority document(s)                                       | Item(s) VI-1, VI-2         | -                           |
| DX-17 | PCT-EASY diskette                                          | -                          | Diskette                    |
| DX-18 | Figure of the drawings which should accompany the abstract |                            |                             |
| DX-20 | Language of filing of the international application        | English                    |                             |
| X-1   | Signature of applicant, agent or common representative     | M. W. H.                   |                             |
| X-1-1 | Name                                                       | ASTRAZENECA                |                             |
| X-1-2 | Name of signatory                                          | AGENT                      |                             |
| X-1-3 | Capacity                                                   | ASTRAZENECA                |                             |

## FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

|        |                                                                                                                                         |        |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 10-1   | Date of actual receipt of the purported international application                                                                       |        |
| 10-2   | Drawings:                                                                                                                               |        |
| 10-2-1 | Received                                                                                                                                |        |
| 10-2-2 | Not received                                                                                                                            |        |
| 10-3   | Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application |        |
| 10-4   | Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)                                                              |        |
| 10-5   | International Searching Authority                                                                                                       | ISA/EP |
| 10-6   | Transmittal of search copy delayed until search fee is paid                                                                             |        |

## FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

|      |                                                                |  |
|------|----------------------------------------------------------------|--|
| 11-1 | Date of receipt of the record copy by the International Bureau |  |
|------|----------------------------------------------------------------|--|

**PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)**

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.10.2002 05:37:42 PM

100578/WO

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

|         |                                                                                                     |                                                |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 0       | For receiving Office use only                                                                       |                                                |
| 0-1     | International Application No.                                                                       |                                                |
| 0-2     | Date stamp of the receiving Office                                                                  |                                                |
| 0-4     | Form - PCT/RO/101 (Annex)<br>PCT Fee Calculation Sheet                                              |                                                |
| 0-4-1   | Prepared using                                                                                      | PCT-EASY Version 2.92<br>(updated 01.10.2002)  |
| 0-9     | Applicant's or agent's file reference                                                               | 100578/WO                                      |
| 2       | Applicant                                                                                           | ASTRAZENECA AB, et al.                         |
| 12      | Calculation of prescribed fees                                                                      | fee amount/multiplier      Total amounts (GBP) |
| 12-1    | Transmittal fee      T                                                                              | ⇒      55                                      |
| 12-2-1  | Search fee      S                                                                                   | ⇒      592                                     |
| 12-2-2  | International search to be carried out by                                                           | EP                                             |
| 12-3    | International fee                                                                                   |                                                |
|         | Basic fee                                                                                           |                                                |
|         | (first 30 sheets)      b1                                                                           | 278                                            |
| 12-4    | Remaining sheets                                                                                    | 190                                            |
| 12-5    | Additional amount      (X)                                                                          | 6                                              |
| 12-6    | Total additional amount      b2                                                                     | 1,140                                          |
| 12-7    | b1 + b2 =      B                                                                                    | 1,418                                          |
| 12-8    | Designation fees                                                                                    |                                                |
|         | Number of designations contained in international application                                       | 94                                             |
| 12-9    | Number of designation fees payable (maximum 5)                                                      | 5                                              |
| 12-10   | Amount of designation fee      (X)                                                                  | 60                                             |
| 12-11   | Total designation fees      D                                                                       | 300                                            |
| 12-12   | PCT-EASY fee reduction      R                                                                       | -86                                            |
| 12-13   | Total international fee (B+D-R)      I                                                              | ⇒      1,632                                   |
| 12-17   | TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)                                                                        | ⇒      2,279                                   |
| 12-19   | Mode of payment                                                                                     | cheque                                         |
| 12-20   | Deposit account instructions                                                                        |                                                |
|         | The receiving Office:                                                                               | United Kingdom Patent Office (RO/GB)           |
| 12-20-2 | Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above. | ✓                                              |
| 12-20-3 | Authorization to charge the fee for priority document.                                              | ✓                                              |
| 12-21   | Deposit account No.                                                                                 | D02934                                         |
| 12-22   | Date                                                                                                | 29 October 2002 (29.10.2002)                   |



## PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION) - printed on 29.10.2002 05:37:42 PM

100578/WO

|       |                    |                         |
|-------|--------------------|-------------------------|
| 12-23 | Name and signature | ASTRAZENECA<br>M. H. H. |
|-------|--------------------|-------------------------|

## VALIDATION LOG AND REMARKS

|        |                                 |                                                                                 |
|--------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 13-2-3 | Validation messages<br>Names    | Yellow<br>Applicant 1.: City missing                                            |
| 13-2-7 | Validation messages<br>Contents | Green?<br>The international application contains<br>no drawings. Please verify. |

PCT

1/1

Original (for SUBMISSION) - printed on 29.10.2002 05:37:42 PM

100578/MC

**PCT-EASY INFORMATION SHEET**

(For applicant use only, DO NOT submit this sheet with the International application)

**VALIDATION LOG**

|        |                                                                                |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Yellow | Names<br>Applicant 1: City missing                                             |
| Green? | Contents<br>The international application contains no drawings. Please verify. |

Before submitting the International Application, please carefully verify that:

- the information contained on printed Request form is correct;
- Box X of the Request form has been signed;
- all elements of the International application as indicated in Boxes VII and IX of the Request form have been attached; and,
- the diskette containing the PCT-EASY zip file of the International Application has been enclosed and has been clearly labeled "PCT-EASY", with the applicant's or agent's file reference, and the first applicant's name.

**ATTENTION**

DO NOT modify any indications on the Request form printout. The electronic version of the PCT-EASY application has been locked. If an error or an omission is discovered at this time, you must reopen the stored form for submission, perform necessary amendments and immediately resubmit the form. Finally, a NEW submission diskette must be created manually by reassembling the corrected stored form to the diskette. The previously created printout and submission diskette must be destroyed in order to prevent the possibility of erroneously sending it to the RO.

# ABSTRACT

TITLE : QUINAZOLINE DERIVATIVES

The invention concerns quinazoline derivatives of Formula I

(A chemical formula should be inserted here - please see paper copy enclosed herewith)

wherein each of Q1, Z, R1 and Q2 have any of the meanings defined in the description; processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in the manufacture of a medicament for use for use in the prevention or treatment of tumours which are sensitive to inhibition of erbB receptor tyrosine kinases.

407  
The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EPO

# PCT

## CHAPTER II

### DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

|                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                            |                                                                            |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--|
| Identification of IPEA                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                            | Date of receipt of DEMAND                                                  |  |
| <b>Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION</b>                                                                                                                                                                                                               |                                                                            | Applicant's or agent's file reference<br>100578/WO                         |  |
| International application No.<br>PCT/GB02/04931                                                                                                                                                                                                                                | International filing date (day/month/year)<br>31 October 2002 (31.10.2002) | (Earliest) Priority date (day/month/year)<br>03 November 2001 (03.11.2001) |  |
| Title of invention<br>QUINAZOLINE DERIVATIVES AS ANTITUMOR AGENTS                                                                                                                                                                                                              |                                                                            |                                                                            |  |
| <b>Box No. II APPLICANT(S)</b>                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                            |                                                                            |  |
| Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)<br>AstraZeneca AB<br>S-151 85 Södertälje<br>Sweden                                                            |                                                                            | Telephone No.<br>+44 1625 5130148                                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                            | Facsimile No.<br>+48 8 553 28820                                           |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                            | Teleprinter No.                                                            |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                            | Applicant's registration No. with the Office                               |  |
| State (that is, country) of nationality:<br>SE                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                            | State (that is, country) of residence:<br>SE                               |  |
| Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)<br>ASTRAZENECA UK LIMITED<br>15 Stanhope Gate<br>London<br>W1Y 1KN<br>United Kingdom                          |                                                                            |                                                                            |  |
| State (that is, country) of nationality:<br>GB                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                            | State (that is, country) of residence:<br>GB                               |  |
| Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)<br>HENNEQUIN, Laurent, Francois Andre<br>Alderley Park<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 4TG<br>United Kingdom |                                                                            |                                                                            |  |
| State (that is, country) of nationality:<br>FR                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                            | State (that is, country) of residence:<br>GB                               |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further applicants are indicated on a continuation sheet.                                                                                                                                                                                  |                                                                            |                                                                            |  |

## Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.*

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

KETTLE, Jason Grant  
Alderley Park  
Macclesfield  
Cheshire SK10 4TG  
United Kingdom

State (that is, country) of nationality:  
GBState (that is, country) of residence:  
GB

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

PASS, Martin  
Alderley Park  
Macclesfield  
Cheshire SK10 4TG  
United Kingdom

State (that is, country) of nationality:  
GBState (that is, country) of residence:  
GB

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

BRADBURY, Robert Hugh  
Alderley Park  
Macclesfield  
Cheshire SK10 4TG  
United Kingdom

State (that is, country) of nationality:  
GBState (that is, country) of residence:  
GB

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

## Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.  
The address must include postal code and name of country.)NELSON, Michael Andrew  
ASTRAZENECA  
Global Intellectual Property  
Merseydale, Alderley Park  
Macclesfield,  
Cheshire, SK10 4TG  
United Kingdom

Telephone No.

+44 1625 514113

Facsimile No.

+46 8 553 28820

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

## Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

## Statement concerning amendments:\*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☒ as originally filed  
☐ as amended under Article 34the claims ☒ as originally filed  
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)  
☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed  
☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

\* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

## Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

## Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- |                                                                          |   |        |
|--------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 1. translation of international application                              | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34                                           | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19  | : | sheets |
| 5. letter                                                                | : | sheets |
| 6. other (specify)                                                       | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only  
received not received

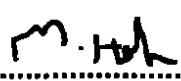
|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- |                                                                                          |                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet                             | 5. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature     |
| 2. <input type="checkbox"/> original separate power of attorney                          | 6. <input type="checkbox"/> sequence listing in computer readable form |
| 3. <input type="checkbox"/> original general power of attorney                           | 7. <input type="checkbox"/> other (specify):                           |
| 4. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney; reference number, if any: |                                                                        |

## Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

  
.....  
NELSON, Michael Andrew et al  
Global Intellectual Property, Patents, AstraZeneca AB

## For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

## For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

991  
\$94

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/GB 02/04931

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/94 C07D401/14 C07D401/12 C07D409/12 C07D403/12  
C07D417/14 C07D413/14 C07D409/14 A61K31/505 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation is the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                 | Relevant to claim No. |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X        | WO 96 09294 A (WELLCOME FOUND ;HUDSON ALAN THOMAS (GB); VILE SADIE (GB); BARRACLO) 28 March 1996 (1996-03-28) cited in the application page 4 -page 8; claims 1,26 | 1-24                  |
| X        | WO 96 15118 A (THOMAS ANDREW PETER ;ZENECA LTD (GB); BROWN DEARG SUTHERLAND (GB);) 23 May 1996 (1996-05-23) page 3, line 23 - line 25; claims 1,12                 | 1-24                  |
| Y        | WO 97 30034 A (ZENECA LTD) 21 August 1997 (1997-08-21) page 4, line 24 -page 9, line 2; claims 1,15                                                                | 1-24                  |
|          | -/-                                                                                                                                                                |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification)
- \*O\* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underlain the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 January 2003

Date of mailing of the international search report

24/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 16 Patenthaus 2  
NL - 3720 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-3040, Tel. 31 881 ops nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Schuemacher, A



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/GB 02/04931

## D. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                     | Relevant to claim No. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y          | WO 98 02434 A (COCKERILL GEORGE STUART<br>; GUNTRIP STEPHEN BARRY (GB); GLAXO GROUP<br>L) 22 January 1998 (1998-01-22)<br>claims 1, 31, 32             | 1-24                  |
| X          | WO 97 03069 A (GLAXO GROUP LTD ; COCKERILL<br>GEORGE STUART (GB); CARTER MALCOLM CLIV)<br>30 January 1997 (1997-01-30)<br>page 5 -page 9; claims 1, 17 | 1-24                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB 02/04931

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 9609294 A                           | 28-03-1996       | AU 3482495 A            | 09-04-1996       |
|                                        |                  | EP 0782570 A1           | 09-07-1997       |
|                                        |                  | WO 9609294 A1           | 28-03-1996       |
|                                        |                  | JP 10506600 T           | 02-06-1998       |
|                                        |                  | TR 960233 A2            | 21-06-1996       |
|                                        |                  | ZA 9507853 A            | 18-03-1997       |
| WO 9615118 A                           | 23-05-1996       | AT 175962 T             | 15-02-1999       |
|                                        |                  | AU 703328 B2            | 25-03-1999       |
|                                        |                  | AU 3813095 A            | 06-06-1996       |
|                                        |                  | CA 2200871 A1           | 23-05-1996       |
|                                        |                  | DE 69507505 D1          | 04-03-1999       |
|                                        |                  | DE 69507505 T2          | 02-06-1999       |
|                                        |                  | DK 790986 T3            | 13-09-1999       |
|                                        |                  | EP 0790986 A1           | 27-08-1997       |
|                                        |                  | ES 2128092 T3           | 01-05-1999       |
|                                        |                  | FI 971970 A             | 07-05-1997       |
|                                        |                  | WO 9615118 A1           | 23-05-1996       |
|                                        |                  | JP 10508616 T           | 25-08-1998       |
|                                        |                  | NO 972152 A             | 12-05-1997       |
|                                        |                  | NZ 294917 A             | 25-02-1999       |
|                                        |                  | US 5821246 A            | 13-10-1998       |
|                                        |                  | ZA 9509572 A            | 13-05-1996       |
| WO 9730034 A                           | 21-08-1997       | AU 707339 B2            | 08-07-1999       |
|                                        |                  | AU 1612697 A            | 02-09-1997       |
|                                        |                  | CA 2242102 A1           | 21-08-1997       |
|                                        |                  | CN 1211240 A            | 17-03-1999       |
|                                        |                  | EP 0880507 A1           | 02-12-1998       |
|                                        |                  | WO 9730034 A1           | 21-08-1997       |
|                                        |                  | JP 2000504713 T         | 18-04-2000       |
|                                        |                  | NO 983707 A             | 13-10-1998       |
|                                        |                  | NZ 330816 A             | 26-05-2000       |
|                                        |                  | US 6399602 B1           | 04-06-2002       |
|                                        |                  | US 5866572 A            | 02-02-1999       |
|                                        |                  | ZA 9701231 A            | 14-08-1997       |
| WO 9802434 A                           | 22-01-1998       | AT 227283 T             | 15-11-2002       |
|                                        |                  | AU 3766897 A            | 09-02-1998       |
|                                        |                  | DE 69716916 D1          | 12-12-2002       |
|                                        |                  | WO 9802434 A1           | 22-01-1998       |
|                                        |                  | EP 0912559 A1           | 06-05-1999       |
|                                        |                  | JP 2000514806 T         | 07-11-2000       |
|                                        |                  | US 2002147214 A1        | 10-10-2002       |
|                                        |                  | US 6391874 B1           | 21-05-2002       |
|                                        |                  | ZA 9706147 A            | 11-01-1999       |
| WO 9703069 A                           | 30-01-1997       | AU 6613996 A            | 10-02-1997       |
|                                        |                  | WO 9703069 A1           | 30-01-1997       |
|                                        |                  | EP 0843671 A1           | 27-05-1998       |
|                                        |                  | HR 960316 A1            | 28-02-1998       |
|                                        |                  | JP 11508906 T           | 03-08-1999       |
|                                        |                  | ZA 9605935 A            | 12-02-1998       |

493  
496

# Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

## PODER

## POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151-Bodertalje, Sweden

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 18-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

domiciled in Carrera 7 No. 18-56 Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extra-judicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire,

hoy de de 200\_

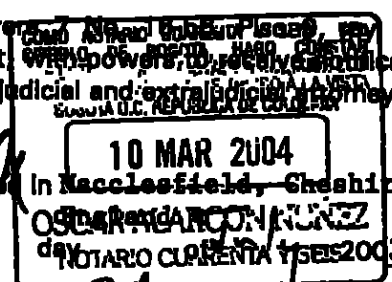
this

Firma

Signature

Nombre  
Cargo

Name KEVIN BILL  
Title Director TB Services



110816

**CERTIFICADO NOTARIAL (S CIEDAD)**

Hoy de  
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

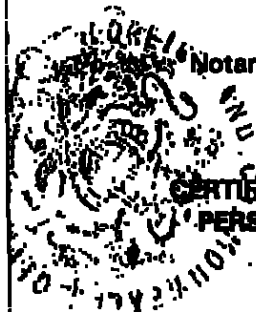
de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de  
en fecha

que quien confiere el presente poder es su representante.



Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL  
PERSONA NATURAL**

by de de , compareció(eron)  
nte mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público, (sello)

**LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.**

**NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)**

On this 18<sup>th</sup> day of Feb 2003 of  
personally appeared before me

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

**ATTORNEY**

of

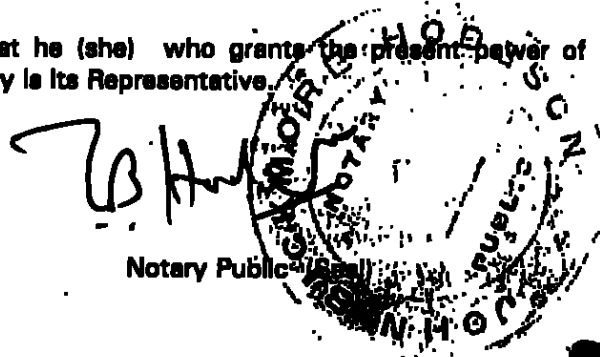
**ATRAZENECA AS**

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer -this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Sweden  
under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

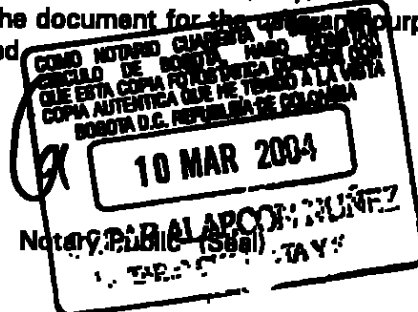


Notary Public (sello)

**NOTARIAL CERTIFICATE  
NATURAL PERSON**

On this day of of  
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the purposes therein expressed



**LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.**

Handwritten initials: \$ 95

**APOSTILLE**

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

**UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland  
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by J B Hodgson  
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public  
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public  
est revêtu du sceau/timbre de

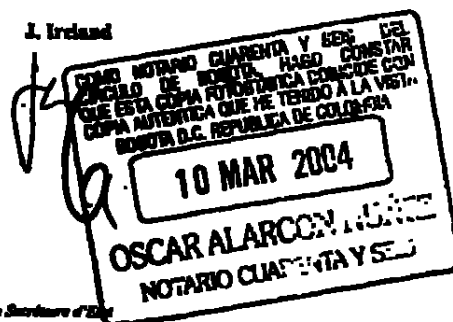
Certified/Attesté

5. at London/Londres  
6. the/le 17 February 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /  
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G348987**

9. Stamp  
timbre

10. Signature: J. Ireland



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,  
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL  
TRAMITE

|                                                                                                              | USUARIO | RADIADOR |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|
| <b>PATENTE DE INVENCION</b>                                                                                  | ( )     | ( )      |
| <b>MODELO DE UTILIDAD</b>                                                                                    | ( )     | ( )      |
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente.                                                 | ( )     | ( )      |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      | ( )     | ( )      |
| - Descripción de la invención.                                                                               | ( )     | ( )      |
| - Dibujos de ser estos pertinentes.                                                                          | ( )     | ( )      |
| - Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             | ( )     | ( )      |
| <b>COMPLETA</b>                                                                                              | ( )     | ( )      |
| <b>INCOMPLETA</b>                                                                                            | ( )     | ( )      |
| <b>DISEÑO INDUSTRIAL</b>                                                                                     | ( )     | ( )      |
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial                                             | ( )     | ( )      |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.                         | ( )     | ( )      |
| - Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. | ( )     | ( )      |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                              | ( )     | ( )      |
| <b>COMPLETA</b>                                                                                              | ( )     | ( )      |
| <b>INCOMPLETA</b>                                                                                            | ( )     | ( )      |
| <b>ESQUEMA DE TRAZADO</b>                                                                                    | ( )     | ( )      |
| - Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.                                           | ( )     | ( )      |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.                         | ( )     | ( )      |
| - Representación gráfica del esquema de trazado                                                              | ( )     | ( )      |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas.                                                             | ( )     | ( )      |
| <b>COMPLETA</b>                                                                                              | ( )     | ( )      |
| <b>INCOMPLETA</b>                                                                                            | ( )     | ( )      |

Firma Responsable:

Fecha:

**DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF  
PATENT APPLICATION**

**ASSIGNMENT**

The Undersigned

Laurent Francois Andre HENNEQUIN, Jason  
Grant Kettle, Martin PASS and Robert Hugh  
BRADBURY

acting as inventors

of the invention titled QUINAZOLINE  
DERIVATIVES AS ANTITUMOUR AGENTS  
with domicile in

AstraZeneca R&D Alderley,  
Alderley Park, Macclesfield  
Cheshire SK10 4TG  
England

hereby declares that it assigns all rights of  
ownership as well as all rights and privileges  
relating thereto without exception over the  
following patent application in Colombia:

Application No. 04 051.621

To AstraZeneca AB

domiciled in SE-151 85 Södertälje,  
Sweden

The assignor and the assignee sign this  
document as proof of their acceptance of the  
assignment.

Given and signed on

the 7<sup>th</sup> day of May of 2004

Signature of Assignor

Laurent Francois Andre HENNEQUIN

Laurent Francois Andre HENNEQUIN

Martin PASS

Martin PASS

Signature of Assignee

Kevin Bill

Kevin Bill

Authorised Officer – AstraZeneca AB

AS: 93.966 100578-1 CO

**DOCUMENTO DE TRASPASO DE  
SOLICITUD DE PATENTE**

**CESION**

El Suscrito

en calidad de

de

con domicilio en

declara por el presente documento que cede  
todos los derechos de propiedad que le  
correspondan, así como las prerrogativas,  
sin excepción alguna, sobre la siguiente  
solicitud de patente en Colombia:

a

domiciliada en

El cedente y el cesionario firman este  
documento como prueba de su aceptación  
de la cesión.

Dado y firmado a los      días del mes de  
de 200\_

Firma del Cedente

Firma del Cesionario

Jason Grant Kettle

Jason Grant KETTLE

Robert Hugh Bradbury

Robert Hugh BRADBURY

129797

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_ of \_\_\_\_\_ personally appeared before me

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing Instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

of

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Assignment document: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of \_\_\_\_\_ under date of \_\_\_\_\_

and that he (she) who grants the present Assignment document is its Representative.

Notary Public (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE  
NATURAL PERSON

On this 7<sup>th</sup> day of May of 2004 personally appeared before me Laurent Francois Andre, HENNEQUIN, Jason Grant KETTLE, Martin PASS and Robert Hugh BRADBURY and Kevin Bill who are known to me and who I attest executed the foregoing document and they declared they grant the document for the uses and purposes therein expressed.

J. H. Hernandez  
Notary Public (Seal)

William  
L. Hernandez  
Notary Public

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

499  
Hoy \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este documento de Cesión; que el sello estampado por él al pie de tal Cesión, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este Instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de \_\_\_\_\_ con fecha \_\_\_\_\_

y que quien confiere el presente documento de Cesión es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL  
PERSONA NATURAL

Hoy \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.



**APOSTILLE**  
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

SS

**UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland  
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **J H Ekserdjian**  
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**  
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**  
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **26 May 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /  
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G426452**

9. Stamp:  
timbre:

10. Signature: **J. Johnson**



*For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat*

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,  
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

503.  
501



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

2020  
Bogotá D C

Doctor(a)  
**RAMIRO CASTRO DUQUE**  
Apoderado  
**ASTRAZENECA AB.**

Oficio N° . **00129**

**ASUNTO:**

|                            |                |
|----------------------------|----------------|
| Radicación N°              | 04-051621      |
| Solicitud internacional    | PCT/GB02/04931 |
| Fecha inicio fase nacional | 03/06/2004     |
| Trámite                    | 011            |
| Evento                     | 379            |
| Actuación                  | 416            |
| 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 copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).

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 CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,  
\_\_\_\_\_ **2 JUL. 2004**

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10  
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220  
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69  
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165  
Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
Bogotá D.C. - Colombia