

Handwritten signature/initials in a box.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Handwritten text and stamps on the right side of the page.

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° 06-48225

54. TÍTULO "DERIVADOS DE AMIDA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 239/91 ; A61K31/513

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 19 MAYO 2006

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-048225- -00000-0000
Fec: 2008-05-19 17:02:19 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTEYN
Evr: 970 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio: 288

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

24-05-06

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 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: BROWN, Dearg, Sutherland y NASH, Ian, Alun

Dirección: AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2004/004474

Fecha: 22/10/04

Publicación Internacional No. WO 2005/042502 A1

Fecha: 12/05/05

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE AMIDA" /

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 239/91, A61K 31/513,

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

GB

24/10/03

0324790.5

⑨

Comprobante de Pago No. 06 - 33.891

Fecha: 05-05-06

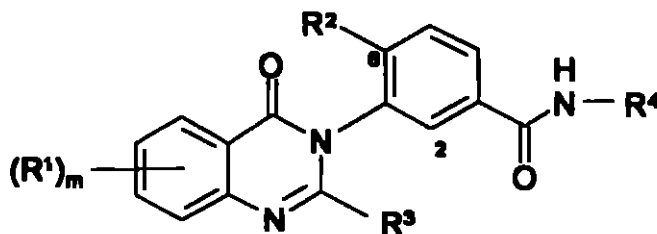
⑩

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☒ Acta 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las reivindicaciones.

⑪

FIGURA CARACTERISTICA:



⑫

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLORÉDA

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 33,691
FECHA : MAYO 5 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-048225- -00000-0000
Fec: 2008-05-19 17:02:19 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTERIA
Evo: 370 FABENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 288

***** CONSIGNACION *****

PROPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47044958	05/05/2006	4,650,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEIDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

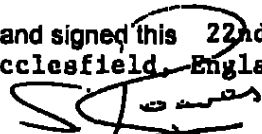
SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper notices, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf as complainants as well as defendants, before the competent judge, with full powers to make amendments, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conclude, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and or any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

5

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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 en
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 ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

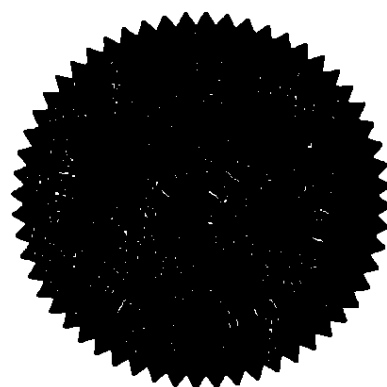
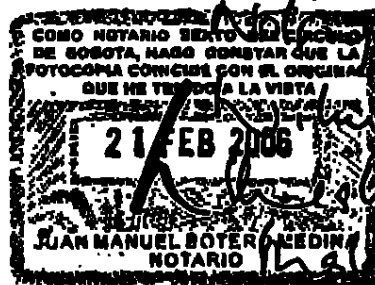
On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

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 is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the 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 purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.



8

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

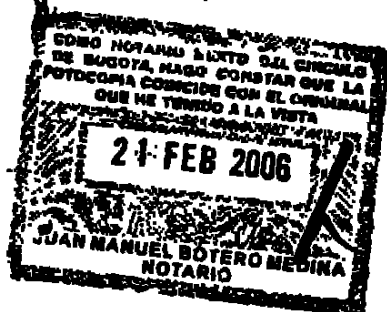
1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public
2. Has been signed by John Haig 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
5. at London/à Londres
6. Certified/Attesté
the/le 02 August 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 **G479981**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



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. An apostille or legalization certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



6

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia
Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

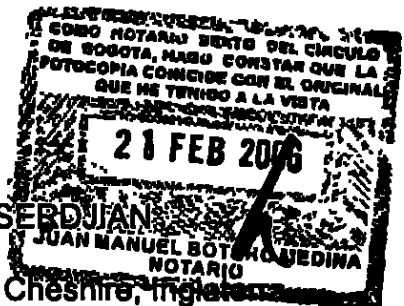
SIMON RICHARD REEVES

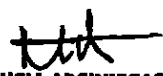
Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN
Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

7

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por John Haig Erkserdjian
3. actuando como Notario Público
4. y lleva el sello/estampilla del Mencionado Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth

8. No. G479981

9. Timbre/Sello

Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth



Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

7

Handwritten signature and stamp at the top left of the page.

Martha Arriaga

COMO NOTARIO DEL C. U. NO
DE SOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 FEB 2001
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



Expediente No		No de Follo
06048225		
No de Unidades		✓
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA X	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:

Un sobre q. contiene
arte final.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2004/004474

9

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO IPC7: C07D239/91, A61K31/513

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC7: C07D, A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, NO clases como arriba

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, BEILSTEIN Dato, WPI Dato, PAJ, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 00/20402 A (CUMMING JOHN GRAHAM; ZENECA LTD (GB)) Abril 13 de 2000 (2000-04-13) el documento completo	1-23
Y	WO 00/55153 A (BROWN DEARG SUTHERLAND; ASTRAZENECA AB (SE)) Septiembre 21 de 2000 (2000-09-21) citado en la solicitud el documento completo	1-23
	-- --/--	

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

12 de Enero de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

27/01/2005

Nombre y dirección de correo de ISA
European Patent Office, Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado
Zellner, A

Folio 9 extraído
10 y 11 tarjetas

72

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 2004/004474

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

10

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BARAKAT, SABER EL-SAYED ET AL: "Síntesis y actividad hipnótica de algunos nuevos derivados de quinazolinona" XP002313093 obtenido de STN Acceso a la base de datos no. 1995:893816 resumen & SAUDI PHARMACEUTICAL JOURNAL, 3(3), 84-9 CODEN: SPJOEM; ISSN: 1319-0164, 1995,	1-23
A	WO 03/066603 A (NOVARTIS PHARMA GMBH; NOVARTIS AG (CH); DZIADULEWICZ EDWARD KAROL (GB) 14 de Agosto de 2003 (2003-08-14) el documento completo	1-23
A	WO 02/083143 A (JOHNSON MICHAEL G; HUANG ALAN XI (US); LIU JIWEN (US); TULARIK INC (U) Octubre 24 de 2002 (2002-10-24) el documento completo	1-23
A	HANSON G J: "Inhibidores de P38 quinasa" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol 7, no. 7, 1997, páginas 729-733, XP002086152 ISSN: 1354-3776 citado en la solicitud el documento completo	1-23

73

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/GB2004/004474

//

Castilla No. II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber: Aunque las reivindicaciones 17-23 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se ha llevado a cabo y basado en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Castilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

ver hoja extra

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2004/004474

12

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0020402	A	13-04-2000	AT 232205 T 15-02-2003
			AU 761552 B2 05-06-2003
			AU 6106499 A 26-04-2000
			BR 9914162 A 26-06-2001
			CA 2341374 A1 13-04-2000
			CN 1321151 T 07-11-2001
			DE 69905264 D1 13-03-2003
			DE 69905264 T2 11-12-2003
			DK 1117653 T3 26-05-2003
			EP 1117653 A1 25-07-2001
			ES 2191462 T3 01-09-2003
			WO 0020402 A1 13-04-2000
			HK 1037367 A1 22-08-2003
			JP 2002526538 T 20-08-2002
			NO 20011631 A 21-05-2001
			NZ 510210 A 30-06-2003
			PT 1117653 T 30-06-2003
			US 2003216417 A1 20-11-2003
			US 6593333 B1 15-07-2003
			ZA 200102187 A 18-06-2002
WO 0055153	A	21-09-2000	AT 266023 T 15-05-2004
			AU 761453 B2 05-06-2003
			AU 3177800 A 04-10-2000
			BR 0009083 A 02-01-2002
			CA 2368097 A1 21-09-2000
			CN 1350530 T 22-05-2002
			CZ 20013319 A3 12-12-2001
			DE 60010448 D1 09-06-2004
			DK 1163237 T3 02-08-2004
			EP 1163237 A1 19-12-2001
			WO 0055153 A1 21-09-2000
			HU 0105114 A2 29-07-2002
			JP 2002539207 T 19-11-2002
			MX PA01009307 A 30-07-2002
			NO 20014492 A 12-11-2001
			NZ 514195 A 28-05-2004
			PL 350451 A1 16-12-2002
			PT 1163237 T 31-08-2004
			SI 1163237 T1 31-10-2004
			SK 13112001 A3 04-06-2002
			TR 200103336 T2 22-04-2002
			ZA 200107536 A 18-08-2003
WO 03066603	A	14-08-2003	BR 0307461 A 09-11-2004
			CA 2471974 A1 14-08-2003
			WO 03066603 A1 14-08-2003
			EP 1472234 A1 03-11-2004
WO 02083143	A	24-10-2002	CA 2431553 A1 24-10-2002
			CZ 20031910 A3 17-12-2003
			EP 1343505 A1 17-09-2003
			JP 2004536796 T 09-12-2004
			NO 20032612 A 05-08-2003
			SK 8752003 A3 04-11-2003
			WO 02083143 A1 24-10-2002
			US 2002169159 A1 14-11-2002
			US 2003055054 A1 20-03-2003

45

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes 01/10/2004

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2004/004474

13

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 02083143 A		US 2003069234 A1	10-04-2003

A6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC1/GB2004/004474A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D239/91 A61K31/513

14

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 to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/20402 A (CUMMING JOHN GRAHAM ; ZENECA LTD (GB)) 13 April 2000 (2000-04-13) the whole document	1-23
	WO 00/55153 A (BROWN DEARG SUTHERLAND ; ASTRAZENECA AB (SE)) 21 September 2000 (2000-09-21) cited in the application the whole document	1-23
	----- -/-	

☒ 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 claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring 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 understand 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

12 January 2005

Date of mailing of the international search report

27/01/2005

Mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zellner, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No
P. No. GB2004/004474

15

C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BARAKAT, SABER EL-SAYED ET AL: "Synthesis and hypnotic activity of some new quinazolinone derivatives" XP002313093 retrieved from STN Database accession no. 1995:893816 abstract & SAUDI PHARMACEUTICAL JOURNAL, 3(3), 84-9 CODEN: SPJOEM; ISSN: 1319-0164, 1995,	1-23
A	WO 03/066603 A (NOVARTIS PHARMA GMBH ; NOVARTIS AG (CH); DZIADULEWICZ EDWARD KAROL (GB) 14 August 2003 (2003-08-14) the whole document	1-23
A	WO 02/083143 A (JOHNSON MICHAEL G ; HUANG ALAN XI (US); LIU JIWEN (US); TULARIK INC (U) 24 October 2002 (2002-10-24) the whole document	1-23
A	HANSON G J: "Inhibitors of p38 kinase" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 7, no. 7, 1997, pages 729-733, XP002086152 ISSN: 1354-3776 cited in the application the whole document	1-23

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2004/004474

16

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 17-23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No

PC1/GB2004/004474

17

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0020402	A	13-04-2000	AT 232205 T 15-02-2003
			AU 761552 B2 05-06-2003
			AU 6106499 A 26-04-2000
			BR 9914162 A 26-06-2001
			CA 2341374 A1 13-04-2000
			CN 1321151 T 07-11-2001
			DE 69905264 D1 13-03-2003
			DE 69905264 T2 11-12-2003
			DK 1117653 T3 26-05-2003
			EP 1117653 A1 25-07-2001
			ES 2191462 T3 01-09-2003
			WO 0020402 A1 13-04-2000
			HK 1037367 A1 22-08-2003
			JP 2002526538 T 20-08-2002
			NO 20011631 A 21-05-2001
			NZ 510210 A 30-06-2003
			PT 1117653 T 30-06-2003
			US 2003216417 A1 20-11-2003
			US 6593333 B1 15-07-2003
			ZA 200102187 A 18-06-2002
WO 0055153	A	21-09-2000	AT 266023 T 15-05-2004
			AU 761453 B2 05-06-2003
			AU 3177800 A 04-10-2000
			BR 0009083 A 02-01-2002
			CA 2368097 A1 21-09-2000
			CN 1350530 T 22-05-2002
			CZ 20013319 A3 12-12-2001
			DE 60010448 D1 09-06-2004
			DK 1163237 T3 02-08-2004
			EP 1163237 A1 19-12-2001
			WO 0055153 A1 21-09-2000
			HU 0105114 A2 29-07-2002
			JP 2002539207 T 19-11-2002
			MX PA01009307 A 30-07-2002
			NO 20014492 A 12-11-2001
			NZ 514195 A 28-05-2004
			PL 350451 A1 16-12-2002
			PT 1163237 T 31-08-2004
			SI 1163237 T1 31-10-2004
			SK 13112001 A3 04-06-2002
			TR 200103336 T2 22-04-2002
			ZA 200107536 A 18-08-2003
WO 03066603	A	14-08-2003	BR 0307461 A 09-11-2004
			CA 2471974 A1 14-08-2003
			WO 03066603 A1 14-08-2003
			EP 1472234 A1 03-11-2004
WO 02083143	A	24-10-2002	CA 2431553 A1 24-10-2002
			CZ 20031910 A3 17-12-2003
			EP 1343505 A1 17-09-2003
			JP 2004536796 T 09-12-2004
			NO 20032612 A 05-08-2003
			SK 8752003 A3 04-11-2003
			WO 02083143 A1 24-10-2002
			US 2002169159 A1 14-11-2002
			US 2003055054 A1 20-03-2003

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/GB2004/004474

18

Patent document
cited in search report

Publication
date

Patent family
member(s)

Publication
date

WO 02083143

A

US

2003069234 A1

10-04-2003

7

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

Mayo 12 de 2005 (05.02.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/042502 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/513

C07D 239/91,

(74) Agente: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/GB2004/004474

(22) Fecha de Registro Internacional: Octubre 22 de 2004 (22.10.2004)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

0324790.5

Octubre 24 de 2003 (24.10.2003)

GB

(81) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto MG, US):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

Publicado:

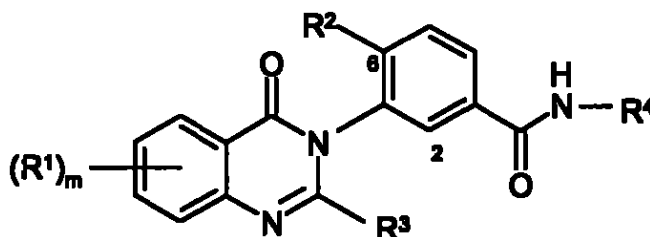
- con reporte de búsqueda internacional

(71) Solicitante: (Para MG solamente): ASTRAZENECA UK LIMITED
[GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB)Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a
"Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores; e

(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente):
BROWN, Dearg, Sutherland, [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley,
Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). NASH, Ian, Alun
[GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield,
Cheshire SK10 4TG (GB).

(54) Título: "DERIVADOS DE AMIDA"

(57) Resumen: Esta invención se refiere a compuestos de Formula (I) en donde m es 0-2 y cada R¹ es un grupo tal como hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, heterocíclico y heterocíclico; R² es halógeno, trifluorometilo o alquilo(C₁₋₄), R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo(C₁₋₄); y R⁴ es cicloalquilo(C₃₋₆); o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por citocinas.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
35, rue de la Harpe, 1201 Genève, Suisse
P.O. Box 6808, 1211 Genève, Suisse
P.O. Box 18, 8002 Zürich, Suisse

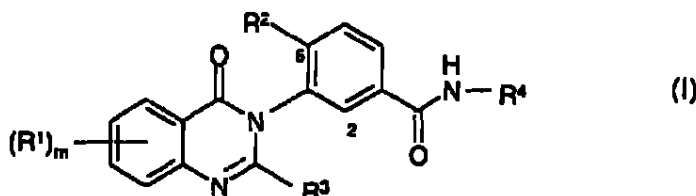
(43) International Publication Date
12 May 2005 (12.05.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/042502 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 239/91, A61K 31/513 (74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Sodertälje (SE).
- (21) International Application Number: PCT/GB2004/004474 (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HK, HN, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 22 October 2004 (22.10.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 0324790.5 24 October 2003 (24.10.2003) GB (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (for all designated States except MG, US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Sodertälje (SE).
- (71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).
- (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BROWN, Deane, Sutherland [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderly, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). NASH, Ian, Alun [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderly, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AMIDE DERIVATIVES

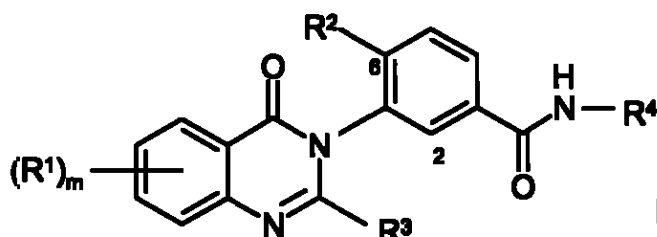


(57) Abstract: The invention concerns a compound of the Formula (I) wherein m is 0-2 and each R¹ is a group such as hydroxy, halogeno, trifluoromethyl, heterocyclyl and heterocyclyloxy; R² is halogeno, trifluoromethyl or (1-6C)alkyl; R³ is hydrogen, halogeno or (1-6C)alkyl; and R⁴ is (3-6C)cycloalkyl or pharmaceutically-acceptable salts thereof; processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in the treatment of diseases or medical conditions mediated by cytokines.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I



en donde m es 0, 1 ó 2;

R¹ es halógeno, hidroxí, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), alcanilo(C₂₋₆), alquiltio(C₁₋₆), alquilosulfinilo(C₁₋₆), alquilosulfonilo(C₁₋₆), hidroxí-alcoxi(C₂₋₆), amino-alcoxi(C₂₋₆), ciano-alcoxi(C₂₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alcoxi(C₂₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alcoxi(C₂₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alcoxi(C₂₋₆), carbamoil-alcoxi(C₁₋₆), N-alquilcarbamoil(C₁₋₆)-alcoxi(C₁₋₆), amino-alquilo(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), di[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilo(C₁₋₆), carbamoil-alquilo(C₁₋₆), N-alquilcarbamoil(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), hidroxí-alquilamino(C₂₋₆), ciano-alquilamino(C₂₋₆), halógeno-alquilamino(C₂₋₆), amino-alquilamino(C₂₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alquilamino(C₂₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alquilamino(C₂₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilamino(C₂₋₆), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C₁₋₆), heteroariloxi, heteroaril-alcoxi(C₁₋₆), heteroarilamino, heterociclilo, heterociclil-alquilo(C₁₋₆), heterocicliloxi, heterociclil-alcoxi(C₁₋₆) y heterocicliloamino,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxí, halógeno, alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alcoxi(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), carboxi, alcoxycarbonilo(C₁₋₆), alcoxycarbonilo(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), N-alquilcarbamoil(C₁₋₆), N,N-di-[alquil(C₁₋₆)]carbamoil, alcanilo(C₂₋₆), amino, alquilamino(C₁₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino, halógeno-alquilo(C₁₋₆), hidroxí-alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), ciano-alquilo(C₁₋₆), carboxi-alquilo(C₁₋₆), amino-alquilo(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆) y di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilo(C₁₋₆),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH_2 el cual está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 el cual está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede opcionalmente tener cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxí, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, oxo, carboxi, carbamoil, acetamido, alquilo(C_{1-6}), alquenilo(C_{2-6}), alquinilo(C_{2-6}), cicloalquilo(C_{3-6}), cicloalcoxi(C_{3-6}), alcoxi(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6}), di-[alquil(C_{1-6})]amino, hidroxí-alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}), halógeno-alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})-alcoxi(C_{2-6}), alcóxicarbonilo(C_{1-6}), carbamoil, N-alquilcarbamoil(C_{1-6}), N,N-di-[alquil(C_{1-6})]carbamoil, sulfonil(C_{1-6}), sulfamoil(C_{1-6}), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C_{1-6}), heterociclilo y heterocicliloxi,

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

R^2 es halógeno, trifluorometilo o alquilo(C_{1-6});

R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo(C_{1-6}); y

R^4 es cicloalquilo(C_{3-6}), y R^4 puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxí, amino, alquilo(C_{1-6}), alquenilo(C_{2-6}), alquinilo(C_{2-6}), alcoxi(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6}) y di-[alquil(C_{1-6})]amino;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es halógeno, hidroxí, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6}), alquenilo(C_{2-6}), alquinilo(C_{2-6}), alcanilo(C_{2-6}), alquiltio(C_{1-6}), alquilsulfonilo(C_{1-6}), hidroxí-alcoxi(C_{2-6}), amino-alcoxi(C_{2-6}), ciano-alcoxi(C_{2-6}), alquilamino(C_{1-6})-alcoxi(C_{2-6}), di-[alquil(C_{1-6})]amino-alcoxi(C_{2-6}), alcoxi(C_{1-6})-alcoxi(C_{2-6}), di[alquil(C_{1-6})]amino-alquilo(C_{1-6}), carbamoil-alquilo(C_{1-6}), heteroaril-alquilo(C_{1-6}), heteroaril-alcoxi(C_{1-6}), heterociclilo, heterociclil-alquilo(C_{1-6}), heterocicliloxi y heterociclil-alcoxi(C_{1-6}),

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxí, halógeno, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6})-alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6})-

alcoxi(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈), alcoxycarbonilo(C₁₋₈), alcoxycarbonilo(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), N-alquilcarbamoil(C₁₋₈), N,N-di-[alquil(C₁₋₈)]carbamoil, alcanoil(C₂₋₈), amino, alquilamino(C₁₋₈), di-[alquil(C₁₋₈)]amino, halógeno-alquilo(C₁₋₈), hidroxi-alquilo(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), ciano-alquilo(C₁₋₈), y en donde cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH₂ el cual está unido a 2 átomos de carbono o a un grupo CH₃ el cual está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede opcionalmente tener cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, trifluorometilo, oxo alquilo(C₁₋₈), alquenilo(C₂₋₈), alquinilo(C₂₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈), alcoxi(C₁₋₈), alquilamino(C₁₋₈), di-[alquil(C₁₋₈)]amino, hidroxi-alquilo(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), halógeno-alquilo(C₁₋₈), alcoxycarbonilo(C₁₋₈), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C₁₋₈), heterociclilo y heterocicliloxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde R¹ es halógeno, hidroxi, alcoxi(C₁₋₈), alquenilo(C₂₋₈), alquinilo(C₂₋₈), alcanoil(C₂₋₈), alquiltio(C₁₋₈), alquilosulfonilo(C₁₋₈), amino-alcoxi(C₂₋₈), alquilamino(C₁₋₈)-alcoxi(C₂₋₈), di-[alquil(C₁₋₈)]amino-alcoxi(C₂₋₈), di[alquil(C₁₋₈)]amino-alquilo(C₁₋₈), carbamoil-alquilo(C₁₋₈), heteroaril-alquilo(C₁₋₈), heterociclilo, heterocicliloxi y heterociclil-alcoxi(C₁₋₈),

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxi, halógeno, alquilo(C₁₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈)-alcoxi(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈), alcoxycarbonilo(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), N-alquilcarbamoil(C₁₋₈), N,N-di-[alquil(C₁₋₈)]carbamoil, halógeno-alquilo(C₁₋₈), hidroxi-alquilo(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), ciano-alquilo(C₁₋₈),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH₂ el cual está unido a 2 átomos de carbono o a un grupo CH₃ el cual está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede opcionalmente tener cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, trifluorometilo, alquilo(C₁₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈), alcoxi(C₁₋₈), di-[alquil(C₁₋₈)]amino, alcoxi(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), alcoxycarbonilo(C₁₋₈), heteroaril-alquilo(C₁₋₈), heterociclilo y heterocicliloxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde m es 1 ó 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R² es alquilo(C₁₋₈); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 5, en donde R² es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R³ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es ciclopropilo o ciclobutilo, y R⁴ puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C₁₋₈), alqueno(C₂₋₈), alquino(C₂₋₈), alcoxi(C₁₋₈), alquilamino(C₁₋₈) y di-[alquil(C₁₋₈)]amino; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es ciclopropilo y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, hidroxilo, metilo, etilo, y metoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es ciclopropilo o ciclobutilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde m es 1;

R¹ es halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈), alqueno(C₂₋₈), alquino(C₂₋₈), alcanoil(C₂₋₈), alquiltio(C₁₋₈), alquilsulfonilo(C₁₋₈), hidroxilo-alcoxi(C₂₋₈), amino-alcoxi(C₂₋₈), ciano-alcoxi(C₂₋₈), alquilamino(C₁₋₈)-alcoxi(C₂₋₈), di-[alquil(C₁₋₈)]amino-alcoxi(C₂₋₈), alcoxi(C₁₋₈)-alcoxi(C₂₋₈), di[alquil(C₁₋₈)]amino-alquilo(C₁₋₈), carbamoil-alquilo(C₁₋₈), heteroaril-alquilo(C₁₋₈), heteroaril-alcoxi(C₁₋₈), heterociclilo, heterociclilo-alquilo(C₁₋₈), heterocicliloxi y heterociclilo-alcoxi(C₁₋₈).

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6})-alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6})-alcoxi(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6}), alcoxycarbonilo(C_{1-6}), alcoxycarbonilo(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}), N-alquilcarbamoilo(C_{1-6}), N,N-di-[(alquil(C_{1-6}))carbamoilo], alcanilo(C_{2-6}), amino, alquilamino(C_{1-6}), di-[alquil(C_{1-6})]amino, halógeno-alquilo(C_{1-6}), hidroxilo-alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}), ciano-alquilo(C_{1-6}), y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH_2 el cual está unido a 2 átomos de carbono o un CH_3 grupo el cual está unido a un átomo de carbono o de nitrógeno puede opcionalmente tener sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, oxo alquilo(C_{1-6}), alquenoilo(C_{2-6}), alquinoilo(C_{2-6}), cicloalquilo(C_{3-6}), alcoxi(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6}), di-[alquil(C_{1-6})]amino, hidroxilo-alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}), halógeno-alquilo(C_{1-6}), alcoxycarbonilo(C_{1-6}), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C_{1-6}), heterociclilo y heterociclioxi, y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

R^2 es trifluorometilo o metilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es ciclopropilo o ciclobutilo y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, hidroxilo, metilo, etilo, y metoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde m es 1;

R^1 es flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, acetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, 2-aminoetoxi, 2-amino-1-metiletoxi, 3-aminopropoxi, 2-amino-2-metilpropoxi, 2-metilaminoetoxi, 2-metilamino-1-metiletoxi, 3-etilaminopropoxi, 2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-dimetilaminopropoxi, 2-dimetilamino-2-metiletoxi, 3-dimetilaminopropoxi, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo, 3-carbamoilpropilo, heteroarilmetilo,

heteroariletilo, heterociclilo, heterociclioxi, heterocicilometoxi y 2-heterociciloetoxi,

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxí, es flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilometilo, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, acetilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, ter-butoxycarbonilmetilo, 1-metoxycarboniletilo, 1-etoxycarboniletilo, 2-metoxycarboniletilo, 2-etoxycarboniletilo, 3-metoxycarbonilpropilo, 3-etoxycarbonilpropilo, N-metilcarbamoil, N-etilcarbamoil, N-propilcarbamoil, N,N-dimetilcarbamoil, N-etil-N-metilcarbamoil, N,N-dietilcarbamoil, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, hidroximetilo, 2-hidroxi etilo, 1-hidroxi etilo, 3-hidroxi propilo, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxi etilo, 2-metoxi etilo, 2-etoxi etilo y 3-metoxi propilo, cianometilo, 2-ciano etilo, 1-ciano etilo, 3-ciano propilo,

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH_2 el cual está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 el cual está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede opcionalmente tener en cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxí, trifluorometilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ter-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ter-butoxi, dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxi etilo, 2-metoxi etilo, 2-etoxi etilo, 3-metoxi propilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, ter-butoxycarbonilo, heteroarilmetilo, heteroariletilo, heterociclilo y heterociclioxi

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es ciclopropilo o ciclobutilo y puede ser opcionalmente sustituido por metilo; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclobutil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-3-[6-[[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida,
N-ciclopropil-3-[6-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperazin-1-ilquinazolin-3(4H)-il)benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-propilpiperazin-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-propil-1,4-diazepan-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-trifluorometil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-[ter-butilacetil]piperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopentil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[2-metil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[4-(ciclopropilmetil)-1,4-diazepan-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[4-(2-metoxietil)-1,4-diazepan-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

3-[6-[4-(2-amino-2-oxoetil)-1,4-diazepan-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

Àcido [4-(3-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)piperazin-1-il]acético;

N-ciclopropil-3-[6-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[4-(2-etoxietil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-(7-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-(6-isobutoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-(2-hidroxi-2-metil-3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(6-morfolin-4-il-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-tiomorfolin-4-ilquinazolin-3(4H)-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metil-4-oxidopiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperidin-1-ilquinazolin-3(4H)-il)benzamida;

4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

3-[6-[4-(cianometil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-prop-2-in-1-ilpiperazin-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)benzamida;

3-[6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

3-[6-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-(6-yodo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-(6-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;

3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida;

N-ciclobutil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(1-isopropilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[4-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[4-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

ter-butil 3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piridin-2-ilmetoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]piperazin-1-il}quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(1-etilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[7-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-4-isopropil-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

3-[6-(2-azetidin-1-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

ter-butil 5-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato;

N-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(1-isopropilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)piperazin-1-il]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxopirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(3S)-1-etilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[[[(3S)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[[[(3S)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxopirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)-2-metilpropoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[3-(1H-pirrol-1-il)propoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

3-[6-(2-aminoetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[[[(3R)-1-etilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[[[(3R)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[[[(3R)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[2-[(metilsulfonil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

3-[6-[2-(acetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-(7-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpiperidin-3-il)metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpiperidin-2-il)metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[[2-(dimetilamino)etil]tio]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-tiomorfolin-4-iletoksi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

3-[6-{2-[(ciclobutilmetil)(metil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-{metil[2-(metilsulfonil)etil]amino}etoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-{metil[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}etoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

metil (2E)-3-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acrilato;

N-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propil]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[7-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[7-(2-morfolin-4-iletoksi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-({1-[(2S)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il}oxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-({1-[(2R)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il}oxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-([(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-3-[6-({1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il}oxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-{2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-{2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-{2-[isopropil(2-metoxietil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
3-[6-{2-(ter-butilamino)etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-{3-(dimetilamino)-2-metilpropoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(4-metilmorfolin-2-il)metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[8-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
3-[6-{2-(dimetilamino)etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida;
4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-([(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-3-[6-[(2S)-1-glicolilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(3-tiomorfolin-4-ilpropoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-{3-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-{3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-{3-[(2-metoxietil)(metil)amino]propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

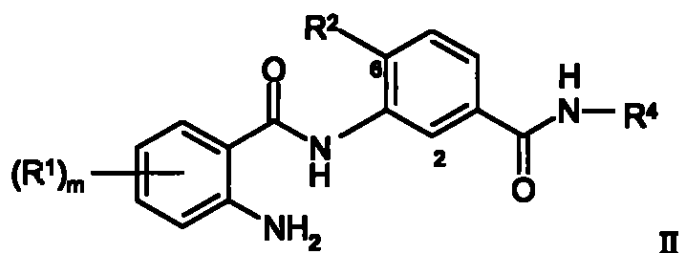
N-ciclopropil-3-[6-{3-[(3-furilmetil)(metil)amino]propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida; y

3-[6-{3-[(ciclobutilmetil)(metil)amino]propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un proceso para preparar un compuesto de Formula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

(a) la reacción de una N-fenil-2-aminobenzamida de Formula II



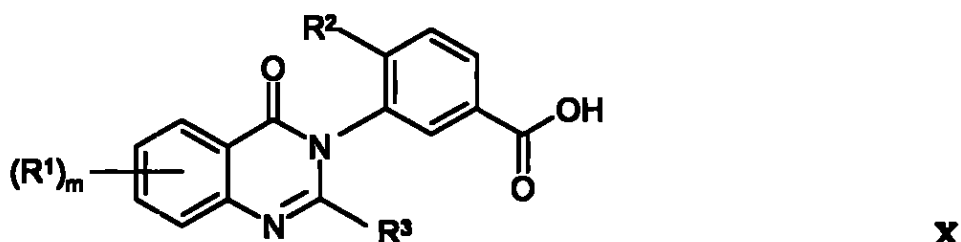
con un ácido carboxílico de Formula III, o un derivado reactivo del mismo,



en donde los grupos variables son como se definieron en la reivindicación 1 y en donde cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, y:

- (i) remover cualquier grupo protector; y
- (ii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable;

(b) la reacción de un ácido carboxílico de Formula X o un derivado reactivo del mismo como se definió aquí anteriormente,



con una amina de Formula VI,



bajo condiciones de formación de enlace de amida estándar como se definió aquí anteriormente, en donde los grupos variables son como se definieron en la reivindicación 1, y en donde cualquier grupo funcional es protegido si es necesario, y:

- (i) remover cualquier grupo protector; y
- (ii) opcionalmente, formar una sal farmacéuticamente aceptable.

15. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por citocinas que comprende el compuesto de Formula 1 como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de Formula I reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

17. Un método para tratar enfermedades o condiciones médicas mediadas por citocinas, que comprende administrar a un animal de sangre caliente, una cantidad efectiva de un compuesto de Formula I reivindicado en

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un método para tratar una enfermedad o condición médica mediada por citocinas que comprende la administración a un animal de sangre caliente en necesidad de esta, de una cantidad inhibidora de citocina de un compuesto de Formula I reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un método para tratar una enfermedad o condición médica mediada por la producción o efecto de citocinas que comprende la administración a un animal de sangre caliente en necesidad de esta, de una cantidad inhibidora de citocina de un compuesto de Formula I reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un método de tratamiento de artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, SIDA, choque séptico, falla congestiva del corazón, falla isquémica de corazón o soriasis, que comprende la administración a un animal de sangre caliente, de una cantidad efectiva de un compuesto de Formula I reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto de Formula I reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento.

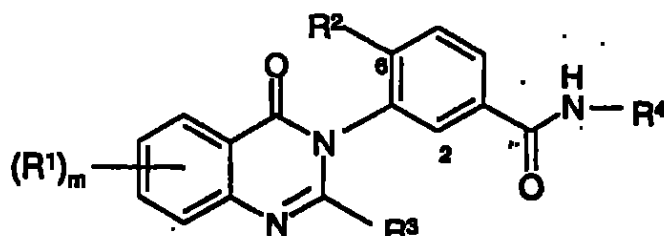
22. Un compuesto de Formula I reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de condiciones médicas mediadas por citocinas.

23. El uso de un compuesto de Formula I reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica,

enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, SIDA, choque séptico, falla congestiva del corazón, falla isquémica de corazón o soriasis,

Claims

1. A compound of the Formula I



- 5 wherein m is 0, 1 or 2;

R¹ is halogeno, hydroxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, hydroxy-(2-6C)alkoxy, amino-(2-6C)alkoxy, cyano-(2-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkoxy, di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxy-

- 10 (2-6C)alkoxy, carbamoyl-(1-6C)alkoxy, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkoxy, 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, hydroxy-(2-6C)alkylamino, cyano-(2-6C)alkylamino, halogeno-(2-6C)alkylamino, amino-(2-6C)alkylamino, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkylamino, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino-
15 (2-6C)alkylamino, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heteroaryloxy, heteroaryl-(1-6C)alkoxy, heteroarylamino, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heterocyclioxy, heterocyclyl-(1-6C)alkoxy and heterocyclylamino,

and wherein any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group in a R¹ substituent may optionally bear 1 or 2 substituents selected from hydroxy, halogeno, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl,

- 20 (2-6C)alkynyl, (3-6C)cycloalkyl, (3-6C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxy, carboxy, (1-6C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, 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,
25 (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl,

and wherein any of the R¹ substituents defined hereinbefore which comprises a CH₂ group which is attached to 2 carbon atoms or a CH₃ group which is attached to a carbon or nitrogen atom may optionally bear on each said CH₂ or CH₃ group one or more substituents selected

from halogeno, hydroxy, amino, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, oxo, carboxy, carbamoyl, acetamido, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (3-6C)cycloalkyl, (3-6C)cycloalkoxy, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)sulphonyl, (1-6C)sulphamoyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl and heterocycliloxy, and wherein any heterocyclyl group in a R¹ substituent may optionally bear 1 or 2 oxo or thioxo substituents;

R² is halogeno, trifluoromethyl or (1-6C)alkyl;

10 R³ is hydrogen, halogeno or (1-6C)alkyl; and

R⁴ is (3-6C)cycloalkyl, and R⁴ may be optionally substituted by one or more substituents selected from halogeno, hydroxy, amino, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

15

2. A compound according to claim 1 wherein R¹ is halogeno, hydroxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphonyl, hydroxy-(2-6C)alkoxy, amino-(2-6C)alkoxy, cyano-(2-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkoxy, di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkoxy, di[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl-(1-6C)alkoxy, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heterocycliloxy and heterocyclyl-(1-6C)alkoxy,

and wherein any heteroaryl or heterocyclyl group in a R¹ substituent may optionally bear 1 or 2 substituents selected from hydroxy, halogeno, (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl-

25 (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl,

and wherein any of the R¹ substituents defined hereinbefore which comprises a CH₂ group

30 which is attached to 2 carbon atoms or a CH₃ group which is attached to a carbon or nitrogen atom may optionally bear on each said CH₂ or CH₃ group one or more substituents selected from halogeno, hydroxy, trifluoromethyl, oxo (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl,

(3-6C)cycloalkyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxycarbonyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl and heterocyclyloxy, and wherein any heterocyclyl group in a R¹ substituent may optionally bear 1 or 2 oxo or 5 thioxo substituents; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

3. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein R¹ is halogeno, hydroxy, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphonyl, amino-(2-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkoxy, 10 di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkoxy, di[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl, heterocyclyloxy and heterocyclyl-(1-6C)alkoxy, and wherein any heteroaryl or heterocyclyl group in a R¹ substituent may optionally bear 1 or 2 substituents selected from hydroxy, halogeno, (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl- 15 (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl, 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, and wherein any of the R¹ substituents defined hereinbefore which comprises a CH₂ group which is attached to 2 carbon atoms or a CH₃ group which is attached to a carbon or nitrogen 20 atom may optionally bear on each said CH₂ or CH₃ group one or more substituents selected from halogeno, hydroxy, trifluoromethyl, (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, (1-6C)alkoxy, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxycarbonyl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl and heterocyclyloxy; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

25 4. A compound according to claim 1 wherein m is 1 or 2; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

5. A compound according to claim 1 wherein R² is (1-6C)alkyl; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

30

6. A compound according to claim 1 or claim 5 wherein R² is methyl; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

45

7. A compound according to claim 1 wherein R^3 is hydrogen; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.
- 5 8. A compound according to claim 1 wherein R^4 is cyclopropyl or cyclobutyl, and R^4 may be optionally substituted by one or more substituents selected from halogeno, hydroxy, amino, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.
- 10 9. A compound according to claim 1 wherein R^4 is cyclopropyl and may be optionally substituted by one or more substituents selected from fluoro, chloro, hydroxy, methyl, ethyl, and methoxy; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.
10. A compound according to claim 1 wherein R^4 is cyclopropyl or cyclobutyl; or a
15 pharmaceutically-acceptable salt thereof.
11. A compound according to claim 1 wherein m is 1;
 R^1 is halogeno, hydroxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkylthio,
20 (1-6C)alkylsulphonyl, hydroxy-(2-6C)alkoxy, amino-(2-6C)alkoxy, cyano-(2-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkoxy, di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkoxy, di[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl-(1-6C)alkoxy, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heterocyclyloxy and heterocyclyl-(1-6C)alkoxy,
- 25 and wherein any heteroaryl or heterocyclyl group in a R^1 substituent may optionally bear 1 or 2 substituents selected from hydroxy, halogeno, (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl-
(1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, halogeno-(1-6C)alkyl,
30 hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl,
and wherein any of the R^1 substituents defined hereinbefore which comprises a CH_2 group which is attached to 2 carbon atoms or a CH_3 group which is attached to a carbon or nitrogen

atom may optionally bear on each said CH₂ or CH₃ group one or more substituents selected from halogeno, hydroxy, trifluoromethyl, oxo (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (3-6C)cycloalkyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxycarbonyl,

5 heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl and heterocyclyloxy,

and wherein any heterocyclyl group in a R¹ substituent may optionally bear 1 or 2 oxo or thioxo substituents;

R² is trifluoromethyl or methyl;

R³ is hydrogen;

10 R⁴ is cyclopropyl or cyclobutyl and may be optionally substituted by one or more substituents selected from fluoro, chloro, hydroxy, methyl, ethyl, and methoxy; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

12. A compound according to claim 1 wherein m is 1;

15 R¹ is fluoro, chloro, bromo, iodo, hydroxy, methoxy, ethoxy, propoxy, acetyl, methylthio, ethylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, 2-aminoethoxy, 2-amino-1-methylethoxy, 3-aminopropoxy, 2-amino-2-methylpropoxy, 2-methylaminoethoxy, 2-methylamino-1-methylethoxy, 3-ethylaminopropoxy, 2-dimethylaminoethoxy, 2-diethylaminoethoxy, 2-dimethylaminopropoxy, 2-dimethylamino-2-methylethoxy, 20 3-dimethylaminopropoxy, dimethylaminomethyl, diethylaminomethyl, 1-dimethylaminoethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, carbamoylmethyl, 1-carbamoylethyl, 2-carbamoylethyl, 3-carbamoylpropyl, heteroarylmethyl, heteroarylethyl, heterocyclyl, heterocyclyloxy, heterocyclylmethoxy and 2-heterocyclylethoxy,

and wherein any heteroaryl or heterocyclyl group in a R¹ substituent may optionally bear 1 or

25 2 substituents selected from hydroxy, fluoro, chloro, bromo, iodo, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, cyclobutylmethyl, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethoxy, cyclopropylmethoxy, acetyl, methoxy, ethoxy, propoxy, methoxycarbonylmethyl, ethoxycarbonylmethyl, tert-butoxycarbonylmethyl, 1-methoxycarbonylethyl, 1-ethoxycarbonylethyl, 2-methoxycarbonylethyl, 2-ethoxycarbonylethyl, 3-methoxycarbonylpropyl,

30 3-ethoxycarbonylpropyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N-propylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, N-ethyl-N-methylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, fluoromethyl, chloromethyl, bromomethyl, difluoromethyl, dichloromethyl, dibromomethyl, 2-fluoroethyl,

2-chloroethyl, 2-bromoethyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, 1-methoxyethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl and 3-methoxypropyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, 1-cyanoethyl, 3-cyanopropyl,

- 5 and wherein any of the R¹ substituents defined hereinbefore which comprises a CH₂ group which is attached to 2 carbon atoms or a CH₃ group which is attached to a carbon or nitrogen atom may optionally bear on each said CH₂ or CH₃ group one or more substituents selected from fluoro, chloro, bromo, iodo, hydroxy, trifluoromethyl, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, tert-butoxy, dimethylamino, diethylamino, N-ethyl-N-methylamino, methoxymethyl, ethoxymethyl, 1-methoxyethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, 3-methoxypropyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, heteroarylmethyl, heteroarylethyl, heterocyclyl and heterocyclyloxy

R² is methyl;

- 15 R³ is hydrogen;

R⁴ is cyclopropyl or cyclobutyl and may be optionally substituted by methyl; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

13. A compound according to claim 1 selected from:-

- 20 N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide, N-cyclobutyl-4-methyl-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide, N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-3(4H)-yl]benzamide, N-cyclopropyl-3-[6-([1-(cyclopropylmethyl)piperidin-4-yl]oxy)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide,
- 25 N-cyclopropyl-3-[6-(1,4-diazepan-1-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide, N-cyclopropyl-4-methyl-3-(4-oxo-6-piperazin-1-ylquinazolin-3(4H)-yl)benzamide, N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-4-oxoquinazoline-3(4H)-yl]benzamide, N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinazoline-3(4H)-yl]benzamide,
- 30 N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinazoline-3(4H)-yl]benzamide, N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]-4-oxoquinazoline-3(4H)-

46

- 152 -

- yl]benzamide,
N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[(3R)-3-methylpiperazin-1-yl]-4-oxoquinazoline-3(4H)-yl]benzamide,
N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[4-(2-hydroxyethyl) piperazin-1-yl]-4-oxoquinazoline-3(4H)-yl]benzamide,
5 N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-(4-propylpiperazin-1-yl)quinazolin-3(4H)-yl]benzamide,
N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-(4-propyl-1,4-diazepan-1-yl)quinazolin-3(4H)-yl]benzamide,
N-cyclopropyl-4-trifluoromethyl-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide,
10 N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-(4-[tert-butylacetyl]piperazin-1-yl)-4-oxoquinazoline-3(4H)-yl]benzamide,
N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[(3S)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl]-4-oxoquinazoline-3(4H)-yl]benzamide,
15 N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[(3R)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl]-4-oxoquinazoline-3(4H)-yl]benzamide,
N-cyclopentyl-4-methyl-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
N-cyclopropyl-3-[6-[(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
20 N-cyclopropyl-4-methyl-3-[2-methyl-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
N-cyclopropyl-3-[6-[4-(cyclopropylmethyl)-1,4-diazepan-1-yl]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
N-cyclopropyl-3-[6-(4-ethyl-1,4-diazepan-1-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
25 N-cyclopropyl-3-[6-[4-(2-methoxyethyl)-1,4-diazepan-1-yl]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
3-[6-[4-(2-amino-2-oxoethyl)-1,4-diazepan-1-yl]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;
30 [4-(3-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)piperazin-1-yl]acetic acid;

48

- N-cyclopropyl-3-[6-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-[4-(2-ethoxyethyl)piperazin-1-yl]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- 5 N-cyclopropyl-3-[6-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-2-methyl-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-3-(7-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-(2,3-dihydroxy-2-methylpropoxy)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- 10 N-cyclopropyl-3-(6-isobutoxy-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-(2-hydroxy-2-methyl-3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-(6-morpholin-4-yl-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)benzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-(4-oxo-6-thiomorpholin-4-ylquinazolin-3(4H)-yl)benzamide;
- 15 N-cyclopropyl-3-[6-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-(4-methyl-4-oxidopiperazin-1-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- 20 N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-(4-methylpiperidin-1-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- 25 N-cyclopropyl-4-methyl-3-(4-oxo-6-piperidin-1-ylquinazolin-3(4H)-yl)benzamide;
- 4-methyl-N-(1-methylcyclopropyl)-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- 3-[6-[4-(cyanomethyl)piperazin-1-yl]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;
- 30 N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-(4-prop-2-yn-1-ylpiperazin-1-yl)quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)benzamide;

- 3-[6-(4-acetylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;
3-[6-(4-cyclobutylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;
N-cyclopropyl-3-(6-iodo-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)-4-methylbenzamide;
5 N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
N-cyclopropyl-3-(6-methoxy-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)-4-methylbenzamide;
3-[6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methyl-N-(1-methylcyclopropyl)benzamide;
10 N-cyclobutyl-3-[6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
N-cyclopropyl-3-[6-[(1-ethylpiperidin-4-yl)oxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
N-cyclopropyl-4-methyl-3-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
15 N-cyclopropyl-3-[6-[(1-isopropylpiperidin-4-yl)oxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-[4-(1,3-thiazol-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[4-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]piperazin-1-yl]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
20 tert-butyl 3-[(3-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)oxy]pyrrolidine-1-carboxylate;
N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-(pyrrolidin-3-yloxy)quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-(pyridin-2-ylmethoxy)quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
25 N-cyclopropyl-3-[6-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
N-cyclopropyl-3-[6-[4-(2,2-difluoroethyl)piperazin-1-yl]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-[4-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]piperazin-1-yl]quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
30 N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;

- N-cyclopropyl-3-[6-[(1-ethylpyrrolidin-3-yl)oxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-[[1-(cyclopropylmethyl)pyrrolidin-3-yl]oxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- 5 N-cyclopropyl-3-[6-[[1-(2-fluoroethyl)piperidin-4-yl]oxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-[[1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl]oxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-[2-(dimethylamino)ethoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-
- 10 methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-[(1-cyclopropylpiperidin-4-yl)oxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-[(3R)-4-ethyl-3-methylpiperazin-1-yl]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- 15 N-cyclopropyl-3-[7-fluoro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-[(3R)-4-isopropyl-3-methylpiperazin-1-yl]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-[(3R)-4-(cyclopropylmethyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-4-oxoquinazolin-
- 20 3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-(2-morpholin-4-ylethoxy)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-ylethoxy)quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- 25 3-[6-(2-azetidin-1-ylethoxy)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;
- tert-butyl 5-(3-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate;
- N-cyclopropyl-3-[6-[3-(dimethylamino)propoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- 30 N-cyclopropyl-3-[6-[(1-isopropylpyrrolidin-3-yl)oxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;

- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- N-cyclopropyl-3-(6-hydroxy-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- 5 N-cyclopropyl-3-[6-[2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)ethoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- 10 N-cyclopropyl-3-[6-[2-[(3R)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]ethoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-[(3S)-pyrrolidin-3-yloxy]quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[2-(1,4-oxazepan-4-yl)ethoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- 15 N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[2-[methyl(pyridin-2-ylmethyl)amino]ethoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-[4-(2,2,2-trifluoro-1-methylethyl)piperazin-1-yl]quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-[2-[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]ethoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- 20 N-cyclopropyl-4-methyl-3-(4-oxopyrido[3,4-d]pyrimidin-3(4H)-yl)benzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[[[(3S)-1-methylpyrrolidin-3-yl]oxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-[[[(3S)-1-ethylpyrrolidin-3-yl]oxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- 25 N-cyclopropyl-3-[6-[[[(3S)-1-(cyclopropylmethyl)pyrrolidin-3-yl]oxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-[[[(3S)-1-isopropylpyrrolidin-3-yl]oxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- 30 N-cyclopropyl-4-methyl-3-(4-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)benzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-[(3R)-pyrrolidin-3-yloxy]quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;

- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-[2-(1H-pyrrol-1-yl)ethoxy]quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- 5 N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-[2-(dimethylamino)-2-methylpropoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-[3-(1H-pyrrol-1-yl)propoxy]quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- 10 3-[6-(2-aminoethoxy)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[[[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]oxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-[[[(3R)-1-ethylpyrrolidin-3-yl]oxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- 15 N-cyclopropyl-3-[6-[[[(3R)-1-(cyclopropylmethyl)pyrrolidin-3-yl]oxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-[[[(3R)-1-isopropylpyrrolidin-3-yl]oxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- 20 N-cyclopropyl-3-[6-[2-(dimethylamino)-2-oxoethoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[2-[(methylsulfonyl)amino]ethoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- 3-[6-[2-(acetylamino)ethoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;
- 25 N-cyclopropyl-3-(7-methoxy-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[(1-methylpiperidin-3-yl)methoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- 30 N-cyclopropyl-3-[6-[2-(1H-imidazol-1-yl)ethoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;

- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-[2-(2-oxolimidazolidin-1-yl)ethoxy]quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[(1-methylpiperidin-2-yl)methoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- 5 N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-[[2-(dimethylamino)ethyl]thio]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-(2-thiomorpholin-4-ylethoxy)quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- 10 N-cyclopropyl-3-[6-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- 3-[6-[2-[(cyclobutylmethyl)(methyl)amino]ethoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;
- 15 N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-(2-{methyl[2-(methylsulfonyl)ethyl]amino}ethoxy)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-(2-{methyl[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]amino}ethoxy)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- methyl (2E)-3-(3-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)acrylate;
- 20 N-cyclopropyl-3-[6-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- N-cyclopropyl-3-[6-[3-(dimethylamino)propyl]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- 25 N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-(1-methylpiperidin-4-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;
- N-cyclopropyl-3-[7-[3-(dimethylamino)propoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;
- 30 N-cyclopropyl-4-methyl-3-[7-(2-morpholin-4-ylethoxy)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;

N-cyclopropyl-3-[6-([1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)piperidin-4-yl]oxy)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;

N-cyclopropyl-3-[6-([1-[(2S)-2-hydroxypropyl]piperidin-4-yl]oxy)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;

5 N-cyclopropyl-3-[6-([1-[(2R)-2-hydroxypropyl]piperidin-4-yl]oxy)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;

N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-[(2S)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;

N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-([(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy)-4-oxoquinazolin-10 3(4H)-yl]benzamide;

N-cyclopropyl-3-[6-([1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]oxy)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;

N-cyclopropyl-3-[6-[2-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;

15 N-cyclopropyl-3-[6-[2-[(2S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;

N-cyclopropyl-3-[6-[2-[isopropyl(methyl)amino]ethoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;

N-cyclopropyl-3-[6-[2-[isopropyl(2-methoxyethyl)amino]ethoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-20 yl]-4-methylbenzamide;

3-[6-[2-(tert-butylamino)ethoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;

N-cyclopropyl-3-[6-[3-(dimethylamino)-2-methylpropoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;

25 N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[(4-methylmorpholin-2-yl)methoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;

N-cyclopropyl-4-methyl-3-[8-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;

3-[6-[2-(dimethylamino)ethoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methyl-N-(1-methylcyclopropyl)benzamide;

30 4-methyl-N-(1-methylcyclopropyl)-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-ylethoxy)quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;

N-cyclopropyl-3-(8-methoxy-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)-4-methylbenzamide;

N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;

N-cyclopropyl-4-methyl-3-[6-[[[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]benzamide;

5 N-cyclopropyl-3-[6-[[[(2S)-1-glycoloylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;

N-cyclopropyl-4-methyl-3-[4-oxo-6-(3-thiomorpholin-4-ylpropoxy)quinazolin-3(4H)-yl]benzamide;

N-cyclopropyl-3-[6-{3-[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]propoxy}-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-

10 4-methylbenzamide;

N-cyclopropyl-3-[6-[3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy]-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;

N-cyclopropyl-3-[6-{3-[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]propoxy}-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide;

15 N-cyclopropyl-3-[6-{3-[(3-furylmethyl)(methyl)amino]propoxy}-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-4-methylbenzamide; and

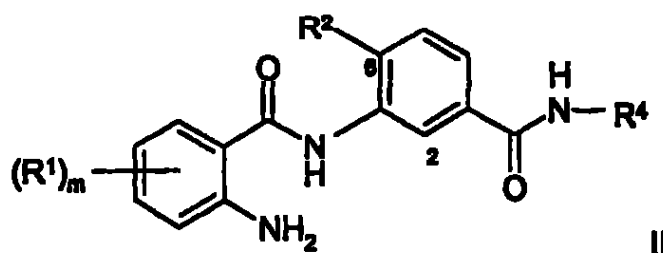
3-[6-{3-[(cyclobutylmethyl)(methyl)amino]propoxy}-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamide;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

20

14. A process for preparing a compound of the Formula I according to claim 1, or pharmaceutically-acceptable salt thereof which comprises:-

(a) reacting an N-phenyl-2-aminobenzamide of the Formula II



25 with a carboxylic acid of the Formula III, or a reactive derivative thereof,

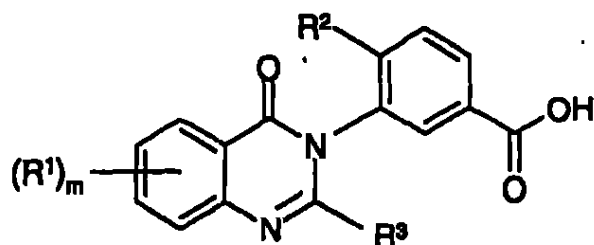


- 161 -

wherein variable groups are as defined in claim 1 and wherein any functional group is protected if necessary, and:

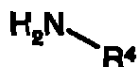
- (i) removing any protecting groups; and
- (ii) optionally forming a pharmaceutically-acceptable salt;

5 (b) reacting a carboxylic acid of the Formula X or a reactive derivative thereof as defined hereinbefore,



X

with an amine of the Formula VI,



VI

10 under standard amide bond forming conditions as defined hereinbefore, wherein variable groups are as defined in claim 1 and wherein any functional group is protected if necessary, and:

- (i) removing any protecting groups; and
- (ii) optionally forming a pharmaceutically-acceptable salt.

.15

15. A pharmaceutical composition for use in the treatment of diseases mediated by cytokines which comprises compound of the Formula I as claimed in any one of claims 1 to 13, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

20 16. A compound of the Formula I claimed in any one of claims 1 to 13, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

17. A method of treating diseases or medical conditions mediated by cytokines which
25 comprises administering to a warm-blooded animal an effective amount of a compound of the Formula I claimed in any one of claims 1 to 13, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

18. A method of treating a disease or medical condition mediated by cytokines which comprises administering to a warm-blooded animal in need thereof a cytokine inhibiting amount of a compound of the Formula I claimed in any one of claims 1 to 13, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

5

19. A method of treating a disease or medical condition mediated by the production or effect of cytokines which comprises administering to a warm-blooded animal in need thereof a cytokine inhibiting amount of a compound of the Formula I claimed in any one of claims 1 to 13, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

10

20. A method of treating rheumatoid arthritis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis, AIDS, septic shock, congestive heart failure, ischaemic heart disease or psoriasis which comprises administering to a warm-blooded animal an effective amount of a compound of the Formula I claimed in any one of claims 1 to 13, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

15

21. A compound of the Formula I claimed in any one of claims 1 to 13, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament.

20 22. A compound of the Formula I claimed in any one of claims 1 to 13, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of medical conditions mediated by cytokines.

23 The use of a compound of the Formula I claimed in any one of claims 1 to 13, or a pharmaceutically-acceptable thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of rheumatoid arthritis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis, AIDS, septic shock, congestive heart failure, ischaemic heart disease or psoriasis.

30

57

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes) (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 101253-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/GB2004/004474	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 22.10.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24.10.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D239/91, A61K31/513		
Solicitante ASTRAZENECA AB		

1.	Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2.	Este REPORTE consta de un total de 7 hojas, incluyendo esta carátula.
3.	Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

4.	Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del Reporte ☐ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial. ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☒ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☒ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
----	---

Fecha de presentación de la demanda 16.02.2005	Fecha de terminación de este reporte 13.01.2006
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 – 4465	Funcionario autorizado Zellner, A Teléfono No. +49 89 2399-8078

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).

☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)

☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte):

Descripción, Páginas

1-145 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-23 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, hojas/figuras

☐ listado de secuencia (especificar)

☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2(c)).

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, hojas/figuras

☐ secuencia que enumera (especificar)

☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 17-23

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 17-23 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*):
ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	St: Reivindicaciones 13 No: Reivindicaciones 1-12, 14-23
Nivel inventivo (IS)	St: Reivindicaciones No: Reivindicaciones 1-23
Aplicabilidad industrial (IA)	St: Reivindicaciones 1-16 No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Se notaron los siguientes defectos en la forma o contenidos de la solicitud internacional:

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción y dibujos o sobre la cuestión si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

ver hoja separada

Los siguientes documentos (D) están relacionados en esta comunicación; la numeración será adoptada en el resto del procedimiento:

D1 = WO00/20402

D2 = WO00/5153

La presente solicitud se relaciona con derivados de 4-oxoquinazolina y su uso como inhibidores de las enfermedades mediadas por citocina.

Item V

1. Novedad (Art. 33(2) PCT) ✓

El documento D2 revela compuestos de fórmula general (Ia). Su definición se superpone parcialmente con la definición de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 presente (X = -CONH-, q = 0, Q = clalcalquillo(C₂₋₇). Se nota que la definición de Q en el resumen de D2 no corresponde a la definición dada en la descripción y en las reivindicaciones (p. 6, l. 1; p. 10, l.26; p. 15, l. 3-6; reivindicación 1, p. 123, l.18). Como la coincidencia de una definición genérica se considera destructora de novedad, la materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-12 y 14-23 no parece cumplir los requerimientos del Art. 33(2) PCT.

Los compuestos individuales de acuerdo con la reivindicación presente 13 no están revelados en los documentos citados.

2. Nivel Inventivo (Art. 33(3) PCT)

Los documentos D1 y D2 revelan compuestos estructuralmente relacionados y su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por citocinas. Los compuestos reivindicados presentemente coinciden parcialmente con los compuestos revelados en D2 (ver novedad). Como D2 se relaciona con el mismo campo técnico y no se ha mostrado que la selección de una clase particular de sustituyentes conduce a un resultado inesperado cuando estos compuestos se comparan con los

compuestos estructuralmente más cercanos de D2, la presencia de un nivel inventivo no puede ser reconocida. Note que en la p.51 de la presente solicitud revela datos que comparan los compuestos de la solicitud con los compuestos revelados en D2, aparentemente los Ejemplos 5 y 8 de D2. Note también, sin embargo, que estos compuestos no parecen portar el sustituyente $-X-(CH_2)_n-Q$ enlazado al anillo fenilo mediante el átomo C del carbonilo, como los compuestos presentemente reivindicados. Así, no es obvio cual diferencia estructural (i.e., Sustituyente Q o X) es la responsable de el efecto técnico mejorado. Parecería que los datos convincentes deben mostrar que una característica que confiere novedad (note la objeción de novedad) también es responsable de un efecto técnico y que este efecto será considerado sorprendente o la característica diferenciadora no está dentro de la experimentación de rutina del experto en la técnica. En la etapa presente, sin embargo, los datos presentemente en el registro no parecen proveer evidencia de la presencia de un nivel inventivo.

Se nota que la naturaleza exacta del grupo "Q" y la cadena lateral como tal no parece ser de una importancia particular para la propiedad deseada del compuesto resultante porque dicho grupo no está limitado a una clase particular de sustituyentes (D2). Parecería entonces que el experto, con el fin de resolver el problema técnico de proveer derivados de 4-oxoquinazolina adicionales que se pueden usar como inhibidores de enfermedades mediadas por citocina, proveen compuestos adicionales que están íntimamente relacionados con los compuestos revelados en D2. La adición de sustituyentes adicionales a una lista conocida no parecería al momento involucrar un nivel inventivo. Adicionalmente, el documento D1 revela compuestos estructuralmente relacionados que tienen un sustituyente cicloalquilo C_{3-7} que puede estar unido a la cadena lateral de un grupo fenilo (formula general (I), sustituyente R^4 , ver resumen). La solicitud no puede entonces considerarse al momento, que cumple los requerimientos del Art. 33(3) PCT.

3. Aplicabilidad Industrial (Art.33(4) PCT)

Puede ser reconocida para las reivindicaciones 1-16.

Item VII

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) PCT, la técnica previa relevante revelada en el

documento D1 no se menciona en la descripción, ni este documento está identificado allí.

Item VIII

El sustituyente R⁴ se define como un grupo cicloalquilo(C₃₋₆) en la reivindicación 1. La descripción, sin embargo, se refiere al significado que no está comprendido en dicha definición, i.e., un grupo "ciclopentenilo". La discrepancia resultante conduce a una falta de claridad de las reivindicaciones (Art. 6 PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

12 12 17

18 JAN 2006

64

From the INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY	CODE	DATE	NTD
To:			
ASTRAZENECA Global Intellectual Property S-151 85 Sodertalje SUEDE	ANROM	16. JAN. 2006	GFS
	DATA EXPIRED		
	DATA		

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Applicant's or agent's file reference 101253-1 WO		Date of mailing (day/month/year) 13.01.2006
IMPORTANT NOTIFICATION		
International application No. PCT/GB2004/004474	International filing date (day/month/year) 22.10.2004	Priority date (day/month/year) 24.10.2003
Applicant ASTRAZENECA AB		

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. 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.

4. 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 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

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 report on patentability. 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 inventions 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 international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80288 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Ambroa, J.R.

Tel. +49 89 2399-8012



64

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 101253-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEAA16		
International application No. PCT/GB2004/004474	International filing date (day/month/year) 22.10.2004	DATE 24.10.2004	Priority Date (day/month/year) 24.10.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D239/01, A61K31/513		ANKOM : 6 JAN 2005 GPS:	
Applicant ASTRAZENECA AB	DATA ENTERED FINAL CHECK		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 16.02.2005 ..		Date of completion of this report 13.01.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523655 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Zellner, A Telephone No. +49 89 2399-8078 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/GB2004/004474

66

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-145 as originally filed

Claims, Numbers

1-23 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

67

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/GB2004/004474

67

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 17-23

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 17-23 relate to the following subject matter which does not require an International preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/GB2004/004474

68

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	13
	No: Claims	1-12,14-23
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-23
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-16
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

74

The following documents (D) are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1= WO00/20402
D2= WO00/5153

The present application relates to 4-oxoquinazolin derivatives and their use as inhibitors of cytokine mediated diseases.

item V

1. Novelty (Art. 33(2) PCT)

Document D2 discloses compounds of general formula (Ia). Their definition partially overlaps with the definition of compounds according to present claim 1 (X = -CONH-, q = 0, Q = (3-7C)cycloalkyl). It is noted that the definition of Q in the abstract of D2 does not correspond to the definition given in the description and in the claims (p. 6, l. 1; p. 10, l. 26; p. 15, l. 3-6; claim 1, p. 123, l. 18). Since the overlap of a generic definition is to be considered novelty-destroying, the subject-matter of present claims 1-12 and 14-23 does not appear to fulfill the requirements of Art. 33(2) PCT.

Individual compounds according to present claim 13 are not disclosed in the cited documents.

2. Inventive step (Art. 33(3) PCT)

Documents D1 and D2 disclose structurally related compounds and their use in the treatment of diseases mediated by cytokines. The presently claimed compounds partly overlap with compounds disclosed in D2 (see novelty). Since D2 relates to the same technical field and it has not been shown that the selection of a particular class of substituents leads to an unexpected result when comparing these compounds with the

structurally closest compounds of D2, the presence of an inventive step cannot be acknowledged. It is noted that p. 51 of the present application discloses data comparing compounds of the application with compounds disclosed in D2, apparently examples 5 and 8 of D2. It is also noted, however, that these compounds do not appear to carry the substituent $-X-(CH_2)_n-Q$ bound to the phenyl ring via the carbonyl C-atom, as the compounds presently claimed. It is thus not apparent, which structural difference (i.e. substituent Q or X) is responsible for the improved technical effect. It would appear that convincing data should show that a feature which confers novelty (note novelty objection) is also responsible for a technical effect and that this effect is to be considered surprising or the differing feature not within the routine experimentation of the person skilled in the art. At the present stage, however, the data presently on file do not appear to provide evidence for the presence of an inventive step.

It is noted that the exact nature of the group "Q" and the side chain as such does not appear to be of particular importance for the desired property of the resulting compound since the said group is not limited to a particular class of substituents (D2). It would thus appear that the skilled person will, in order to solve the technical problem of providing further 4-oxoquinazoline derivatives which can be used as inhibitors of cytokine mediated diseases, provide further compounds being closely related to compounds as disclosed in D2. Adding further substituents to a known list would at present not appear to involve an inventive step. In addition, document D1 discloses structurally related compounds having a substituent C_{3-7} cycloalkyl which can be attached to the side chain of a phenyl group (general formula (I), substituent R^4 , see abstract). The application can thus at present not be considered as to fulfill the requirements of Art. 33(3) PCT.

3. Industrial applicability (Art. 33(4) PCT)

Can be acknowledged for claims 1-16.

item VII

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No. 71

PCT/GB2004/004474

disclosed in the document D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

item VIII

Substituent R⁴ is defined as a (3-6)cycloalkyl group in claim 1. The description, however, refers to a meaning which is not comprised in the said definition, i.e. a group "cyclopentenyl". The resulting discrepancy leads to a lack of clarity of the claims (Art. 6 PCT).

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.



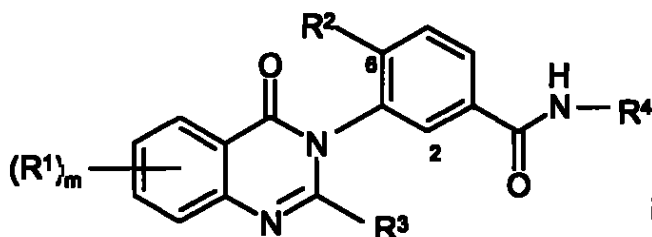
x

73

DERIVADOS DE AMIDA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos de Formula I



en donde m es 0-2 y cada R^1 es un grupo tal como hidroxí, halógeno, trifluorometilo, heterocíclico y heterocicliloxi; R^2 es halogeno, trifluorometilo o alquilo(C_{1-8}), R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo(C_{1-8}); y R^4 es cicloalquilo(C_{3-8}); o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por citocinas.

x

DERIVADOS DE AMIDA

Esta invención se refiere a derivados de amida, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos los cuales son útiles como inhibidores de enfermedad mediada por citocina. La invención también se refiere a procesos para la fabricación de dichos derivados de amida, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos derivados de amida y a su uso en métodos terapéuticos, por ejemplo por virtud de la inhibición de enfermedad mediada por citocina.

Los derivados de amida revelados en la presente invención son inhibidores de la producción de citocinas tales como el Factor de Necrosis de Tumor (de aquí en adelante TNF), por ejemplo $\text{TNF}\alpha$, y varios miembros de la familia de las interleucinas (de aquí en adelante IL), por ejemplo IL-1, IL-6 y IL-8. De acuerdo con lo anterior, los derivados de amida de la invención serán útiles en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas en las cuales ocurre la producción excesiva de las citocinas, por ejemplo la producción excesiva de $\text{TNF}\alpha$ o IL-1. Se sabe que las citocinas son producidas por una amplia variedad de células tales como los monocitos y macrófagos y que dan origen a una variedad de efectos fisiológicos los cuales se cree son importantes en enfermedad o condiciones médicas tales como inflamación e inmunoregulación. Por ejemplo, el $\text{TNF}\alpha$ y la IL-1 han sido implicados en la cascada de señalamiento celular que se cree contribuye a la patología de estados de enfermedad tales como las enfermedades inflamatorias y alérgicas y la toxicidad inducida por citocina. También es sabido que, en ciertos sistemas celulares, la producción de $\text{TNF}\alpha$ precede y media la producción de otras citocinas tales como la IL-1.

Los niveles anormales de las citocinas también han sido implicados en, por ejemplo, la producción de eicosanoides fisiológicamente activos tales como las prostaglandinas y los leucotrienos, la estimulación de la liberación de enzimas proteolíticas tales como la colagenasa, la activación del sistema inmne, por ejemplo mediante la estimulación de las células auxillares T, la activación de la actividad de osteoclasto que conduce a la resorción de calcio, la estimulación de la liberación de proteoglicanos desde, por ejemplo,

el cartilago, la estimulación de la proliferación celular y para la angiogénesis.

También se cree que las citocinas están implicadas en la producción y desarrollo de estados de enfermedad tales como las enfermedades inflamatorias y alérgicas, por ejemplo inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoidea, osteoartritis y gota), inflamación del tracto gastrointestinal (especialmente enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y gastritis), enfermedad de la piel (especialmente soriasis, eczema y dermatitis) y enfermedad respiratoria (especialmente asma, bronquitis, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de dolor respiratorio adulto), y en la producción y desarrollo de varios desórdenes cardiovasculares y cerebrovasculares tales como falla congestiva del corazón, falla aguda del corazón, infarto del miocardio, la formación de plaquetas ateroescleróticas, hipertensión, agregación de plaquetas, angina, ataque, herida por reperfusión, herida vascular que incluye restenosis y enfermedad vascular periférica, y, por ejemplo, varios desórdenes del metabolismo óseo tales como osteoporosis (incluyendo la osteoporosis senil y postmenopáusica), la enfermedad de Paget, metástasis ósea, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, osteosclerosis, osteopenia y periodontitis, y los cambios anormales en el metabolismo óseo que pueden acompañar a la artritis reumatoidea y la osteoartritis. La producción excesiva de citocinas también ha sido implicada en la mediación de ciertas complicaciones de infecciones bacterianas, fungosas y/o virales tales como el choque endotóxico, choque séptico y síndrome de choque y en la mediación de ciertas complicaciones de herida o cirugía del SNC tales como neurotrauma y ataque isquémico. La producción excesiva de citocinas también ha sido implicada en la mediación o exacerbación del desarrollo de enfermedades que involucran la resorción del cartilago o muscular, fibrosis pulmonar, cirrosis, fibrosis renal, la caquexia encontrada en ciertas enfermedades crónicas tales como enfermedad maligna y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tumor invasivo y metástasis de tumor y esclerosis múltiple. La producción excesiva de citocinas también ha sido implicada en el dolor.

Se proporcionó evidencia del papel central jugado por el $\text{TNF}\alpha$ en la

cascada de señalamiento celular que da origen a la artritis reumatoidea por medio de la eficacia en estudios clínicos de los anticuerpos de $\text{TNF}\alpha$ (The Lancet, 1994, 344, 1125 y British Journal of Rheumatology, 1995, 34, 334).

Por lo tanto, se cree que las citocinas tales como $\text{TNF}\alpha$ y IL-1 son mediadores importantes de un considerable rango de enfermedades y condiciones médicas. De conformidad, se espera que la inhibición de la producción de y/o efectos de estas citocinas será de beneficio en la profilaxis, control o tratamiento de tales enfermedades y condiciones médicas.

Sin desear implicar que los derivados de amida revelados en la presente invención poseen actividad farmacológica solamente por virtud de un efecto sobre un único proceso biológico, se considera que los derivados de amida inhiben los efectos de las citocinas por virtud de la inhibición de la enzima p38 quinasa. La p38 quinasa, conocida de otra manera como proteína enlazante supresora de citocina (de aquí en adelante CSBP) y quinasa reactivante (de aquí en adelante RK), es un miembro de la familia de enzimas quinasa de proteína activada por mitógeno (de aquí en adelante MAP) la cual es conocida por ser activada por estrés fisiológico tal como el inducido por radiación ionizante, agentes citotóxicos, y toxinas, por ejemplo endotoxinas tales como los lipopolisacáridos bacterianos, y por medio de una variedad de agentes tales como las citocinas, por ejemplo $\text{TNF}\alpha$ y IL-1. Se sabe que la p38 quinasa fosforila ciertas proteínas intracelulares que están involucradas en la cascada de pasos enzimáticos que lleva a la biosíntesis y excreción de citocinas tales como $\text{TNF}\alpha$ y IL-1. Se han revisado inhibidores conocidos de la p38 quinasa por G. J. Hanson en Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733. Se sabe que la p38 quinasa existe en isoformas identificadas como p38 α y p38 β .

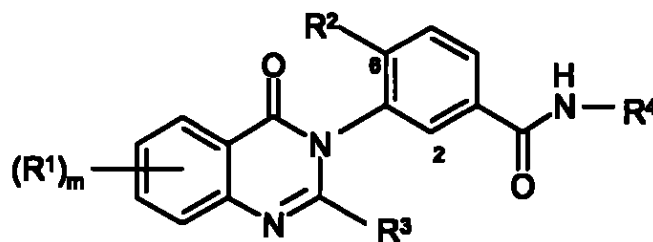
Los derivados de amida revelados en la presente invención son inhibidores de la producción de citocinas tales como TNF, en particular de $\text{TNF}\alpha$, y varias interleucinas, en particular IL-1.

A partir de la Solicitud de Patente Internacional WO 00/55153 se sabe que, ciertos benzoderivados de amida son inhibidores de la producción de

citocinas tales como TNF, y varias interleucinas. Uno de los compuestos revelados es la 3-[5-(2-cloropirid-4-ilcarboniloamino)-2-metilfenil]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (Compuesto Comparador A). Otro de los compuestos revelados es la 3-[5-(3,5-difluorobenzamido)-2-metilfenil]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (Compuesto Comparador B).

No existe revelación en este documento de un derivado de amida que tenga un sustituyente cicloalquilaminocarbonilo (C₃₋₈) en la posición 3 del núcleo central 6-metilfenil. Hemos encontrado ahora que tales compuestos poseen una potente actividad inhibitoria de citocina y tienen perfiles de actividad farmacológica deseables.

De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de la Fórmula I



en donde m es 0, 1 ó 2;

R¹ es halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈), alqueno(C₂₋₈), alquino(C₂₋₈), alcanoilo(C₂₋₈), alquiltio(C₁₋₈), alquilsulfinilo(C₁₋₈), alquilsulfonilo(C₁₋₈), hidroxilo-alcoxi(C₂₋₈), amino-alcoxi(C₂₋₈), ciano-alcoxi(C₂₋₈), alquilamino(C₁₋₈)-alcoxi(C₂₋₈), di[alquil(C₁₋₈)]amino-alcoxi(C₂₋₈), alcoxi(C₁₋₈)-alcoxi(C₂₋₈), carbamoilo-alcoxi(C₁₋₈), N-alquilcarbamoilo(C₁₋₈)-alcoxi(C₁₋₈), amino-alquilo(C₁₋₈), alquilamino(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), di[alquil(C₁₋₈)]amino-alquilo(C₁₋₈), carbamoilo-alquilo(C₁₋₈), N-alquilcarbamoilo(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), hidroxilo-alquilamino(C₂₋₈), ciano-alquilamino(C₂₋₈), halógeno-alquilamino(C₂₋₈), amino-alquilamino(C₂₋₈), alcoxi(C₁₋₈)-alquilamino(C₂₋₈), alquilamino(C₁₋₈)-alquilamino(C₂₋₈), di[alquil(C₁₋₈)]amino-alquilamino(C₂₋₈), heteroarilo, heteroarilo-alquilo(C₁₋₈), heteroariloxi, heteroarilo-alcoxi(C₁₋₈), heteroarilamino, heterociclico,

heterociclil-alquilo(C₁₋₆), heterocicliloxi, heterociclil-alcoxi(C₁₋₆) y heterocicliloamino,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₆),

alquino(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alcoxi(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), carboxi, alcoxycarbonilo(C₁₋₆), alcoxycarbonilo(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), N-alquilcarbamoilo(C₁₋₆), N,N-di-[alquil(C₁₋₆)]carbamoilo, alcanilo(C₂₋₆), amino, alquilamino(C₁₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino, halógeno-alquilo(C₁₋₆), hidroxilo-alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), cianoalquilo(C₁₋₆), carboxi-alquilo(C₁₋₆), amino-alquilo(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆) y di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilo(C₁₋₆),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH₂ el cual está unido a 2 átomos de carbono o a un grupo CH₃ el cual está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede opcionalmente tener cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, oxo, carboxi, carbamoilo, acetamido, alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₆), alquino(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalcoxi(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino, hidroxilo-alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), halógeno-alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alcoxi(C₂₋₆), alcoxycarbonilo(C₁₋₆), carbamoilo, N-alquilcarbamoilo(C₁₋₆), N,N-di-[alquil(C₁₋₆)]carbamoilo, sulfonilo(C₁₋₆), sulfamoilo(C₁₋₆), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C₁₋₆), heterociclilo y heterocicliloxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

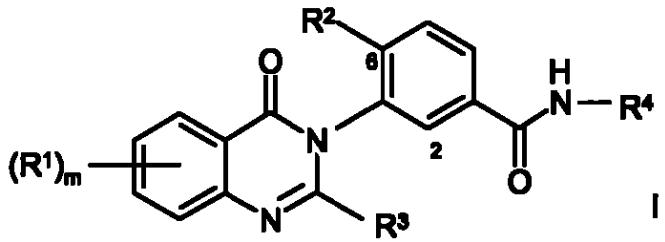
R² es halógeno, trifluorometilo o alquilo(C₁₋₆);

R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo(C₁₋₆); y

R⁴ es cicloalquilo(C₃₋₆), y R⁴ puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₆), alquino(C₂₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆) y di-[alquil(C₁₋₆)]amino;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de la Fórmula I



en donde m es 0, 1 ó 2;

R¹ es amino-alcoxi(C₂₋₈), alquilamino(C₁₋₈)-alcoxi(C₂₋₈), di-[alquil(C₁₋₈)]amino-alcoxi(C₂₋₈), amino-alquilamino(C₂₋₈), alquilamino(C₁₋₈)-alquilamino(C₂₋₈), di-[alquil(C₁₋₈)]amino-alquilamino(C₂₋₈), arilo, aril-alquilo(C₁₋₈), aril-alcoxi(C₁₋₈), ariloxi, arilamino, heteroarilo, heteroaril-alquilo(C₁₋₈), heteroariloxi, heteroaril-alcoxi(C₁₋₈), heteroarilamino, heterocíclico, heterocíclicil-alquilo(C₁₋₈), heterocícliciloxi, heterocíclicil-alcoxi(C₁₋₈) o heterocíclicilamino, y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C₁₋₈), alqueno(C₂₋₈), alquino(C₂₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈)-alcoxi(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈), carboxilo, alcoxycarbonilo(C₁₋₈), alcoxycarbonilo(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), N-alquilcarbamoilo(C₁₋₈), N,N-di-[alquil(C₁₋₈)]carbamoilo, alcanilo(C₂₋₈), amino, alquilamino(C₁₋₈), di-[alquil(C₁₋₈)]amino, halógeno-alquilo(C₁₋₈), hidroxilo-alquilo(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), ciano-alquilo(C₁₋₈), carboxilo-alquilo(C₁₋₈), amino-alquilo(C₁₋₈), alquilamino(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈) y di-[alquil(C₁₋₈)]amino-alquilo(C₁₋₈), y en donde cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH₂ el cual está unido a 2 átomos de carbono o a un grupo CH₃ el cual está unido a un átomo de carbono puede opcionalmente tener sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C₁₋₈), alqueno(C₂₋₈), alquino(C₂₋₈), alcoxi(C₁₋₈), alquilamino(C₁₋₈) y di-[alquil(C₁₋₈)]amino, y en donde cualquier grupo heterocíclico en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

R^2 es halógeno, trifluorometilo o alquilo(C_{1-6});

R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo(C_{1-6}); y

R^4 es cicloalquilo(C_{3-6}), y R^4 puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C_{1-6}), alqueno(C_{2-6}), alquino(C_{2-6}), alcoxi(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6}) y di-[alquil(C_{1-6})]amino;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En esta descripción, el término alquilo(C_{1-6}) incluye grupos alquilo de cadena recta y de cadena ramificada tales como propilo, isopropilo y terbutilo. Las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena recta únicamente, las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tales como "isopropilo" son específicas para la versión de cadena ramificada únicamente. En esta descripción, el término cicloalquilo(C_{3-6}) incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, y ciclohexilo. Las referencias a grupos cicloalquilo individuales tales como "ciclopentilo" son específicas para el anillo de 5 miembros únicamente.

Se entenderá que, hasta donde algunos de los compuestos de Fórmula I definidos anteriormente pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas por virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquiera de tales formas ópticamente activas o racémicas que posean la propiedad de inhibición de las citocinas, en particular TNF. La síntesis de las formas ópticamente activas puede realizarse mediante técnicas estándar de química orgánica bien conocidas en el estado de la técnica, por ejemplo mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por medio de la resolución de formas racémicas. Similarmente, las propiedades inhibitorias contra TNF pueden evaluarse utilizando las técnicas de laboratorio estándar referidas aquí anteriormente.

Los valores adecuados para los radicales genéricos referidos anteriormente incluyen aquellos expuestos a continuación.

Un valor adecuado para R^1 cuando es arilo es, por ejemplo, fenilo, indenilo, indanilo, naftilo, tetrahidronaftilo o fluorenilo, preferiblemente fenilo.

Un valor adecuado para R^1 cuando es heteroarilo es, por ejemplo, un anillo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, un anillo bicíclico de 9 ó 10 miembros o un anillo tricíclico de 13 ó 14 miembros cada uno con hasta cinco heteroátomos de anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridino, carbazolilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, S,S-dioxodibenzotiofenilo, xantenilo, dibenzo-1,4-dioxinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, dibenzotiinilo, fenotiazinilo, tiantrenilo, benzofuropiridilo, piridoindolilo, acridinilo o fenantridinilo, preferiblemente furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridino, carbazolilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo o xantenilo, más preferiblemente furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, benzotienilo, benzofurazanilo, quinolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo o dibenzotiofenilo.

Un valor adecuado para R^1 cuando es heterocíclico es, por ejemplo, un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros no aromático saturado o parcialmente saturado o un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros cada uno con hasta cinco heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo oxiranilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, 1,1-dioxidoisotiazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, 1,1-dioxotetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahidropirimidinilo o benzo derivados de los mismos tales como 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, indolinilo, isoindolinilo, cromanilo e isocromanilo,

10
82

preferiblemente azetidín-1-ilo, 3-pirrolín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, pirrolidín-2-ilo, 1,1-dioxidoisotiazolidín-2-ilo, morfolino, 1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazín-4-ilo, piperidín-3-ilo, piperidín-4-ilo, homopiperidín-1-ilo, piperidino, piperazín-1-ilo u homopiperazín-1-ilo. Un valor adecuado para un grupo tal que tenga 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo.

Un valor adecuado para R^4 o R^1 cuando es cicloalquilo(C_{3-6}), o para un sustituyente dentro de R^1 cuando es cicloalquilo(C_{3-6}) es, por ejemplo, un anillo de carbono de 3 a 6 miembros saturado monocíclico tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, preferiblemente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclobutilo, más preferiblemente ciclopropilo.

Un valor adecuado para un sustituyente dentro de R^1 cuando es cicloalquilo(C_{3-6})-alquilo(C_{1-6}) es, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, preferiblemente ciclopropilmetilo o ciclopropiletilo, más preferiblemente ciclopropilmetilo.

Los valores adecuados para varios de los grupos R^1 , R^2 o R^3 , o para varios de los sustituyentes sobre R^1 o sobre un grupo anillo, heteroanillo o heterociclilo dentro de R^1 incluyen:-

para halógeno:	flúor, cloro, bromo y yodo;
para alquilo(C_{1-6}):	metilo, etilo, propilo, isopropilo y <u>ter-butilo</u> ;
para alquenilo(C_{2-6}):	vinilo y alilo;
para alquinilo(C_{2-6}):	etinilo y 2-propinilo;
para alcoxi(C_{1-6}):	metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi;
para alquiltio(C_{1-6}):	metiltio, etiltio y propiltio;
para alquilsulfinilo(C_{1-6}):	metilsulfinilo, etilsulfinilo y propilsulfinilo;
para alquilsulfonilo(C_{1-6}):	metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo;
para hidroxi-alcoxi(C_{2-6}):	2-hidroxi-etoxi, 3-hidroxi-propoxi, 2-hidroxi-1-metiletoxí, 2-hidroxi-2-propoxi y 4-hidroxi-butoxi;
para ciano-alcoxi(C_{1-6}):	cianometoxi, 2-cianoetoxi y 3-cianopropoxi;

85

para alcoxi(C ₁₋₆)-alcoxi(C ₂₋₆):	2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metoxi-1-metiletoxi y 4-etoxibutoxi;
para carbamoil-alcoxi(C ₁₋₆):	carbamoilmetoxi y 2-carbamoiletoxi;
para <u>N</u> -alquilcarbamoil(C ₁₋₆)-alcoxi(C ₁₋₆):	<u>N</u> -metilcarbamoilmetoxi, 2-(<u>N</u> -etilcarbamoil)etoxi y 3-(<u>N</u> -metilcarbamoil)propoxi;
para cicloalquilo(C ₃₋₆)-alquilo(C ₁₋₆):	(3-6C)cicloalquilometilo y (3-6C)cicloalquiloetilo;
para alquilamino(C ₁₋₆):	metilamino, etilamino y propilamino;
para di-[alquil(C ₁₋₆)]amino:	dimetilamino, dietilamino y <u>N</u> -etil- <u>N</u> -metilamino;
para alcoxycarbonilo(C ₁₋₆):	metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo y <u>ter</u> -butoxycarbonilo;
para <u>N</u> -alquilcarbamoil(C ₁₋₆):	<u>N</u> -metilcarbamoil, <u>N</u> -etilcarbamoil y <u>N</u> -propilcarbamoil;
para <u>N,N</u> -di-[alquil(C ₁₋₆)]carbamoil:	<u>N,N</u> -dimetilcarbamoil, <u>N</u> -etilo- <u>N</u> -metilcarbamoil y <u>N,N</u> -dietilcarbamoil;
para alcanoil(C ₂₋₆):	acetilo y propionilo;
para halógeno-alquilo(C ₁₋₆):	fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo y 2-bromoetilo;
para hidroxí-alquilo(C ₁₋₆):	hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo;
para carbamoil-alquilo(C ₁₋₆):	carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo y 3-carbamoilpropilo;
para <u>N</u> -alquilcarbamoil(C ₁₋₆)-alquilo(C ₁₋₆):	<u>N</u> -metilcarbamoilmetilo, <u>N</u> -etilcarbamoilmetilo, <u>N</u> -propilcarbamoilmetilo, 1-(<u>N</u> -metilcarbamoil)etilo, 1-(<u>N</u> -etilcarbamoil)etilo, 2-(<u>N</u> -metilcarbamoil)etilo, 2-(<u>N</u> -etilcarbamoil)etilo y 3-(<u>N</u> -metilcarbamoil)propilo;
para alcoxi(C ₁₋₆)-alquilo(C ₁₋₆):	metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo;

para amino-alquilo(C ₁₋₆):	aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo y 3-aminopropilo;
para carboxi-alquilo(C ₁₋₆):	carboximetilo, 1-carboxietilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo y 4-carboxibutilo;
Para ciano-alquilo(C ₁₋₆):	cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo y 3-cianopropilo;
para alquilamino(C ₁₋₆)-alquilo(C ₁₋₆):	metilaminometilo, etilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, 2-etilaminoetilo y 3-metilaminopropilo;
para di-[alquil(C ₁₋₆)]amino-alquilo(C ₁₋₆):	dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo y 3-dimetilaminopropilo.
para amino-alcoxi(C ₁₋₆):	2-aminoetoxi, 2-amino-1-metiletoxi, 3-aminopropoxi, 2-amino-2-metilopropoxi y 4-aminobutoxi;
para alquilamino(C ₁₋₆)-alcoxi(C ₂₋₆):	2-metilaminoetoxi, 2-metilamino-1-metiletoxi, y 3-etilaminopropoxi,
para di-[alquil(C ₁₋₆)]amino-alcoxi(C ₂₋₆):	2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-dimetilaminopropoxi, 2-dimetilamino-2-metiletoxi, 3-dimetilaminopropoxi y 4-dimetilaminobutoxi, 2-(N-metilo-N-isopropiloamino)etoxi, y 2-(N-etilo-N-isopropiloamino)etoxi;
para amino-alquilamino(C ₂₋₆):	2-aminoetilamino, 3-aminopropiloamino, 2-amino-2-metilopropiloamino y 4-aminobutilamino;
para halógeno-alquilamino(C ₂₋₆):	2-fluoroetilamino, 2-cloroetilamino, 2-bromoetilamino, 3-fluoropropiloamino y 3-cloropropiloamino;
para hidroxialquilamino(C ₂₋₆):	2-hidroxietilamino, 3-hidroxiopropiloamino, 2-hidroxi-2-metilopropiloamino y 4-hidroxiobutilamino;
para ciano-alquilamino(C ₁₋₆):	cianometilamino, 2-cianoetilamino y 3-cianopropiloamino;

para alcoxi(C₁₋₆)-alquilamino(C₂₋₆): 2-metoxietilamino, 2-etoxietilamino, 3-metoxipropiloamino y 3-etoxipropiloamino;

para alquilamino(C₁₋₆)-alquiloamino(C₂₋₆): 2-metilaminoetilamino, 2-etilaminoetilamino, 2-propiloaminoetilamino, 3-metilaminopropiloamino, 3-etilaminopropiloamino, 2-metilamino-2-metilopropiloamino y 4-metilaminobutilamino;

para di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilamino(C₂₋₆): 2-dimetilaminoetilamino, 2-(N-etilo-N-metilamino)etilamino, 2-dietilaminoetilamino, 2-dipropiloaminoetilamino, 3-dimetilaminopropiloamino, 3-dietilaminopropiloamino, 2-dimetilamino-2-metilopropiloamino y 4-dimetilaminobutilamino;

Valores adecuados para R¹ y valores adecuados para un sustituyente sobre R¹ o R⁴ incluyen:-

para aril-alquilo(C ₁₋₆):	bencilo, 2-feniloetilo, 2-fenilopropilo y 3-fenilopropilo;
para aril-alcoxi(C ₁₋₆):	benciloxi y 2-feniloetoxi;
para ariloxi:	fenoxi y 2-naftiloxi;
para arilamino:	anilino;
para heteroarilo-alquilo(C ₁₋₆):	heteroarilometilo, heteroariloetilo, 2-heteroariloetilo, 2-heteroarilopropilo y 3-heteroarilopropilo;
para heteroarilo-alcoxi(C ₁₋₆):	heteroarilometoxi y 2-heteroariloetoxi;
para heterociclilo-alquilo(C ₁₋₆):	heterocicilometilo, 2-heterociciloetilo, 2-heterocicilopropilo y 3-heterocicilopropilo;
para heterociclilo-alcoxi(C ₁₋₆):	heterocicilometoxi y 2-heterociciloetoxi;
para alcanoiloxi(C ₂₋₆):	acetoxi y propioniloxi;
para alcanoilamino(C ₁₋₆):	formamido, acetamido y propionamido;

para alcóxicarbonilo(C₁₋₆)- alquilo(C₁₋₆): metóxicarbonilometilo, etóxicarbonilometilo,

ter-butoxicarbonilometilo, 1-
metóxicarboniloetilo,
1-etóxicarboniloetilo, 2-
metóxicarboniloetilo,
2-etóxicarboniloetilo, 3-
metóxicarbonilopropilo y
3-etóxicarbonilopropilo;

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la Fórmula I, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la Fórmula I que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico, maléico, tartárico, fumárico, hemifumárico, succínico, hemisuccínico, miélico, metansulfónico, dimetansulfónico, etan-1,2-sulfónico, bencensulfónico, salicílico o 4-toluensulfónico.

Valores adicionales de m, R¹, R², R³ y R⁴ son como siguen. Tales valores pueden ser utilizados donde sean apropiados con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas aquí anteriormente o de aquí en adelante.

m es 0, 1 ó 2.

m es 1 ó 2.

m es 1.

m es 2.

R¹ es halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), alcanilo(C₂₋₆), alquiltio(C₁₋₆), alquilosulfonilo(C₁₋₆), hidroxil-alcoxi(C₂₋₆), amino-alcoxi(C₂₋₆), ciano-alcoxi(C₂₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alcoxi(C₂₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alcoxi(C₂₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alcoxi(C₂₋₆), di[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilo(C₁₋₆), carbamilo-alquilo(C₁₋₆), heteroaril-alquilo(C₁₋₆), heteroaril-alcoxi(C₁₋₆), heterocíclico, heterocíclico-alquilo(C₁₋₆), heterocíclico y heterocíclico-alcoxi(C₁₋₆),

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxí, halógeno, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alcoxi(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alcoxycarbonilo(C₁₋₆), alcoxycarbonilo(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), N-alquilcarbamoil(C₁₋₆), N,N-di-[alquil(C₁₋₆)]carbamoil, alcanoil(C₂₋₆), amino, alquilamino(C₁₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino, halógeno-alquilo(C₁₋₆), hidroxí-alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), ciano-alquilo(C₁₋₆), y en donde cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH₂ el cual está unido a 2 átomos de carbono o a un grupo CH₃ el cual está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede opcionalmente tener cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxí, trifluorometilo, oxo alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino, hidroxí-alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), halógeno-alquilo(C₁₋₆), alcoxycarbonilo(C₁₋₆), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C₁₋₆), heterociclilo y heterocicliloxi, y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo.

R¹ es halógeno, hidroxí, alcoxi(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), alcanoil(C₂₋₆), alquiltio(C₁₋₆), alquilosulfonilo(C₁₋₆), amino-alcoxi(C₂₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alcoxi(C₂₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alcoxi(C₂₋₆), di[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilo(C₁₋₆), carbamoil-alquilo(C₁₋₆), heteroaril-alquilo(C₁₋₆), heterociclilo, heterocicliloxi y heterociclil-alcoxi(C₁₋₆),

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxí, halógeno, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alcoxi(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alcoxycarbonilo(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), N-alquilcarbamoil(C₁₋₆), N,N-di-[alquil(C₁₋₆)]carbamoil, halógeno-alquilo(C₁₋₆), hidroxí-alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), ciano-alquilo(C₁₋₆), y en donde cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH₂ el cual está unido a 2 átomos de carbono o a un grupo CH₃ el cual está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede opcionalmente tener cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxí, trifluorometilo, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino, alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), alcoxycarbonilo(C₁₋₆), heteroaril-alquilo(C₁₋₆), heterociclilo y heterocicliloxi.

R¹ es halógeno, hidroxí, alcoxi(C₁₋₈), alquenilo(C₂₋₈), alquinilo(C₂₋₈), alcanilo(C₂₋₈), alquiltio(C₁₋₈), alquilosulfonilo(C₁₋₈), amino-alcoxi(C₂₋₈), alquilamino(C₁₋₈)-alcoxi(C₂₋₈), di-[alquil(C₁₋₈)]amino-alcoxi(C₂₋₈), di[alquil(C₁₋₈)]amino-alquilo(C₁₋₈), carbamoil-alquilo(C₁₋₈), heteroaril-alquilo(C₁₋₈), heterociclilo, heterocicliloxi y heterociclil-alcoxi(C₁₋₈),

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxí, halógeno, alquilo(C₁₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈)-alcoxi(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈), alcóxicarbonilo(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), N-alquilcarbamoil(C₁₋₈), N,N-di-[alquil(C₁₋₈)]carbamoil, halógeno-alquilo(C₁₋₈), hidroxí-alquilo(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), ciano-alquilo(C₁₋₈),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH₂ el cual está unido a 2 átomos de carbono o a un grupo CH₃ el cual está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede opcionalmente tener cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxí, trifluorometilo, alquilo(C₁₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈), alcoxi(C₁₋₈), di-[alquil(C₁₋₈)]amino, alcoxi(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), alcóxicarbonilo(C₁₋₈), heteroaril-alquilo(C₁₋₈), heterociclilo y heterocicliloxi.

R¹ es flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxí, metoxi, etoxi, propoxi, acetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, 2-aminoetoxi, 2-amino-1-metiletoxi, 3-aminopropoxi, 2-amino-2-metilpropoxi, 2-metilaminoetoxi, 2-metilamino-1-metiletoxi, 3-etilaminopropoxi, 2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-dimetilaminopropoxi, 2-dimetilamino- 2-metiletoxi, 3-dimetilaminopropoxi, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo, 3-carbamoilpropilo, heteroarilmetilo, heteroariletilo, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilometoxi y 2-heterocicliloetoxi,

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxí, es flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilometilo, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, acetilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, ter-butoxycarbonilmetilo, 1-metoxycarboniletilo, 1-etoxycarboniletilo, 2-metoxycarboniletilo, 2-etoxycarboniletilo, 3-metoxycarbonilpropilo, 3-etoxycarbonilpropilo, N-

metilcarbamoil, N-etilcarbamoil, N-propilcarbamoil,
 N,N-dimetilcarbamoil, N-etilo-N-metilcarbamoil, N,N-dietilcarbamoil,
 fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo,
 dibromometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, hidroximetilo, 2-
 hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, metoximetilo, etoximetilo, 1-
 metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-
 cianoetilo, 1-cianoetilo, 3-cianopropilo,

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente
 que comprende un CH_2 grupo el cual está unido a 2 átomos de carbono o un
 grupo CH_3 el cual está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede
 opcionalmente tener en cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más
 sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxí,
 trifluorometilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ter-butilo, ciclopropilo,
 ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ter-butoxi,
 dimetilamino, dietilamino, N-etilo-N-metilamino, metoximetilo, etoximetilo, 1-
 metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, metoxicarbonilo,
 etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, heteroarilmetilo,
 heteroariletilo, heterociclilo y heterocicdiloxi.

R^1 es flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxí, metoxi, etoxi, propoxi, acetilo,
 metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, 2-aminoetoxi, 2-amino-
 1-metiletoxi, 3-aminopropoxi, 2-amino-2-metilpropoxi, 2-metilaminoetoxi,
 2-metilamino-1-metiletoxi, 3-etilaminopropoxi, 2-dimetilaminoetoxi,
 2-dietilaminoetoxi, 2-dimetilaminopropoxi, 2-dimetilamino-2-metiletoxi,
 3-dimetilaminopropoxi, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-
 dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo.,
 carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamolletilo, 3-carbamoilpropilo,
 piperidinilmetilo, piperidiniletilo, homopiperidinilo, piperazinilo,
 homopiperazinilo, morfolinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo,
 dihidropirimidinilo o tetrahidropirimidinilo, piperidiniloxi, pirrolidiniloxi,
 morfoliniloetoxi, pirrolidiniloetoxi, piperidiniloetoxi, azetidinoetoxi, ,

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R^1
 puede opcionalmente tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxí, es
 flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclobutilmetilo,
 ciclopropilmetilo, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, acetilo, metoxi, etoxi,
 propoxi, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, ter-butoxicarbonilmetilo, 1-
 metoxicarboniletilo, 1-etoxicarboniletilo, 2-metoxicarboniletilo, 2-

etoxicarboniletilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 3-etoxicarbonilpropilo, N-metilcarbamoil, N-etilcarbamoil, N-propilcarbamoil, N,N-dimetilcarbamoil, N-etilo-N-metilcarbamoil, N,N-dietilcarbamoil, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxi-propilo, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo, 3-cianopropilo,

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente que comprende un CH_2 grupo el cual está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 el cual está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede opcionalmente tener sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxil, trifluorometilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ter-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ter-butoxi, dimetilamino, dietilamino, N-etilo-N-metilamino, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, piperidiniloxi y pirrolidiniloxi.

R^1 es amino-alcoxi(C_{2-8}), alquilamino(C_{1-8})-alcoxi(C_{2-8}), di-[alquil(C_{1-8})]amino-alcoxi(C_{2-8}), amino-alquilamino(C_{2-8}), alquilamino(C_{1-8})-alquilamino(C_{2-8}), di-[alquil(C_{1-8})]amino-alquilamino(C_{2-8}), arilo, aril-alquilo(C_{1-8}), aril-alcoxi(C_{1-8}), ariloxi, arilamino, heteroarilo, heteroaril-alquilo(C_{1-8}), heteroariloxi, heteroaril-alcoxi(C_{1-8}), heteroarilamino, heterociclilo, heterociclil-alquilo(C_{1-8}), heterociclioxi, heterociclil-alcoxi(C_{1-8}) o heterocicililamino,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxil, halógeno, alquilo(C_{1-8}), alquenilo(C_{2-8}), alquinilo(C_{2-8}), cicloalquilo(C_{3-8}), cicloalquilo(C_{3-8})-alquilo(C_{1-8}), cicloalquilo(C_{3-8})-alcoxi(C_{1-8}), alcoxi(C_{1-8}), carboxi, alcoxycarbonilo(C_{1-8}), alcoxycarbonilo(C_{1-8})-alquilo(C_{1-8}), N-alquilcarbamoil(C_{1-8}), N,N-di-[alquil(C_{1-8})]carbamoil, alcanol(C_{2-8}), amino, alquilamino(C_{1-8}), di-[alquil(C_{1-8})]amino, halógeno-alquilo(C_{1-8}), hidroxil-alquilo(C_{1-8}), alcoxi(C_{1-8})-alquilo(C_{1-8}), ciano-alquilo(C_{1-8}), carboxi-

alquilo(C₁₋₆), amino-alquilo(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆) y di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilo(C₁₋₆),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH₂ el cual está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ el cual está unido a un átomo de carbono puede opcionalmente tener sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, amino, alquilo(C₁₋₆), alquénilo(C₂₋₆), alquínilo(C₂₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆) y di-[alquil(C₁₋₆)]amino,

y en donde cualquier grupo heterocíclico en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo.

R¹ es arilo, aril-alquilo(C₁₋₆), aril-alcoxi(C₁₋₆), ariloxi, arilamino, heteroarilo, heteroaril-alquilo(C₁₋₆), heteroariloxi, heteroaril-alcoxi(C₁₋₆), heteroarilamino, heterocíclico, heterocíclic-alquilo(C₁₋₆), heterocíclicoxi, heterocíclic-alcoxi(C₁₋₆) o heterocíclicamino,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxí, halógeno, alquilo(C₁₋₆), alquénilo(C₂₋₆), alquínilo(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alcoxi(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), carboxi, alcoxycarbonilo(C₁₋₆), alcoxycarbonilo(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), N-alquilcarbamoil(C₁₋₆), N,N-di-[alquil(C₁₋₆)]carbamoil, alcanoil(C₂₋₆), amino, alquilamino(C₁₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino, halógeno-alquilo(C₁₋₆), hidroxí-alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), ciano-alquilo(C₁₋₆), carboxi-alquilo(C₁₋₆), amino-alquilo(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆) y di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilo(C₁₋₆),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH₂ el cual está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ el cual está unido a un átomo de carbono puede opcionalmente tener sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, amino, alquilo(C₁₋₆), alquénilo(C₂₋₆), alquínilo(C₂₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆) y di-[alquil(C₁₋₆)]amino,

y en donde cualquier grupo heterocíclico en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo.

R¹ es amino-alcoxi(C₂₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alcoxi(C₂₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alcoxi(C₂₋₆), amino-alquilamino(C₂₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alquilamino(C₂₋₆) o di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilamino(C₂₋₆),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH_2 el cual está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 el cual está unido a un átomo de carbono puede opcionalmente tener sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, amino, alquilo(C_{1-6}), alqueno(C_{2-6}), alquino(C_{2-6}), alcoxi(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6}) y di-[alquil(C_{1-6})]amino.

R^1 es heterociclilo, heterociclil-alquilo(C_{1-6}), heterociclioxi, heterociclil-alcoxi(C_{1-6}) o heterocicilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxil, halógeno, alquilo(C_{1-6}), alqueno(C_{2-6}), alquino(C_{2-6}), cicloalquilo(C_{3-6}), cicloalquilo(C_{3-6})-alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6})-alcoxi(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6}), carboxil, alcoxycarbonilo(C_{1-6}), alcoxycarbonilo(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}), N-alquilcarbamoil(C_{1-6}), N,N-di-[alquil(C_{1-6})]carbamoil, alcanoil(C_{2-6}), amino, alquilamino(C_{1-6}), di-[alquil(C_{1-6})]amino, halógeno-alquilo(C_{1-6}), hidroxil-alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}), ciano-alquilo(C_{1-6}), carboxil-alquilo(C_{1-6}), amino-alquilo(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}) y di-[alquil(C_{1-6})]amino-alquilo(C_{1-6}),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH_2 el cual está unido a 2 átomos de carbono o a un grupo CH_3 el cual está unido a un átomo de carbono puede opcionalmente tener sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, amino, alquilo(C_{1-6}), alqueno(C_{2-6}), alquino(C_{2-6}), alcoxi(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6}) y di-[alquil(C_{1-6})]amino.

R^1 es heterociclilo, heterociclioxi o heterociclil-alcoxi(C_{1-6}),

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxil, halógeno, alquilo(C_{1-6}), alqueno(C_{2-6}), alquino(C_{2-6}), cicloalquilo(C_{3-6}), cicloalquilo(C_{3-6})-alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6})-alcoxi(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6}), carboxil, alcoxycarbonilo(C_{1-6}), alcoxycarbonilo(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}), N-alquilcarbamoil(C_{1-6}), N,N-di-[alquil(C_{1-6})]carbamoil, alcanoil(C_{2-6}), amino, alquilamino(C_{1-6}), di-[alquil(C_{1-6})]amino, halógeno-alquilo(C_{1-6}), hidroxil-alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}), ciano-alquilo(C_{1-6}), carboxil-alquilo(C_{1-6}), amino-alquilo(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}) y di-[alquil(C_{1-6})]amino-alquilo(C_{1-6}),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH_2 el cual está unido a 2 átomos de carbono o un

grupo CH₃ el cual está unido a un átomo de carbono puede opcionalmente tener sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₆), alquino(C₂₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆) y di-[alquil(C₁₋₆)]amino.

R¹ es heterociclilo o heterociciloxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₆), alquino(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alcoxi(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), carboxi, alcoxycarbonilo(C₁₋₆), alcoxycarbonilo(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), N-alquilcarbamoil(C₁₋₆), N,N-di-[alquil(C₁₋₆)]carbamoil, alcanoil(C₂₋₆), amino, alquilamino(C₁₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino, halógeno-alquilo(C₁₋₆), hidroxilo-alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), ciano-alquilo(C₁₋₆), carboxi-alquilo(C₁₋₆), amino-alquilo(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆) y di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilo(C₁₋₆),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH₂ el cual está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ el cual está unido a un átomo de carbono puede opcionalmente tener sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₆), alquino(C₂₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆) y di-[alquil(C₁₋₆)]amino.

R¹ es un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros no aromático saturado o parcialmente saturado o un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros cada uno con hasta cinco heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre,

y en donde cualquier grupo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₆), alquino(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alcoxi(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), carboxi, alcoxycarbonilo(C₁₋₆), alcoxycarbonilo(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), N-alquilcarbamoil(C₁₋₆), N,N-di-[alquil(C₁₋₆)]carbamoil, alcanoil(C₂₋₆), amino, alquilamino(C₁₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino, halógeno-alquilo(C₁₋₆), hidroxilo-alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), ciano-alquilo(C₁₋₆), carboxi-alquilo(C₁₋₆), amino-alquilo(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆) y di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilo(C₁₋₆),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH₂ el cual está unido a 2 átomos de carbono o un

grupo CH₃ el cual está unido a un átomo de carbono puede opcionalmente tener sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C₁₋₈), alqueno(C₂₋₈), alquino(C₂₋₈), alcoxilo(C₁₋₈), alquilamino(C₁₋₈) y di-[alquilo(C₁₋₈)]amino.

R¹ es heterociclilo o heterociclioxi,
y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de alquilo(C₁₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₈), alcoxycarbonilo(C₁₋₈), alcoxycarbonilo(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈) e hidroxilo-alquilo(C₁₋₈).

R¹ es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperidiniloxi, homopiperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo

y en donde cualquier grupo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C₁₋₈), alqueno(C₂₋₈), alquino(C₂₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈)-alcoxilo(C₁₋₈), alcoxilo(C₁₋₈), carboxilo, alcoxycarbonilo(C₁₋₈), alcoxycarbonilo(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), N-alquilcarbamoilo(C₁₋₈), N,N-di-[alquilo(C₁₋₈)]carbamoilo, alcanilo(C₂₋₈), amino, alquilamino(C₁₋₈), di-[alquilo(C₁₋₈)]amino, halógeno-alquilo(C₁₋₈), hidroxilo-alquilo(C₁₋₈), alcoxilo(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), cianoalquilo(C₁₋₈), carboxilo-alquilo(C₁₋₈), amino-alquilo(C₁₋₈), alquilamino(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈) y di-[alquilo(C₁₋₈)]amino-alquilo(C₁₋₈),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH₂ el cual está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ el cual está unido a un átomo de carbono puede opcionalmente tener sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C₁₋₈), alqueno(C₂₋₈), alquino(C₂₋₈), alcoxilo(C₁₋₈), alquilamino(C₁₋₈) y di-[alquilo(C₁₋₈)]amino.

R¹ es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperidiniloxi, homopiperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de alquilo(C₁₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₈), alcoxycarbonilo(C₁₋₈), alcoxycarbonilo(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), e hidroxilo-alquilo(C₁₋₈).

R^1 es piperidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo,

y en donde cualquier grupo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, ter-butoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilmetilo y 2-hidroxietilo.

R^1 es 4-metilpiperazin-1ilo.

R^2 es halógeno, trifluorometilo o alquilo(C_{1-6}).

R^2 es trifluorometilo o alquilo(C_{1-6}).

R^2 es trifluorometilo o metilo.

R^2 es metilo.

R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo(C_{1-6});

R^3 es hidrógeno o halógeno.

R^3 es hidrógeno o cloro.

R^3 es cloro.

R^3 es hidrógeno.

R^4 es cicloalquilo(C_{3-6}), y R^4 puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxil, amino, alquilo(C_{1-6}), alquenilo(C_{2-6}), alquinilo(C_{2-6}), alcoxi(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6}) y di-[alquil(C_{1-6})]amino.

R^4 es cicloalquilo(C_{3-6}), y R^4 puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxil, amino, alquilo(C_{1-6}), alquenilo(C_{2-6}), alquinilo(C_{2-6}), alcoxi(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6}) y di-[alquil(C_{1-6})]amino.

R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo, y R^4 puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C_{1-6}), alquenilo(C_{2-6}), alquinilo(C_{2-6}), alcoxi(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6}) y di-[alquil(C_{1-6})]amino.

R^4 es ciclopropilo o ciclobutilo, y R^4 puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C_{1-6}), alquenilo(C_{2-6}), alquinilo(C_{2-6}), alcoxi(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6}) y di-[alquil(C_{1-6})]amino.

R^4 es ciclopropilo y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C_{1-6}), alquenilo(C_{2-6}), alquinilo(C_{2-6}), alcoxi(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6}) y di-[alquil(C_{1-6})]amino.

R^4 es ciclopropilo y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo(C_{1-6}), alquenilo(C_{2-6}), alquinilo(C_{2-6}) y alcoxi(C_{1-6}).

R^4 es ciclopropilo y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, hidroxilo, metilo, etilo, y metoxi.

R^4 es ciclopropilo y puede ser opcionalmente sustituido por metilo y metoxi.

R^4 es ciclopropilo y puede ser opcionalmente sustituido por metilo.

R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

R^4 es ciclopropilo o ciclobutilo.

R^4 es ciclopropilo.

Compuestos novedosos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, derivados de amida de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:-

(a) m es 1;

R^1 es heterociclilo, heterocicilil-alquilo(C_{1-6}), heterocicililoxi, heterocicililalcoxi(C_{1-6}) o heterocicililamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxil, halógeno, alquilo(C_{1-6}), alquenoil(C_{2-6}), alquinoil(C_{2-6}), cicloalquilo(C_{3-6}), cicloalquilo(C_{3-6})-alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6})-alcoxi(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6}), carboxil, alcoxycarbonilo(C_{1-6}), alcoxycarbonilo(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}), N-alquilcarbamoil(C_{1-6}), N,N-di-[(alquil(C_{1-6}))carbamoil, alcanoil(C_{2-6}), amino, alquilamino(C_{1-6}), di-[alquil(C_{1-6})]amino, halógeno-alquilo(C_{1-6}), hidroxil-alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}), ciano-alquilo(C_{1-6}), carboxil-alquilo(C_{1-6}), amino-alquilo(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}) y di-[alquil(C_{1-6})]amino-alquilo(C_{1-6}),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH_2 el cual está unido a 2 átomos de carbono o un CH_3 grupo el cual está unido a un átomo de carbono puede opcionalmente tener sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, amino, alquilo(C_{1-6}), alquenoil(C_{2-6}), alquinoil(C_{2-6}), alcoxi(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6}) y di-[alquil(C_{1-6})]amino;

R^2 es trifluorometilo o metilo;

R^3 es hidrógeno o cloro; y

R^4 es cicloalquilo(C_{3-6}), y R^4 puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxil, amino, alquilo(C_{1-6}), alquenoil(C_{2-6}), alquinoil(C_{2-6}), alcoxi(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6}) y di-[alquil(C_{1-6})]amino.

(b) m es 1;

R^1 es heterociclilo o heterocicililoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxil, halógeno, alquilo(C_{1-6}), alquenoil(C_{2-6}), alquinoil(C_{2-6}), cicloalquilo(C_{3-6}), cicloalquilo(C_{3-6})-alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6})-alcoxi(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6}), carboxil, alcoxycarbonilo(C_{1-6}), alcoxycarbonilo(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}), N-alquilcarbamoil(C_{1-6}), N,N-di-[(alquil(C_{1-6}))carbamoil, alcanoil(C_{2-6}), amino,

alquilamino(C₁₋₈), di-[alquil(C₁₋₈)]amino, halógeno-alquilo(C₁₋₈), hidroxialquilo(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), ciano-alquilo(C₁₋₈), carboxi-alquilo(C₁₋₈), amino-alquilo(C₁₋₈), alquilamino(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈) y di-[alquil(C₁₋₈)]aminoalquilo(C₁₋₈),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH₂ el cual está unido a 2 átomos de carbono o un CH₃ grupo el cual está unido a un átomo de carbono puede opcionalmente tener sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, amino, alquilo(C₁₋₈), alqueno(C₂₋₈), alquino(C₂₋₈), alcoxi(C₁₋₈), alquilamino(C₁₋₈) y di-[alquil(C₁₋₈)]amino;

R² es metilo;

R³ es hidrógeno; y

R⁴ es ciclopropilo y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxil, amino, alquilo(C₁₋₈), alqueno(C₂₋₈), alquino(C₂₋₈), alcoxi(C₁₋₈), alquilamino(C₁₋₈) y di-[alquil(C₁₋₈)]amino.

(c) m es 1;

R¹ es heterociclilo o heterociclilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de alquilo(C₁₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₈), alcocarbonilo(C₁₋₈), alcocarbonilo(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈) e hidroxialquilo(C₁₋₈);

R² es metilo;

R³ es hidrógeno; y

R⁴ es ciclopropilo y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxil, amino, alquilo(C₁₋₈), alqueno(C₂₋₈), alquino(C₂₋₈) y alcoxi(C₁₋₈).

(d) m es 1;

R^1 es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperidiniloxi, homopiperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6})-alquilo(C_{1-6}), alcóxicarbonilo(C_{1-6}), alcóxicarbonilo(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}) e hidroxialquilo(C_{1-6});

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 es ciclopropilo o ciclobutilo.

(e) m es 1;

R^1 es piperidinilo, piperidiniloxi, homopiperidinilo, piperazinilo o homopiperazinilo,

y en donde cualquier grupo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, ter-butoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilmetilo y 2-hidroxietilo;

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 es ciclopropilo o ciclobutilo.

(f) m es 1;

R^1 es halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6}), alqueno(C_{2-6}), alquino(C_{2-6}), alcanoil(C_{2-6}), alquiltio(C_{1-6}), alquilsulfonilo(C_{1-6}), hidroxialcoxi(C_{2-6}), aminoalcoxi(C_{2-6}), cianoalcoxi(C_{2-6}), alquilamino(C_{1-6})-alcoxi(C_{2-6}), di[alquil(C_{1-6})]aminoalcoxi(C_{2-6}), alcoxi(C_{1-6})-alcoxi(C_{2-6}), di[alquil(C_{1-6})]aminoalquilo(C_{1-6}), carbamoilalquilo(C_{1-6}), heteroarilalquilo(C_{1-6}), heteroarilalcoxi(C_{1-6}), heterociclilo, heterocicliloalquilo(C_{1-6}), heterocicliloxi y heterocicliloalcoxi(C_{1-6}).

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo,

halógeno, alquilo(C₁₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈)-alcoxi(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈), alcoxycarbonilo(C₁₋₈), alcoxycarbonilo(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), N-alquilcarbamoil(C₁₋₈), N,N-di-[(alquil(C₁₋₈))carbamoil, alcanoil(C₂₋₈), amino, alquilamino(C₁₋₈), di-[alquil(C₁₋₈)]amino, halógeno-alquilo(C₁₋₈), hidroxialquilo(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), ciano-alquilo(C₁₋₈), y en donde cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH₂ el cual está unido a 2 átomos de carbono o un CH₃ grupo el cual está unido a un átomo de carbono o de nitrógeno puede opcionalmente tener sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxil, trifluorometilo, oxo alquilo(C₁₋₈), alquenoil(C₂₋₈), alquinoil(C₂₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈), alcoxi(C₁₋₈), alquilamino(C₁₋₈), di-[alquil(C₁₋₈)]amino, hidroxialquilo(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), halógeno-alquilo(C₁₋₈), alcoxycarbonilo(C₁₋₈), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C₁₋₈), heterociclilo y heterociciloxi, y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

R² es trifluorometilo o metilo;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es ciclopropilo o ciclobutilo y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, hidroxil, metilo, etilo, y metoxi.

(g) m es 1;

R¹ es halógeno, hidroxil, alcoxi(C₁₋₈), alquenoil(C₂₋₈), alquinoil(C₂₋₈), alcanoil(C₂₋₈), alquiltio(C₁₋₈), alquilsulfonilo(C₁₋₈), amino-alcoxi(C₂₋₈), alquilamino(C₁₋₈)-alcoxi(C₂₋₈), di-[alquil(C₁₋₈)]amino-alcoxi(C₂₋₈), di[alquil(C₁₋₈)]amino-alquilo(C₁₋₈), carbamoil-alquilo(C₁₋₈), heteroaril-alquilo(C₁₋₈), heterociclilo, heterociciloxi y heterociclilo-alcoxi(C₁₋₈), y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxil, halógeno, alquilo(C₁₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₈), cicloalquilo(C₃₋₈)-alcoxi(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈), alcoxycarbonilo(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), N-alquilcarbamoil(C₁₋₈), N,N-di-[(alquil(C₁₋₈))carbamoil, halógeno-alquilo(C₁₋₈), hidroxialquilo(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈)-alquilo(C₁₋₈), ciano-alquilo(C₁₋₈),

101

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH_2 el cual está unido a 2 átomos de carbono o un CH_3 grupo el cual está unido a un átomo de carbono o de nitrógeno puede opcionalmente tener sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxí, trifluorometilo, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6}), alcoxi(C_{1-6}), di-[alquil(C_{1-6})]amino, alcoxi(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}), alcóxicarbonilo(C_{1-6}), heteroaril-alquilo(C_{1-6}), heterociclilo y heterociciloxi;

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es ciclopropilo o ciclobutilo y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, hidroxí, metilo, etilo, y metoxi.

(h) m es 1;

R^1 es flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxí, metoxi, etoxi, propoxi, acetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, 2-aminoetoxi, 2-amino-1-metiletoxi, 3-aminopropoxi, 2-amino-2-metilpropoxi, 2-metilaminoetoxi, 2-metilamino-1-metiletoxi, 3-etilaminopropoxi, 2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-dimetilaminopropoxi, 2-dimetilamino-2-metiletoxi, 3-dimetilaminopropoxi, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo, 3-carbamoilpropilo, heteroarilmetilo, heteroariletilo, heterociclilo, heterociciloxi, heterocicilometoxi y 2-heterociciloetoxi,

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxí, es flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilometilo, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, acetilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, ter-butoxycarbonilmetilo, 1-metoxycarboniletilo, 1-etoxycarboniletilo, 2-metoxycarboniletilo, 2-etoxycarboniletilo, 3-metoxycarbonilpropilo, 3-etoxycarbonilpropilo, N-metilcarbamoil, N-etilcarbamoil, N-propilcarbamoil, N,N-dimetilcarbamoil, N-etil-N-metilcarbamoil, N,N-dietilcarbamoil, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, 2-fluoroetilo,

104

2-cloroetilo, 2-bromoetilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo, 3-cianopropilo,

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH_2 el cual está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 el cual está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede opcionalmente tener en cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, trifluorometilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ter-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ter-butoxi, dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, heteroarilmetilo, heteroariletilo, heterocícilo y heterocícililo;

□

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es ciclopropilo o ciclobutilo y puede ser opcionalmente sustituido por metilo.

(i) m es 1;

R^1 es flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, acetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, 2-aminoetoxi, 2-amino-1-metiletoxi, 3-aminopropoxi, 2-amino-2-metilpropoxi, 2-metilaminoetoxi, 2-metilamino-1-metiletoxi, 3-etilaminopropoxi, 2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-dimetilaminopropoxi, 2-dimetilamino-2-metiletoxi, 3-dimetilaminopropoxi, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo, 3-carbamoilpropilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahidropirimidinilo, piperidiniloxi, pirrolidiniloxi, morfoliniletexi, pirrolidiniletexi, piperidiniletexi, azetidinetexi,

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxí, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, acetilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, ter-butoxicarbonilmetilo, 1-metoxicarboniletilo, 1-etoxicarboniletilo, 2-metoxicarboniletilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 3-etoxicarbonilpropilo, N-metilcarbamoil, N-etilcarbamoil, N-propilcarbamoil, N,N-dimetilcarbamoil, N-etil-N-metilcarbamoil, N,N-dietilcarbamoil, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo, 3-cianopropilo,

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH_2 el cual está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 el cual está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede opcionalmente tener sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxí, trifluorometilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ter-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ter-butoxi, dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, piperidiniloxi y pirrolidiniloxi

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es ciclopropilo o ciclobutilo y puede ser opcionalmente sustituido por metilo.

Un compuesto preferido particular de la invención es, por ejemplo:-

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclobutil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-3-[6-{[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]oxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida,
N-ciclopropil-3-[6-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperazin-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-propilpiperazin-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-propil-1,4-diazepan-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-trifluorometil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-[ter-butilacetil]piperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopentil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[2-metil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[4-(ciclopropilmetil)-1,4-diazepan-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[4-(2-metoxietil)-1,4-diazepan-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

3-[6-[4-(2-amino-2-oxoetil)-1,4-diazepan-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

Ácido [4-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)piperazin-1-il]acético;

N-ciclopropil-3-[6-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[4-(2-etoxietil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-(7-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-(6-isobutoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-(2-hidroxi-2-metil-3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(6-morfolin-4-il-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-tiomorfolin-4-ilquinazolin-3(4H)-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-(3-hidroxiazetidín-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metil-4-oxidopiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperidin-1-ilquinazolin-3(4H)-il)benzamida;

4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

3-[6-[4-(cianometil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-prop-2-in-1-ilpiperazin-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)benzamida;

3-[6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

3-[6-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-(6-yodo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-(6-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;

3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida;

N-ciclobutil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(1-isopropilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[4-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[4-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

ter-butil 3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piridin-2-ilmetoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

107

N-ciclopropil-3-[6-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]piperazin-1-il}quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(1-etilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[7-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-4-isopropil-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

ma

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 3-[6-(2-azetidin-1-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 ter-butil 5-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato;
 N-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[(1-isopropilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)piperazin-1-il]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxopirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[[3S]-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[[3S]-1-etilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(3S)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-[(3S)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxopirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)benzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)-2-metilpropoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[3-(1H-pirrol-1-il)propoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
3-[6-(2-aminoetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-1-etilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[2-[(metilsulfonil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
3-[6-[2-(acetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-(7-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpiperidin-3-il)metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpiperidin-2-il)metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[[2-(dimetilamino)etil]tio]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-tiomorfolin-4-iletoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

3-[6-[2-[(ciclobutilmetil)(metil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-{metil[2-(metilsulfonil)etil]amino}etoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-{metil[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}etoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

metil (2E)-3-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acrilato;

N-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propil]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[7-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[7-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-({1-[(2S)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il}oxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-({1-[(2R)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il}oxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-([1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]oxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-{2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-{2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-{2-[isopropil(2-metoxietil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

3-[6-{2-(ter-butilamino)etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)-2-metilpropoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(4-metilmorfolin-2-il)metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[8-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

3-[6-{2-(dimetilamino)etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida;

4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

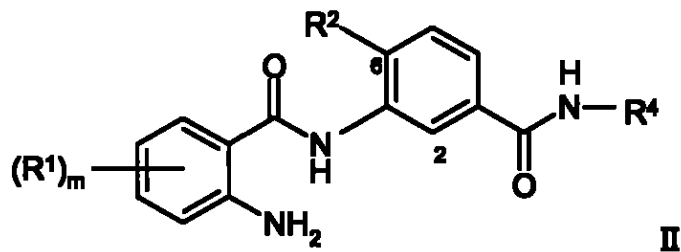
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(2S)-1-glicolilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(3-tiomorfolin-4-ilpropoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-3-[6-{3-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-{3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-{3-[(2-metoxietil)(metil)amino]propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-{3-[(3-furilmetil)(metil)amino]propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida; y
3-[6-{3-[(ciclobutilmetil)(metil)amino]propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de Formula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden preparar mediante cualquier proceso conocido que es aplicable a la preparación de compuestos relacionados químicamente. Los procesos adecuados están ilustrados en, por ejemplo, los de WO 00/55153. Tales procesos, cuando se usan para preparar un compuesto novedoso de Formula I se proveen como una característica adicional de la invención y se ilustran en las siguientes variantes de procesos representativos en las cuales, a menos que se indique otra cosa, R¹, R², R³ y R⁴ tienen cualquiera de los significados definidos aquí anteriormente. Los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe en conjunto con las siguientes variantes de proceso representativas y dentro de los Ejemplos acompañantes. Alternativamente, los materiales de partida necesarios se obtienen mediante procedimientos análogos a los ilustrados que están dentro del conocimiento ordinario de un químico orgánico.

(a) Un compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede preparar mediante la reacción de una N-fenil-2-aminobenzamida de Formula II



con un ácido carboxílico de Formula III, o un derivado reactivo del mismo,



en donde los grupos variables son como se definieron aquí anteriormente y en donde cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, y:

- (i) remover cualquier grupo protector; y
- (ii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Un derivado de reactivo adecuado de un ácido carboxílico de Formula III es, por ejemplo, un haluro de acilo, por ejemplo un cloruro de acilo formado por la reacción del ácido y un cloruro ácido inorgánico, por ejemplo cloruro de tienilo; un anhídrido mezclado, por ejemplo un anhídrido formado por la reacción del ácido y cloroformato, tal como cloroformato de isobutilo; un éster activo, por ejemplo un éster formado por la reacción del ácido con un fenol, tal como pentafluorofenol, con un éster tal como trifluoroacetato de pentafluorofenilo o con un alcohol, tal como N-hidroxibenzotriazol; una azida de acilo, por ejemplo una azida formada por la reacción del ácido con una azida tal como azida de difenilfosforilo; un cianuro de acilo, por ejemplo un cianuro formado por la reacción de un ácido y un cianuro, tal como cianuro de dietilfosforilo; o el producto de la reacción del ácido y una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida. Un derivado reactivo preferido de un ácido carboxílico de Formula III es, por ejemplo, un éster del orto ácido correspondiente del ácido carboxílico de Formula III, por ejemplo un trialquil éster tal como un trimetil o trietil éster. Para un ácido carboxílico de Formula III, en donde R³ es hidrógeno, un éster de orto ácido adecuado es ortoformiato de trietilo y para un ácido carboxílico de Formula III, en donde R³ es metilo, un éster de orto ácido adecuado es ortoacetato de trietilo.

La reacción se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, un carbonato, alcóxido, hidróxido o hidruro de metal de álcali o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, etóxido de sodio, butóxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, o una base organometálica tal como un alquil-litio, por ejemplo *n*-butil-litio, o una dialquilamino-litio, por ejemplo di-isopropilamida de litio, o, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

La reacción también se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, acético, trifluoroacético, cítrico o maléico.

La reacción también se lleva a cabo preferiblemente en un solvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo metanol, etanol, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, dimetilsulfóxido o acetona, y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 0 a 150°C, convenientemente a o cerca de los 75°C.

Los grupos protectores pueden en general ser seleccionados de cualquiera de los grupos descritos en la literatura o conocidos por el químico experto según sea apropiado para la protección del grupo en cuestión y se pueden introducir mediante métodos convencionales. Los grupos protectores pueden ser removidos mediante cualquier método conveniente como se describe en la literatura o conocidos por el químico experto según sea apropiado para la remoción del grupo protector en cuestión, tales métodos son seleccionados con el fin de efectuar la remoción del grupo protector con la mínima afectación de los grupos en cualquier otra parte de la molécula.

Ejemplos específicos de grupos protectores se dan a continuación para propósitos de conveniencia, en los cuales "inferior", como en por ejemplo, alquilo inferior, significa que el grupo al cual es aplicado, tiene preferiblemente 1-4 átomos de carbono. Se entenderá que estos ejemplos no son exhaustivos. Cuando se dan a continuación ejemplos específicos de métodos para la remoción de grupos protectores, estos de igual manera, no son exhaustivos. El uso de grupos protectores y métodos de protección no mencionados específicamente están, por supuesto, dentro del alcance de la invención.

Un grupo protector de carboxi puede ser el residuo de un alcohol alifático o arilalifático que forma éster, o de un silanol que forma éster (dicho alcohol o silanol preferiblemente contiene 1-20 átomos de carbono). Ejemplos de grupos protectores de carboxi incluyen grupos alquilo (1-12C) de cadena lineal o ramificada (por ejemplo isopropilo, ter-butilo); alcoxi inferior, grupos alquilo inferiores (por ejemplo metoximetilo, etoximetilo, isobutoximetilo); grupos aciloxi alifático alquilo inferior, (por ejemplo acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, pivaloiloximetilo); grupos alcóxicarboniloxi alquilo inferior (por ejemplo 1-metóxicarboniloxietilo, 1-etóxicarboniloxietilo); grupos aril alquilo inferior (por ejemplo bencilo, p-metoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, benzhidrilo y ftalidilo); grupos tri(alquilo inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililo y ter-butildimetilsililo); grupos tri(alquilo inferior)sililo alquilo inferior (por ejemplo trimetilsililetilo); y grupos (2-6C)alquenilo (por ejemplo alilo y viniletilo). Los métodos particularmente apropiados para la remoción de grupos protectores de carboxilo incluyen por ejemplo, la hidrólisis catalizada por ácido, base, metal o enzimáticamente.

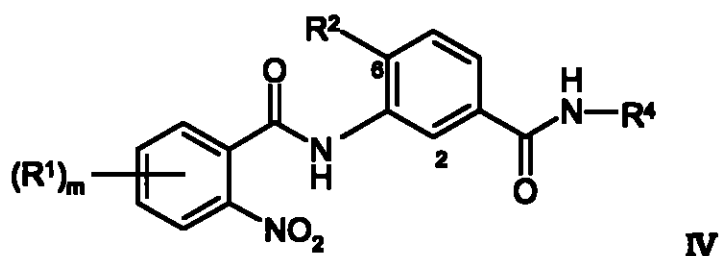
Ejemplos de grupos protectores de hidroxil incluyen grupos alquilo inferior (por ejemplo ter-butilo), grupos alquenilo inferior (por ejemplo alilo); grupos alcanoilo inferior (por ejemplo acetilo); grupos alcóxicarbonilo inferior (por ejemplo ter-butoxicarbonilo); grupos alqueniloxicarbonilo (por ejemplo aliloxicarbonilo); grupos aril alcóxicarbonilo inferior (por ejemplo benzoiloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, o-nitrobenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo); grupos tri alquilsililo inferior (por ejemplo trimetilsililo, ter-butildimetilsililo) y grupos aril alquilo inferior (por ejemplo bencilo).

Ejemplos de grupos protectores de amino incluyen grupos formilo, aralkilo (por ejemplo bencilo y bencilo sustituido, *p*-metoxibencilo, nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo, y trifenilmetilo); grupos di-*p*-anisilmetilo y furilmetilo; alcóxicarbonilo inferior (por ejemplo *ter*-butoxicarbonilo); alquenoiloxycarbonilo inferior (por ejemplo aliloxycarbonilo); grupos arilo alcóxicarbonilo inferior (por ejemplo benciloxycarbonilo, *p*-metoxibenciloxycarbonilo, *o*-nitrobenciloxycarbonilo, *p*-nitrobenciloxycarbonilo; trialquilsililo (por ejemplo trimetilsililo y *ter*-butildimetilsililo); grupos alquildeno (por ejemplo metilideno); bencilideno y bencilideno sustituido.

Los métodos apropiados para la remoción de grupos protectores de hidroxilo y amino incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácido, base, metal o enzimáticamente para grupos tales como *p*-nitrobenciloxycarbonilo, hidrogenación para grupos tales como bencilo, y fotolíticamente para grupos tales como *o*-nitrobenciloxycarbonilo.

El lector es referenciado a *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, por Jerry March, publicado por John Wiley & Sons 1992, para la guía general sobre las condiciones de reacción y reactivos. El lector es referenciado a *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, por Green *et al.*, publicado por John Wiley & Sons para guía general sobre grupos protectores.

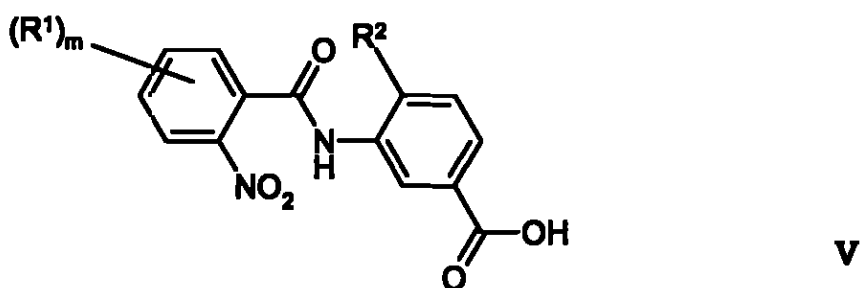
La *N*-fenil-2-aminobenzamida de la Formula II se puede preparar mediante la reducción del compuesto nitro correspondiente de la Formula IV



Las condiciones de reacción típicas incluyen el uso de formiato de amonio o gas de hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo un

catalizador metálico tal como paladio-sobre-carbón. Alternativamente, se puede llevar a cabo una reducción de metal de disolución, usando por ejemplo hierro en presencia de un ácido, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o acético. La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente orgánico (preferiblemente un solvente prótico polar) y preferiblemente con calentamiento, por ejemplo a aproximadamente 60°C. Cualquier grupo funcional es protegido o desprotegido según sea necesario.

El nitrobenzeno de Formula IV se puede preparar mediante la reacción del ácido de Formula V, o un derivado reactivo del mismo como se definió anteriormente



con una amina de la Formula VI,

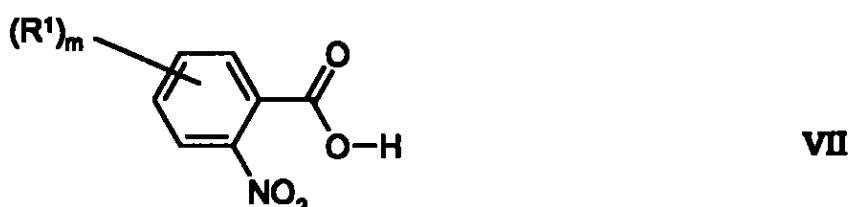


Bajo condiciones de formación de enlace de amida estándar, en donde los grupos variables son como se definieron aquí anteriormente y en donde cualquier grupo funcional está protegido si es necesario.

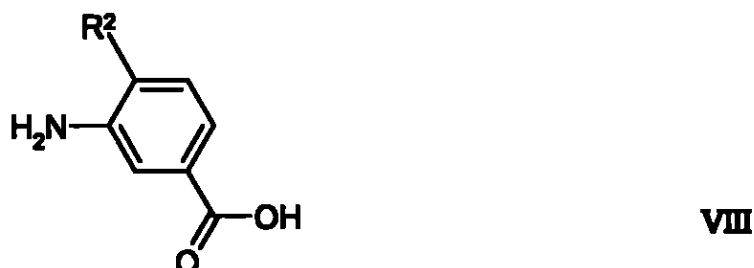
Las condiciones típicas incluyen la activación del grupo carboxi del compuesto de Formula V, por ejemplo mediante el tratamiento con un reactivo halo (por ejemplo cloruro de oxalilo) para formar un haluro de acilo en un solvente orgánico a temperatura ambiente y luego la reacción del compuesto activado con la amina de Formula VI. Cualquier grupo funcional es protegido y desprotegido según sea necesario. Convenientemente, se usa un reactivo de acoplamiento de carbodiimida en presencia de un solvente orgánico (preferiblemente un solvente orgánico aprótico polar

anhidro) a una temperatura no-extrema, por ejemplo, en la región de -10 a 40°C, típicamente a temperatura ambiente de aproximadamente 20°C.

Un ácido de Formula V se puede preparar mediante la reacción de un ácido benzoico de Formula VII, o un derivado activo del mismo como se definió aquí anteriormente,



con una anilina de Formula VIII

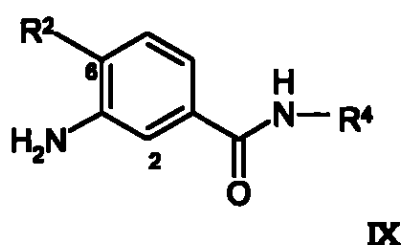


en donde los grupos variables son como se definieron aquí anteriormente, y en donde el grupo carboxi está protegido según sea necesario, y:

- (i) remover cualquier grupo protector;

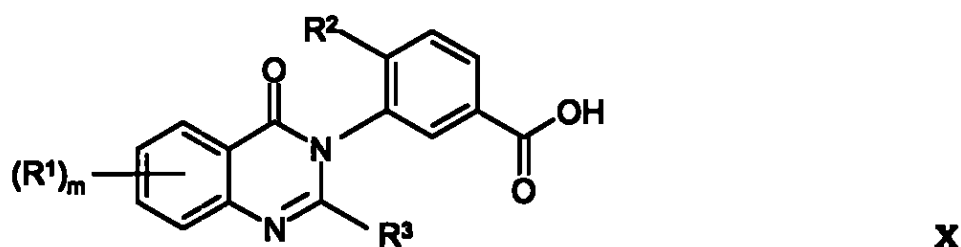
Bajo condiciones de formación de enlace de amida adecuadas como se definió aquí anteriormente.

El nitrobenzeno de Formula IV también se puede preparar mediante la reacción de un ácido benzoico de Formula VII, o un derivado activado del mismo como se definió aquí anteriormente, con una anilina de Formula IX



bajo condiciones de formación de enlace de amida adecuadas, como se definió aquí anteriormente;

(b) Un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede preparar mediante la reacción de un ácido carboxílico de Formula X o un derivado reactivo del mismo como se definió aquí anteriormente,



con una amina de Formula VI,



bajo condiciones de formación de enlace de amida estándar como se definió aquí anteriormente, en donde los grupos variables son como se definieron aquí anteriormente, y en donde cualquier grupo funcional es protegido si es necesario, y:

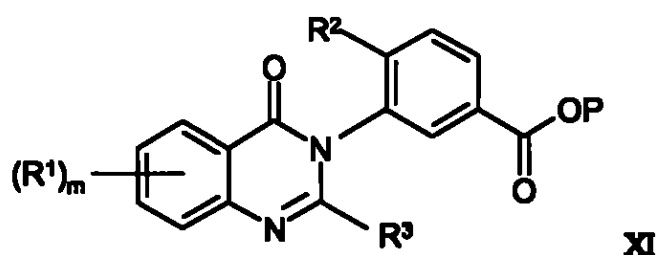
- (i) remover cualquier grupo protector; y
- (ii) opcionalmente, formar una sal farmacéuticamente aceptable.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base adecuada como se definió aquí anteriormente. La reacción se realiza preferiblemente en un solvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, cloruro de metileno, 1,2-dimetoxietano,

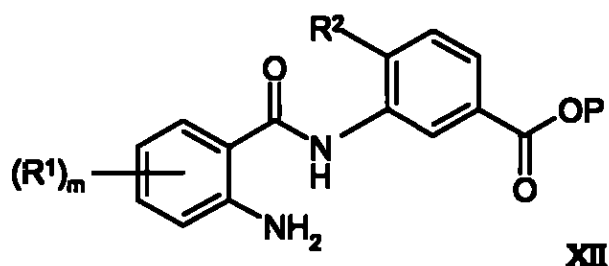
N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, dimetilsulfóxido o acetona, y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de -78 a 150°C, convenientemente a o cerca de la temperatura ambiente.

Típicamente, se usa un reactivo de acoplamiento de carbodiimida en presencia de un solvente orgánico (preferiblemente un solvente orgánico aprótico polar anhidro) a una temperatura no extrema, por ejemplo, en la región de -10 a 40°C, típicamente a temperatura ambiente de aproximadamente 20°C. Otras condiciones típicas incluyen la activación del grupo carboxi del compuesto de Formula X, por ejemplo mediante el tratamiento con un reactivo halo (por ejemplo cloruro de oxalilo o tionilo) para formar un haluro de acilo en un solvente orgánico a temperatura ambiente y luego la reacción del compuesto activado con la amina de Formula VI.

Un ácido carboxílico de Formula X se puede preparar mediante la desprotección bajo condiciones estándar como se definieron aquí anteriormente, del compuesto carboxi protegido correspondiente de Formula XI, en donde P es un grupo protector de carboxi (tal como un éster), como se definió aquí anteriormente. Típicamente, esta transformación se logra usando una solución acuosa de hidróxido de sodio o metóxido de sodio anhidro en un medio alcohólico, tal como metanol en la región de 40 – 65°C para dar la sal de carboxilato. El ácido carboxílico deseado X es recuperado mediante la adición de un ácido acuoso, típicamente ácido clorhídrico diluido.



El compuesto carboxi protegido de Formula XI se puede preparar mediante la reacción de una N-fenil-2-aminobenzamida de Formula XII

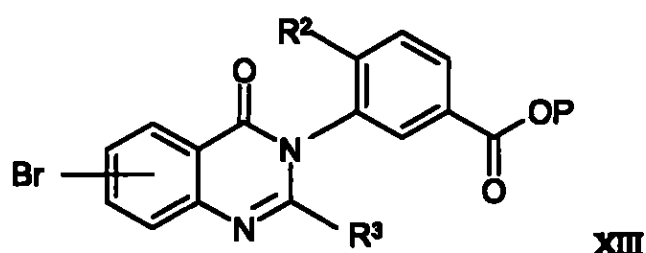


con un ácido carboxílico de Formula III, o un derivado reactivo del mismo,



en donde los grupos variables son como se definieron aquí anteriormente y en donde cualquier grupo funcional está protegido si es necesario.

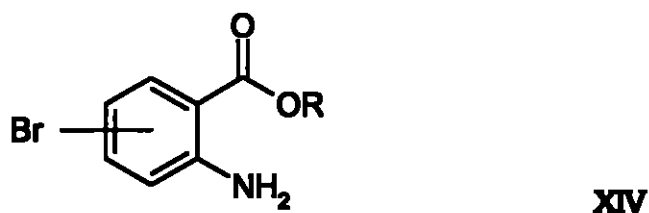
El compuesto de carboxi protegido de Formula XI también se puede preparar mediante la reacción de un bromuro de arilo de formula XIII



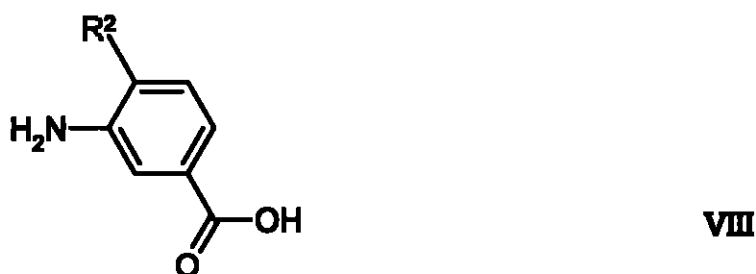
Con una (R¹)_m-amina bajo condiciones de formación de aminación estándar, en donde los grupos variables son como se definieron aquí anteriormente, y en donde cualquier grupo funcional está protegido si es necesario.

Las condiciones típicas incluyen el uso de un precursor de catalizador de metal de transición adecuado, tal como Acetato de Paladio en presencia de un ligando de fosfina bidentado de quelación, tal como BINAP con una base inorgánica tal como carbonato de cesio. Convenientemente, se usan solventes aromáticos tal como tolueno para esta transformación a temperatura, por ejemplo, en la región de 80 a 110°C, típicamente a temperatura de aproximadamente 100°C. La transformación también se puede efectuar usando los yoduros de arilo y versiones de triflato de arilo de un compuesto de formula XIII.

El compuesto de arilbromuro de Formula XIII se puede preparar mediante la reacción de un derivado de ácido antranílico sustituido disponible comercialmente de formula XIV, en donde R es hidrógeno o alquilo(1-6C),



con una anilina de Formula VIII



y la reacción del compuesto resultante con un ácido carboxílico de Formula IX, o un derivado reactivo del mismo,



en donde los grupos variables son como se definieron aquí anteriormente, y en donde cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, y:

- (i) remover cualquier grupo protector; y
- (ii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Un derivado de reactivo adecuado de un ácido carboxílico de Formula Formula IX es, por ejemplo, un haluro de acilo, por ejemplo un cloruro de acilo formado mediante la reacción del ácido y un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo cloruro de tionilo; un anhídrido mezclado, por

ejemplo, un anhídrido formado mediante la reacción del ácido y un cloroformiato tal como cloroformiato de isobutilo; un éster activo, por ejemplo un éster formado por la reacción del ácido con un fenol, tal como pentafluorofenol, con un éster tal como trifluoroacetato de pentafluorofenilo o con un alcohol tal como N-hidroxibenzotriazol; una azida de acilo, por ejemplo una azida formada por la reacción del ácido y una azida tal como azida de difenilfosforilo; un cianuro de acilo, por ejemplo, un cianuro formado por la reacción de un ácido y un cianuro tal como cianuro de dietilfosforilo; o el producto de la reacción del ácido y una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida. Un derivado de reactivo preferido de un ácido carboxílico de Formula IX es, por ejemplo, un éster del orto ácido correspondiente del ácido carboxílico de Formula IX, por ejemplo un trialquil éster tal como un trimetil o trietil éster. Para un ácido carboxílico de Formula IX, en donde R^3 es hidrógeno, un éster de orto ácido adecuado es ortoformiato de trietilo y para un ácido carboxílico de Formula IX, en donde R^3 es metilo, un éster de orto ácido adecuado es ortoacetato de trietilo.

La reacción también requiere un catalizador ácido tal como sulfúrico, *p*-toluensulfónico, fórmico, benzóico, acético y trifluoroacético.

La reacción también se realiza preferiblemente en un solvente inerte adecuado, por ejemplo, etanol, *n*-Butanol, 2-Metil-Butan-2-ol (*ter*-Amil alcohol), ciclohexanol, *n*-butil acetato, propionitrilo, 4-Metil-2-Pentanona (MIBK), N-metilpirrolidinona, ácido acético, anisol y tolueno a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 78 a 120°C, convenientemente a o cerca de 100°C.

(c) Un compuesto de Formula I, en donde un sustituyente sobre R^1 o R^4 es alcoxi(1-6C) o alcoxi(1-6C) sustituido, alquilamino(1-6C) o di-[alquil(1-6C)]amino se puede preparar mediante la alquilación, convenientemente en presencia de una base adecuada como se definió aquí anteriormente, de un compuesto de Formula I, en donde un sustituyente sobre R^1 o R^4 es hidroxí o amino, según sea apropiado.

La reacción se realiza preferiblemente en presencia de un solvente o diluyente inerte adecuado, 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 aromático tal como tolueno, o un solvente aprótico bipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 10 a 150°C, preferiblemente en el rango de 20 a 80°C.

Un agente de alquilación adecuado es, por ejemplo, cualquier agente conocido en la técnica para la alquilación de hidroxí a alcoxi o alcoxi sustituido, o para la alquilación de amino a alquilamino o alquilamino sustituido, por ejemplo un alquilo o haluro de alquilo sustituido, por ejemplo un cloruro, bromuro o yoduro de alquilo (C₁₋₈), o un cloruro, bromuro o yoduro de alquilo(C₁₋₈) sustituido, en presencia de una base adecuada como se definió anteriormente, en un solvente inerte adecuado o diluyente como se definió aquí anteriormente y a una temperatura en el rango, por ejemplo de 10 a 140°C, convenientemente a o cerca de la temperatura ambiente.

(d) Un compuesto de Formula I en donde un sustituyente sobre R¹ o R⁴ es amino, alquilamino(C₁₋₈) o di-[alquil(C₁₋₈)]amino se puede preparar mediante la reacción, convenientemente en presencia de una base adecuada como se definió aquí anteriormente, de un compuesto de Formula I en donde un sustituyente sobre R¹ o R⁴ es un grupo saliente adecuado con una amina apropiada.

Un grupo saliente adecuado es, por ejemplo, un grupo halógeno tal como flúor, cloro o bromo, un grupo alcanosulfonilo(C₁₋₈) tal como metanosulfonilo o un grupo arilsulfonilo tal como 4-toluenosulfonilo.

La reacción se realiza convenientemente en presencia de un diluyente o vehículo inerte adecuado como se definió aquí anteriormente y a una temperatura en el rango, por ejemplo de 20 a 200°C, convenientemente en el rango de 75 a 150°C.

Los siguientes ensayos biológicos y Ejemplos sirven para ilustrar la presente invención.

Ensayos Biológicos

Los siguientes ensayos se pueden usar para medir los efectos inhibidores de quinasa p38, inhibidores de TNF y anti-artríticos de los compuestos de Formula I:

Ensayo de enzima in vitro

Se evaluó la habilidad de los compuestos de prueba para inhibir la quinasa p38 de enzima. Se determinó la habilidad del compuesto de prueba contra cada una de las isoformas p38 α y p38 β de la enzima.

MKK6 humana recombinante (GenBank Número de Acceso G1209672) fue aislada del clon de Image 45578 (Genomics, 1996, 33, 151) y se utilizó para producir la proteína en forma de una proteína de fusión GST en un vector pGEX usando procedimientos análogos a los revelados en J. Han et al., Journal of Biological Chemistry, 1996, 271, 2886-2891. p38 α (GenBank Número de Acceso G529039) y p38 β (GenBank Número de Acceso G1469305) fueron aislados mediante amplificación de PCR de cADN linfoblastoide humano (GenBank Número de Acceso GM1416) y cADN de cerebro fetal humano [sintetizado de mRNA (Clontech, No. de catálogo 6525-1) usando un kit de síntesis de cADN superscript Gibco] respectivamente usando oligonucleótidos diseñados para los extremos 5' y 3' de los genes p38 α y p38 β humanos usando procedimientos análogos a los descritos en J.Han et al., Biochimica et Biophysica Acta, 1995, 1265, 224-227 y Y. Jiang et al., Journal of Biological Chemistry, 1996, 271, 17920-17926.

Ambas isoformas de proteína p38 se expresaron en vectores PET de E.coli. Las isoformas p38 α y p38 β humanas recombinantes se produjeron como proteínas marcadas 5' c-myc, 6His. MKK6 y las proteínas p38 fueron purificadas usando protocolos estándar: la MKK6 de GST se purificó usando una columna de glutatona sefarosa y las proteínas p38 se purificaron usando columnas de quelado de níquel. Las enzimas p38 fueron activadas antes de usarlas mediante incubación con MKK6 por 3 horas a 30°C. La MKK6 expresada por E.coli inactivada retuvo suficiente actividad para

activar totalmente ambas isoformas de p38. Para p38 α , el incubado de activación comprendía p38 α (50 μ l de 10mg/ml), MKK6 (5 μ l de 12mg/ml), 'amortiguador de quinasa' [550 μ l; pH 7.4 amortiguador que comprende Tris HCl (50mM), EGTA (0.1mM), ortovanadato de sodio (0.1mM) y β -mercaptoetanol (0.1%)], [75 μ l de Mg(OCOCH₃)₂ 100mM] y ATP (75 μ l de 1mM). El incubado de activación para p38 β fue similar al anterior excepto porque contenía enzima p38 β (82 μ l a 3.05mg/ml) y 518 μ l de "Solución amortiguadora de Quinasa". Los incubados de activación de p38 α y p38 β se utilizaron bien sea frescos o alicuotados y almacenados a -80°C.

El compuesto de prueba se solubilizó en DMSO (10mM) y se llevaron a cabo diluciones seriales 1:3 en DMSO en placas de polipropileno (Costar 3365). Las diluciones del compuesto se diluyeron posteriormente 1:10 en "Solución amortiguadora de Quinasa" y se transfirieron 10 μ l a una placa de ensayo de microtítulo (Costar 3596). Los pozos de control contuvieron 10 μ l (dilución 1:10 en solución amortiguadora de Quinasa) de DMSO. Se añadieron posteriormente 'Mezcla de Ensayo de Quinasa' [30 μ l; que comprenden Proteína Mielina Básica (Sigma M-1891; 0.5ml de una solución de 6.66mg/ml en "Solución amortiguadora de Quinasa"), enzima p38 α activada (3.8 μ l) y 'Solución amortiguadora de Quinasa' (2.55ml)]. Los pozos de control en cada placa contuvieron bien sea la "Mezcla de Ensayo de Quinasa" anterior (n=6 replicados) o contuvieron "Mezcla de Ensayo de Quinasa" en la que la enzima p38 activada se reemplazó por Solución amortiguadora de Quinasa (n=6 replicados). Se adicionó posteriormente 'ATP Marcado' a todos los pozos [10 μ l; que comprenden ATP 50 μ M, 5 μ Ci ATP ³³P (Amersham International cat. no. AH9968) y 50mM de Mg(OCOCH₃)₂]. Para p38 β , se incluyeron 23 μ l de enzima p38 β activada y "Solución amortiguadora de Quinasa" (2.53 ml) en la "Mezcla de Ensayo de Quinasa".

La concentración final del compuesto de prueba fue de 2.4 μ M–0.001 μ M (n=2 replicados). Las placas de microtítulo se incubaron a temperatura ambiente (con agitación suave) durante 60 minutos y la reacción se detuvo mediante la adición de ácido tricloroacético (TCA) al 20% (50 μ l). La proteína precipitada se capturó sobre placas filtrantes

(PerkinElmer 6005174) utilizando un cosechador Packard Filtermate (lavado TCA 2%) la cual se secó posteriormente durante la noche y se adicionaron 25µl de MICROSCINT O (Packard O6013611) a cada pozo. Las placas se contaron en un contador de escintilación Top Count. Se generaron las curvas de respuesta a dosis utilizando un paquete de análisis de datos automatizado interno y un paquete de ajuste de Origen de curva.

Ensayos in vitro basados en células

(i) PBMC

La capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la producción de TNF α se evaluó mediante la utilización de células mononucleares de sangre periférica humana las cuales sintetizan y secretan TNF α cuando se estimulan con lipopolisacárido (LPS).

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se aislaron a partir de sangre humana heparinizada (10 unidades/ml heparina) mediante centrifugación por densidad (LymphoprepTM; Nycomed). Las células mononucleares se suspendieron nuevamente en "Medio de Cultivo" [medio RPMI 1640 (Sigma R0883) que contiene 50 unidades/ml de penicilina, 50µg/ml de estreptomicina y glutamina 2mM] complementado con suero humano AB inactivado por calor al 1% (Sigma H-1513)]. Los compuestos se solubilizaron en DMSO a una concentración de 20mM, se diluyeron 1:100 en "Medio de Cultivo" y se realizaron diluciones seriales en "Medio de Cultivo" que contiene DMSO al 1%. Se incubaron las PBMCs (2.2×10^5 células en 160µl de Medio de Cultivo) con 20µl de concentraciones variables del compuesto de prueba (cultivos duplicados) ó 20µl de medio de cultivo que contiene DMSO al 1% (pozos de control) durante 30 minutos a 37°C en un incubador humidificado (CO₂ 5%/aire 95%) (Coming 3595 ; placas de cultivo de tejido de 96 pozos de fondo plano). Se adicionaron 20µl de lipopolisacárido [LPS E.Coli 0111:B4 (Sigma L-4130), concentración final 0.1µg/ml] solubilizados en "Medio de Cultivo" a pozos apropiados. Se adicionaron 20µl de Medio de Cultivo a pozos de control de "medio solo". Se incluyeron seis controles "LPS solo" y seis controles "medio solo" en cada placa de 96 pozos.

Se evaluó el compuesto de prueba para actividad inhibitoria de $\text{TNF}\alpha$ sobre un rango de dosis de concentración final de $20\mu\text{M}$ – $0.0001\mu\text{M}$. Cada prueba incluyó un inhibidor de $\text{TNF}\alpha$ conocido, i.e. el inhibidor p38 MAPK, SB203580 (Lee, J.C., et al (1994) Nature 372 p 739-746). Las placas se incubaron durante 24 horas a 37°C (incubador humidificado) después de las cuales se removieron $100\mu\text{l}$ del sobrenadante de cada pozo y se almacenaron a -80°C (placas de 96 pozos de fondo redondo; Corning 3799). Los niveles de $\text{TNF}\alpha$ se determinaron en cada muestra utilizando una ELISA $\text{TNF}\alpha$ humana (utilizando anticuerpos apareados R&D Systems, MAB610 y BAF210).

$$\% \text{ inhibición} = \frac{(\text{LPS solo-medio solo})-(\text{concentración prueba-medio solo})}{(\text{LPS solo} - \text{medio solo})} \times 100$$

(ii) Sangre Humana Entera

La capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la producción de $\text{TNF}\alpha$ también se evaluó en un ensayo de sangre humana entera. La sangre humana entera secreta $\text{TNF}\alpha$ cuando se estimula con LPS.

Se obtuvo la sangre humana heparinizada (10 unidades/ml) a partir de voluntarios. Se adicionaron $160\mu\text{l}$ de sangre entera a placas de 96 pozos de fondo redondo (Corning 3799). Los compuestos se solubilizaron en DMSO a una concentración de 10mM, se diluyeron 1:100 en "Medio de Cultivo" [medio RPMI 1640 (Sigma) que contiene 50 unidades/ml de penicilina, $50\mu\text{g/ml}$ de estreptomycin y glutamina 2mM] y se hicieron diluciones seriales subsecuentemente en medio de cultivo que contiene DMSO al 1%. Se adicionaron $20\mu\text{l}$ de cada concentración de prueba a pozos adecuados (cultivos triplicados)(rango de dosis de concentración final de $10\mu\text{M}$ – $0.0001\mu\text{M}$). Se adicionaron $20\mu\text{l}$ de medio de cultivo RPMI que contiene DMSO al 1% a los pozos de control.

Las placas se incubaron durante 30 minutos a 37°C (incubador humidificado), antes de la adición de $20\mu\text{l}$ de LPS (concentración final

10µg/ml). Se adicionó Medio de Cultivo a los pozos de control. Se incluyeron seis controles de "LPS solo" y seis controles de "medio solo" en cada placa. Se incluyó un inhibidor conocido de la síntesis/secreción de TNFα en cada prueba. Las placas se incubaron durante 6 horas a 37°C (incubador humidificado). Las placas se centrifugaron (2000 rpm durante 10 minutos) y se removieron 80µl de plasma y se almacenaron a -80°C (placas Coming 3799). Los niveles de TNFα se midieron mediante ELISA utilizando anticuerpos apareados de R&D Systems (nos. de catálogo MAB610 y BAF210).

129

Evaluación In vivo

La capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la síntesis de TNFα in vivo se evaluó en un modelo de reto - lipopolisacárido (LPS) de rata. Brevemente, el compuesto se dosificó oralmente (100–0.3mg/kg en DMSO 20% (Sigma D-2650) / PEG 400 60% (Fisher Scientific P/3676/08) / agua desionizada estéril 20%; 5 animales por grupo) a ratas hembra Wistar Alderley Park (AP) (80–100g) en puntos de tiempo apropiados antes del reto con LPS. Los animales de control (10 por grupo) se dosificaron únicamente con vehículo. Se administró LPS (LPS E.Coli 0111:B4 ; Sigma L-4130) intravenosamente (30µg en 0.2 ml solución salina fisiológica estéril (Phoenix Pharma Ltd). Se retó un grupo de control con 0.2 ml de solución salina fisiológica estéril. Se obtuvo sangre 60 minutos más tarde a partir de animales anestesiados y se aisló el suero después de 2 horas de incubación a temperatura ambiente (separados de suero Sarstedt microtubos de 1ml, ref 41.1500.005) y centrifugación. Las muestras de suero se almacenaron a -80 °C antes de la determinación del contenido de TNFα mediante ELISA (R&D Systems Quantikine kIt TNFα de rata, no. de catálogo SRTA00). El % de inhibición de TNFα se calculó como

$$100 - [(\text{compuesto tratado} - \text{control salino}) / \text{control LPS} - \text{control salino}) \times 100]$$

Prueba como agente anti-artrítico

Se probó el compuesto para actividad en un modelo de artritis inducida de pared celular estreptocócica de rata (SCW) [para información

7932

adicional ver Carlson, R.P. y Jacobsen, P.B. (1999) Comparison of adjuvant and streptococcal cell-wall-induced arthritis in the rat. In *In Vivo Models of Inflammation*, eds Morgan, D.W. y Marshall, L.A., Birkhauser Verlag, Basel, Switzerland].

Brevemente, ratas hembra Lewis (160-180g) se sensibilizaron por medio de inyección intra-articular de 5µg de pared celular estreptocócica (Lee Labs, PG-PS 100P) en 20µl solución salina fisiológica estéril dentro del tobillo izquierdo. Se evaluó la sensibilidad 3 días más tarde y se aleatorizaron los animales. Se indujo la artritis 21 días después de la sensibilización (designado día 0) por medio de inyección intravenosa de 100µg de scw (en 500µl de solución salina fisiológica estéril). El compuesto se dosificó oralmente (50-1 mg/kg una vez diariamente) (4 ml/kg) bien sea antes (día -1) o después del ataque de la enfermedad (día +1) (10 animales por grupo de prueba; vehículo HPMC 0.5% (p/v) y polisorbato 80 0.1% (p/v)). Los animales de control (n=10) recibieron únicamente vehículo. También se incluyeron los animales de control "no inducidos" que fueron dosificados con vehículo (5 animales por grupo). Los animales se pesaron sobre una base diaria a partir del día -1 y se midieron los diámetros del tobillo con capilares de Vernier sobre una base diaria a partir del día -1. En la terminación el día 6, se removieron los miembros traseros izquierdos y se fijaron en formalina al 10% para evaluación histológica.

Si bien las propiedades farmacéuticas de los compuestos de la Fórmula I varían con el cambio estructural tal como se espera, en general un compuesto de la Fórmula a proporciona por encima del 50% de inhibición de p38α y/o p38β en concentraciones menores de 1µM. No se observó toxicidad fisiológicamente inaceptable en la dosis efectiva para los compuestos probados de la presente invención.

La siguiente tabla muestra las cifras de IC₅₀ para una selección representativa de los compuestos de acuerdo con la invención cuando se prueban en los anteriores ensayos:

Ejemplo	p38 α (μ M)	Sangre humana entera (μ M)
Compuesto comparador	0.277	3.71
A		
Compuesto comparador	0.041	3.85
B		
2	0.023	0.034
6	0.054	0.435
6(a)	0.081	0.351
7	0.008	0.034
16	0.066	0.084
24	0.019	0.017
25	0.033	0.078

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por citocinas las cuales comprenden un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como tabletas, pastillas, cápsulas suaves o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración mediante inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración mediante insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutáneas, intramuscular o

intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse por medio de procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en el estado de la técnica. Por lo tanto, composiciones proyectadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, endulzantes, saborizantes y/o preservativos.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación sencilla necesariamente variará dependiendo del huésped tratado y la ruta de administración particular. Por ejemplo, una formulación proyectada para administración oral a humanos generalmente contendrá, por ejemplo, desde 0.5 mg hasta 0.5 g de agente activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes la cual puede variar desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 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 de la invención variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y severidad de las condiciones, la edad y sexo del animal o paciente y la ruta de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de la medicina.

En aplicación un compuesto de la Fórmula I para propósitos terapéuticos o profilácticos será administrado generalmente de tal forma que se reciba una dosis diaria en el rango de, por ejemplo, 0.5 mg a 75 mg por kg de peso corporal, dada en dosis divididas si se requiere. En general se administrarán dosis inferiores cuando se emplee una ruta parenteral. De esta forma, por ejemplo, para administración intravenosa, se utilizará generalmente una dosis en el rango de, por ejemplo, 0.5 mg a 30 mg por kg de peso corporal. Similarmente, para administración mediante inhalación, se utilizará una dosis en el rango de, por ejemplo, 0.5 mg a 25 mg por kg de peso corporal. Sin embargo, se prefiere la administración oral, particularmente en forma de tableta. Típicamente, las formas de dosificación unitarias contendrán aproximadamente 1 mg a 500 mg de un compuesto de esta invención.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de condiciones médicas mediadas por citocinas.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un método de tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por citocinas que comprende la administración a un animal de sangre caliente de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o condición médica mediada por citocinas que comprende la administración a un animal de sangre caliente en necesidad del mismo de una cantidad inhibitoria de citosina de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o condición médica mediada por la producción o efecto de las citocinas que comprende la administración a un animal de sangre caliente en necesidad del mismo de una cantidad inhibitoria de citosina de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un método para inhibir la producción o efecto de una citosina en un animal de sangre caliente en necesidad del mismo de una cantidad inhibitoria de p38

quinasa de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

En un aspecto adicional la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por TNF, IL-1, IL-6 o IL-8.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un método de tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por TNF, IL-1, IL-6 o IL-8 que comprende la administración a un animal de sangre caliente de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por TNF.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un método de tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por TNF que comprende la administración a un animal de sangre caliente de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en la inhibición de TNF, IL-1, IL-6 o IL-8.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un método para la inhibición de TNF, IL-1, IL-6 o IL-8 que comprende la administración a un animal de sangre caliente de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en la inhibición de TNF.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un método para la inhibición de TNF que comprende la administración a un animal de sangre caliente de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por p38 quinasa.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un método de tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por p38 quinasa que comprende la administración a un animal de sangre caliente de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor de la p38 quinasa.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un método para proveer un efecto inhibidor de la p38 quinasa que comprende la administración a un animal de sangre caliente de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o un farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, SIDA, choque séptico, falla congestiva del corazón, enfermedad isquémica del corazón o soriasis.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un método de tratamiento de artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, SIDA, choque séptico, falla congestiva del corazón, enfermedad isquémica del corazón o soriasis que comprende la administración a un animal de sangre caliente de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Puede utilizarse un compuesto de la Fórmula I en combinación con otros fármacos y terapias utilizadas en el tratamiento de estados de enfermedad que se pueda beneficiar de la inhibición de citocinas, en particular TNF y IL-1. Por ejemplo, puede utilizarse un compuesto de la Fórmula I en combinación con fármacos y terapias utilizadas en el tratamiento de artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, SIDA, choque séptico, falla congestiva del corazón, enfermedad isquémica del corazón, soriasis y los otros estados de enfermedad mencionados anteriormente en esta descripción.

Por ejemplo, por virtud de su capacidad para inhibir citocinas, un compuesto de la Fórmula I es de valor en el tratamiento de ciertas enfermedades inflamatorias y no inflamatorias que se tratan comúnmente con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo inhibidor de ciclooxigenasa drug (NSAID) tales como indometacina, ketorolac, ácido acetilsalisílico, ibuprofeno, sulindac, tolmetin y piroxicam. La co-administración de un compuesto de la Fórmula I de la presente invención con un NSAID puede resultar en una reducción de la cantidad necesaria del último agente para producir un efecto terapéutico. De aquí se reduce la probabilidad de efectos laterales adversos del NSAID tales como los efectos gastrointestinales. Por lo tanto, de acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en conjunto o mezcla con un agente antiinflamatorio no esteroideo inhibidor de ciclooxigenasa, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

También puede utilizarse un compuesto de la Fórmula I con agentes antiinflamatorios tales como un inhibidor de la enzima 5-lipoxigenasa.

También puede utilizarse un compuesto de la Fórmula I en el tratamiento de condiciones tales como la artritis reumatoide en combinación con agentes antiartríticos tales como el oro, metotrexato, esteroides y penicilamina, y en condiciones tales como la osteoartritis en combinación con esteroides.

También se puede administrar un compuesto de la Fórmula I en enfermedades degradadoras, por ejemplo osteoartritis, con agentes condroprotectores, anti-degradadores y/o reparadores tales como Diacerein, formulaciones de ácido hialurónico tales como Hialan, Rumalon, Arteparon y sales de glucosamina tales como Anril.

Puede utilizarse un compuesto de la Fórmula I en el tratamiento de asma en combinación con agentes antiasmáticos tales como esteroides, broncodilatadores y antagonistas del leucotrieno.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias artritis reumatoide, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y rinitis alérgica puede combinarse un compuesto de la presente invención con agentes tales como inhibidores de TNF- α tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (tales como Remicade, CDP-870 y D₂E₇) y moléculas de inmunoglobulina del receptor TNF (tales como Enbrel.reg.), inhibidores no selectivos de COX-1 / COX-2 (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina), inhibidores de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib) metotrexato de baja dosis, lefunomida; ciclesonida; hidroxidoroquina, d-penicilamina, auranofino u oro parenteral u oral.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con un inhibidor de la biosíntesis del leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) tales como zileuton; ABT-761;

fenileuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; tiofen-2-alquilsulfonamidas N-(5-sustituidas); 2,6-di-tert-butilfenol hidrazonas; metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos 2-cianonaftaleno piridinil-sustituidos tales como L-739,010; compuestos 2-cianoquinolina tales como L-746,530; indol y compuestos quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con un antagonista del receptor para los leucotrienos LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄ seleccionado del grupo que consiste de fenotiazin-3-onas tales como L-651,392; compuestos amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencencarboximidamidas tales como BIII 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con un inhibidor de PDE4 incluyendo los inhibidores del isomorfo de PDE4D.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con antagonistas del receptor antihistamínico H₁. tales como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina, y clorfeniramina.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con un antagonista gastroprotector del receptor H₂.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoceptor α_1 y α_2 , tales como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, y clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirenzepina; y telenzepina.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con agonistas del adrenoceptor β_1 a β_4 tales como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol; o metilxantaninas que incluyen teofilina y aminofilina; cromoglicato de sodio; o antagonista del receptor muscarínico (M1, M2, y M3).

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con un factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF-1) mimético.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con un glucocorticoide inhalado con efectos laterales sistémicos reducidos, tales como prednisona, prednisolona, flunisólida, triamcinolona acetónida, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, y furoato de mometasona.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con un inhibidor de las metaloproteasas de matriz (MMPs), i.e., las estromelisinas, las collagenasas, y las gelatinasas, así como también agrecanasa; especialmente collagenasa-1 (MMP-1), collagenasa-2 (MMP-8), collagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-12.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con otros moduladores de la función del receptor de quimocina tales como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con agentes antivirales tales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir, y compuestos antisepsis tales como Valant.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con agentes cardiovasculares tales como bloqueadores del canal de calcio, agentes disminuidores de lípido tales como estatinas, fibratos, beta-bloqueadores, inhibidores Ace, antagonistas del receptor de Angiotensin-2 e inhibidores de la agregación de plaquetas.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con agentes del SNC tales como antidepresivos (tales como sertralina), fármacos anti-Parkinsonianos (tales como deprenil, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la captación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de Nicotina, agonistas de Dopamina e inhibidores de la sintasa de óxido nítrico neuronal), y fármacos anti-Alzheimer tales como donepezil, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofina o metrifonato.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con (i) inhibidores de triptasa; (ii) antagonistas del factor de activación de plaquetas (PAF); (iii) inhibidores de la enzima convertidora de interleucina (ICE); (iv) inhibidores de IMPDH; (v) inhibidores de adhesión molecular que incluyen antagonistas VLA-4; (vi) catepsinas; (vii) inhibidores de MAP quinasa; (viii) inhibidores de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonistas del receptor quinín-B₁ y B₂; (x) agentes anti-gota, e.g., colquicina; (xi) inhibidores de xantina oxidasa, e.g., alopurinol; (xii) agentes uricosuricos, e.g., probenecid, sulfinpirazona, y benzbromarona; (xiii) secretagogos de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblasto, e.g., factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) factor

estimulante de colonia de macrófago de granulocito (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonistas del receptor de Taquiquinina NK_1 y NK_3 seleccionados del grupo que consiste de NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418; (xx) inhibidores de elastasa seleccionados del grupo que consiste de UT-77 y ZD-0892; (xxi) inhibidores de la enzima convertidora de TNF (TACE); (xxii) inhibidores de la sintasa de óxido nítrico inducido (iNOS) o (xxiii) molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en células TH2, (antagonistas CRTH2).

También puede utilizarse un compuesto de la Fórmula I en combinación con agentes de osteoporosis tales como roloxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno o fosamax y agentes inmunosupresores tales como FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina, y metotrexato.

También puede utilizarse un compuesto de la Fórmula I en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de osteoartritis. Agentes adecuados para ser utilizados en combinación incluyen agentes antiinflamatorio no esteroideos estándar (de aquí en adelante NSAIDs) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofen, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, inhibidores de COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib, analgésicos y terapias intraarticulares tales como corticosteroides y ácidos hialurónicos tales como hialgan y sinvisc y antagonistas del receptor P2X7.

También puede utilizarse un compuesto de la Fórmula I en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de cáncer. Agentes adecuados para ser utilizados en combinación incluyen:

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tal como se utilizan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamido, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucil, busulfan y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósida, hidroxiurea,

7/14/14

gemcitabina y paclitaxel (Taxol®); antibióticos antitumor (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etoposida y teniposida, amsacrina, topotecan y camptotecina);

(ii) agentes citoestáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y idoxifeno), reguladores bajos del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) y inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasteride;

(iii) Agentes que inhiben la invasión celular de cáncer (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo EGFR inhibidores de la familia tirosina quinasa tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocito;

(v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento vascular endotelial, (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento anti-vascular endotelial celular bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como aquellos revelados en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que trabajan por medio de otros mecanismos (por ejemplo linomida, Inhibidores de la función de integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);

(vi) agentes de daño vascular tales como Combretastatina A4 y compuestos revelados en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 y WO02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que están dirigidas a los objetivos listados anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) aproximaciones de terapia de genes, que incluyen por ejemplo aproximaciones al reemplazo de genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, aproximaciones de GDEPT (terapia pro-fármaco de enzima dirigida a gen) tales como aquellas que utilizan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nítroreductasa bacteriana y aproximaciones para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia tales como terapia de gen de resistencia multi-fármaco; e

(ix) aproximaciones de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo aproximaciones ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleuquina 2, Interleuquina 4 o factor estimulante de colonia de granulocito-macrófago, aproximaciones para disminuir la anergia de células T, aproximaciones utilizando células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citosina, aproximaciones utilizando líneas celulares de tumor transfectadas con citosina y aproximaciones utilizando anticuerpos anti-idiotípicos.

Si se formulan como una dosis fija tales productos de combinación emplean un compuesto de la Fórmula I dentro del rango de dosificación aquí descrito y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su rango de dosificación aprobado. Se contempla el uso secuencial cuando una formulación de combinación no es apropiada.

Si bien un compuesto de la Fórmula I es de valor principalmente como un agente terapéutico para uso en animales de sangre caliente (Incluyendo el hombre), también es útil siempre que se requiera para inhibir los efectos de las citocinas. Por lo tanto, es útil como un estándar farmacológico para uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la investigación de nuevo agentes farmacológicos.

Se ilustrará ahora la invención en el siguiente Ejemplo no limitante en el cual, a menos de que se afirme otra cosa:-

(i) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, i.e. en el rango de 17 a 25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como argón a menos de que se afirme otra cosa;

(ii) las evaporaciones se llevaron a cabo por medio de evaporación rotatoria *in vacuo* y se realizaron procedimientos elaborados después de la remoción de residuos sólidos por filtración;

(iii) se realizaron la cromatografía en columna (mediante el procedimiento instantáneo) y la cromatografía líquida de presión media (MPLC) sobre sílice Merck Kieselgel (Art. 9385) o sílice de fase reversa Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) obtenida de E. Merck, Darmstadt, Alemania o se realizó la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) sobre sílice de fase reversa C18, por ejemplo en una columna preparativa de fase reversa Dynamax C-18 60Å;

(iv) se dan los rendimientos únicamente para ilustración y no son necesariamente el máximo obtenible;

(v) se confirmó la estructura de un compuesto de la Fórmula I de la

invención por medio de las técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN) y espectro de masas; los datos de espectro de masas de bombardeo rápido de átomos (FAB) se obtuvieron utilizando un espectrómetro Platform y, cuando es apropiado, se recogieron tanto los datos de ión positivo o los datos de ión negativo; los valores de desplazamiento químico de RMN se midieron en la escala delta [los espectros de resonancia magnética protónica se determinaron utilizando un espectrómetro Varian Gemini 2000 operando a una intensidad de campo de 300MHz o en un espectrómetro Bruker AM250 operando a una intensidad de campo de 250MHz]; se utilizaron las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br, amplio;

(vi) los puntos de fusión no son corregidos y se determinaron utilizando un aparato de punto de fusión automático Mettler SP62 o un aparato de baño de aceite; y

(vii) se han utilizado las siguientes abreviaturas:-

DMA	<u>N,N</u> -dimetilacetamida
DMF	<u>N,N</u> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
THF	tetrahidrofurano
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- N,N,N',N'-tetrametiluronio

Ejemplo 1

***N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazoline-3(4*H*)-il]benzamida**

Se agregó trietilortoformiato (0.549 ml) a una mezcla agitada de 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benzamida (0.270 g) y ácido acético glacial (0.047 ml) en etanol (5 ml). La mezcla se calentó hasta 80°C y se agitó por 16 horas. La mezcla de reacción fue evaporada, disuelta en cloruro de metileno y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica fue evaporada y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre una columna de

intercambio iónico (columna isolute SCX de International Sorbent Technology Limited, Hengoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) usando inicialmente metanol y luego una mezcla 99:1 de metanol y solución de amoníaco acuoso para dar el compuesto del título (0.102 g); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 0.54 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.84 (m, 1H), 3.52 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 432.

La 2-amino-N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma:-

A una solución agitada de cloruro de 4-metil-3 nitrobenzoilo (20 g) en cloruro de metileno (200 ml) a 0°C se le agregó una mezcla de ciclopropilamina (7.62 ml) y trietilamina (28 ml). La mezcla se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se agitó por 16 horas adicionales. La mezcla de reacción se evaporó *in vacuo* y se adicionó una solución saturada de NaHCO₃. El sólido precipitado fue filtrado y lavado con *iso*-hexano y se secó (sulfato de magnesio) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (22.9 g); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 0.60 (m, 2H), 0.72 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.67 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 221.

Una suspensión de N-ciclopropil-4-metil-3-nitrobenzamida (22.92 g) y paladio sobre carbón al 10% (2 g) en etanol (500 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno por 16 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a través de tierra de diatomácea (Celite®) y el filtrado fue evaporado hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (17.1 g); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 0.53 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 8.09 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 191.

A) Se agregó 3-amino-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (5.50 g) a una solución agitada de ácido 5-cloro-2-nitrobenzónico (7.59 g), N,N-diisopropiletilamina (12.2 ml) y HATU (14.3 g) en DMF (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción se vertió

147

en una solución saturada de NaHCO_3 (1000 ml) y el sólido resultante fue filtrado y secado (sulfato de magnesio) al vacío a 40°C . Así se obtuvo 5-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida (10.02 g); Espectro de RMN: (DMSO-d_6) 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.37 (d, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{Na}^+$ 396.

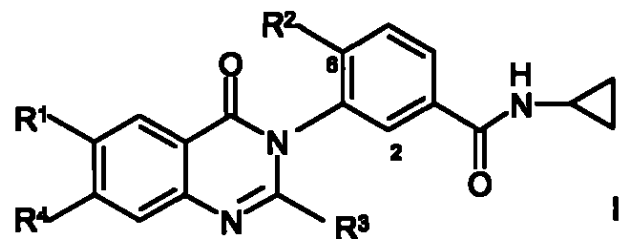
B) Se agregó 1- metilhomopiperazina (1.25 ml) a una solución agitada de 5-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida (0.6 g) en DMSO (5.0 ml). La mezcla se calentó hasta 80°C y se agitó por 16 horas. La mezcla enfriada fue vertida en una solución saturada de NaHCO_3 (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y cloruro de metileno (100 ml). Los extractos orgánicos fueron combinados, secados (sulfato de magnesio), concentrados a presión reducida y el residuo fue triturado con acetato de etilo/iso-hexano. El sólido resultante fue filtrado y secado al vacío a 40°C . Así se obtuvo *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-nitrobenzamida (0.34 g); Espectro de RMN: (DMSO-d_6) 0.57 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.87 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 452.

C) Se agregó Paladio-sobre-carbón al 10% (0.05 g) a una suspensión agitada de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-nitrobenzamida (0.304 g) en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de gas de hidrógeno a una presión de 10 bar (10×10^5 Pa). Después de la cesación de captación de hidrógeno, el catalizador fue removido mediante filtración a través de tierra de diatomácea (Celite®). El filtrado fue concentrado a presión reducida, que produjo la 2-amino- *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benzamida (0.27 g) cruda que se usó sin purificación adicional; Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 422.

Ejemplo 2

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, el material de partida apropiado reaccionó con trietilortoformiato para dar los compuestos descritos en la Tabla 1.

Tabla 1



R ⁴	R ³	R ¹	R ²	Método	Nota
H	H	4-etilpiperazin-1-ilo	Me	Ej 1	a
H	H	4-isopropilpiperazin-1-ilo	Me	Ej 1	b
H	H	(3S)-3-metilpiperazin-1-ilo	Me	Ej 1	c
H	H	(3R)-3-metilpiperazin-1-ilo	Me	Ej 1	d
H	H	4-(2-hidroxietil) piperazin-1-ilo	Me	Ej 1	e
H	H	4-(<i>ter</i> -butilcarboxilato) piperazin-1-ilo	Me	Ej 1	f
H	H	4-(<i>ter</i> -butilcarboxilato) 1,4-diazepan-1-ilo	Me	Ej 1	g
H	H	4-metilpiperazin-1-ilo	CF ₃	Ej 1	h
H	H	4-[<i>ter</i> -butilacetil]piperazin-1-ilo	Me	Ej 1	i
H	H	(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-ilo	Me	Ej 1	j
H	H	(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-ilo	Me	Ej 1	k
H	H	4-(metilsulfonil)piperazin-1-ilo(AZ12203370)	Me	Ej 1	l
F	H	4-metilpiperazin-1-ilo (AZ12263849)	Me	Ej 1	m
F	H	H (AZ12195830)	Me	Ej 1	n
MeO	H	H (AZ12280352)	Me	Ej 1	o
H	H	<i>ter</i> -butil(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (AZ12264941)	Me	Ej 1	p

148

Notas

a) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.02 (t, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.25 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 432.

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-etilpiperazin-1-il)benzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1, que está relacionado con la preparación de los materiales de partida, la *N*-etilpiperazina reaccionó con 5-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida para dar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-etilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.02 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.83 (m, 1H), 3.49 (m, 4H), 7.06 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.91 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 452.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-etilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de Masas: M+H⁺ 422.

b) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN (DMSO_d₆): 0.54 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 0.99 (d, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.59 (m, 4H), 2.67 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.25 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 446.

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzamida usada como un material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-isopropilpiperazina reaccionó con 5-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida para dar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 0.99 (d, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.54 (m, 4H), 2.68 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.48 (m, 4H), 7.05 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.90 (s, 1H); Espectro de Masas M+H⁺ 466.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de Masas: M+H⁺ 436.

c) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 1.03 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.28 (t, 1H), 2.64 (t, 1H), 2.80 (m, 3H), 2.98 (d, 1H), 3.64 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 418.

La 2-amino- *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]benzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que se relaciona con la preparación de material de partida, la (S)-2-metilpiperazina reaccionó con 5-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida para dar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.05 (d, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.79 (m, 4H), 3.00 (d, 1H), 3.93 (t, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.88 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 438.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de Masas: $M+H^+$ 408.

d) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.53 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 1.04 (d, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.31 (t, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.81 (m, 3H), 3.00 (d, 1H), 3.66 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 418.

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]benzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de material de partida, la (R)-2-metilpiperazina reaccionó con 5-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida para dar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.04 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.98 (d, 1H), 3.92 (t, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.35 (d, 1H), 9.88 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 438.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R)-3-metilpiperazine-1-il]-2-nitrobenzamida se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de Masas: $M+H^+$ 408.

e) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.57 (m, 4H), 2.83 (m, 1H), 3.26 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 448.

784

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]benzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-piperazina etanol reaccionó con 5-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida para dar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.44 (t, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.83 (m, 1H), 3.50 (m, 6H), 4.46 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.90 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 468.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-nitrobenzamida se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de Masas: M+H⁺ 438.

f) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 3H), 0.69 (m, 3H), 1.42 (s, 16H), 2.12 (s, 4H), 2.85 (m, 2H), 3.28 (m, 9H), 3.47 (m, 8H), 7.51 (m, 3H), 7.64 (m, 3H), 7.79 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.42 (m, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 504.

El *ter*-butil 4-{4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]fenil}piperazin-1-carboxilato usado para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida reaccionó con ácido 5-fluoro-2-nitrobenzónico para dar 5-fluoro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.58 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.76 (m,

1H), 7.94 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 10.25 (s, 1H); Espectro de Masas: M-H⁺ 356.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de material de partida, el *ter*-butil-piperazin-1-carboxilato reaccionó con 5-fluoro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida a *ter*-butil 4-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenil}piperazin-1-carboxilato; Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 0.58 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.50 (m, 8H), 7.06 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.93 (s, 1H); Espectro de Masas: M-H⁺ 522.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, el *ter*-butil 4-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenil}piperazin-1-carboxilato se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 0.56 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.97 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 6.00 (s, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 9.74 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 494.

g) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO-d₆ at 373K) 0.55 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.82 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.20 (t, 2H), 3.61 (m, 6H), 7.27 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.42 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 518.

El *ter*-butil 4-{4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]fenil}-1,4-diazepan-1-carboxilato usado para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de material de partida, el *ter*-butil-1,4-diazepan-1-carboxilato reaccionó con 5-fluoro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida a *ter*-butil 4-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenil}-1,4-

diazepan-1-carboxilato; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.59 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.74 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.65 (m, 8H), 6.91 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.37 (m, 1H), 9.82 (d, 1H); Espectro de Masas: M-H⁺ 536.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, el *ter*-butil 4-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenil}-1,4-diazepan-1-carboxilato se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.81 (m, 2H), 2.26 (m, 3H), 2.81 (m, 1H), 3.38 (m, 8H), 5.62 (s, 2H), 6.67 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.72 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 508.

h) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 3H), 0.85 (m, 2H), 2.37 (s, 4H), 2.61 (m, 6H), 2.78 (m, 1H), 3.35 (m, 5H), 6.79 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 8.07 (m, 1H); Espectro de Masas: M-H⁺ 470.

La 2-amino-*N*-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

A una solución agitada de ácido 3-nitro-4-(trifluorometil)benzóico (9.4 g) en cloruro de metileno (80 ml) a 0°C se le agregó cloruro de oxalilo (7 ml) por gotas, seguido por DMF (1 gota). La reacción se tibió hasta temperatura ambiente y se agitó por 4 horas. El solvente fue evaporado *in vacuo*. El residuo fue resuspendido en cloruro de metileno (80 ml) y se adicionó una mezcla de ciclopropilamina (3.3 ml) y diisopropiletilamina (16.7 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó por 90 minutos. La mezcla de reacción fue evaporada. Se agregó HCl 2N (200 ml) al residuo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con HCl 2N (2 x 150 ml), solución saturada de NaHCO₃ (3 x 100 ml), salmuera (100 ml) y luego se secó (sulfato de magnesio) y evaporó *in vacuo* para dar el compuesto del título (10.85g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.60 (m, 2H), 0.72 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 8.14

(m, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.88 (m, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 275.

Una suspensión de *N*-ciclopropil-3-nitro-4-(trifluorometil)benzamida (22.92 g) y paladio sobre carbón al 10% (2 g) en etanol (500 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno por 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomácea (Celite®) y el filtrado fue evaporado hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (17.1 g); Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.52 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 8.37 (m, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 245.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la 3-amino-*N*-ciclopropil-4-(trifluorometil)benzamida reaccionó con ácido 5-fluoro-2-nitrobenzónico para dar *N*-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-(trifluorometil)fenil]-5-fluoro-2-nitrobenzamida; Espectro de Masas: $M-H^+$ 410.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de material de partida, la *N*-metilpiperazina reaccionó con *N*-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-(trifluorometil)fenil]-5-fluoro-2-nitrobenzamida a *N*-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.58 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.87 (s, 2H), 8.06 (m, 2H), 8.78 (m, 1H), 10.28 (s, 1H); Espectro de Masas: $M-H^+$ 491.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de Masas: $M+H^+$ 462.

i) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.55 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 2.69 (m, 4H), 2.85 (m,

1H), 3.17 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 7.50 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 518.

El *ter*-butil (4-{4-amino-3-[(5-{[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}amino)carbonil]fenil}piperazin-1-il)acetato usado para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, el *ter*-butil piperazin-1-ilacetato reaccionó con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para dar *ter*-butil (4-{3-[(5-{[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}amino)carbonil]-4-nitrofenil}piperazin-1-il)acetato; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.58 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.66 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.53 (m, 4H), 7.09 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 9.93 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 538.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, el *ter*-butil (4-{3-[(5-{[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}amino)carbonil]-4-nitrofenil}piperazin-1-il)acetato se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de Masas: $M-H^+$ 506.

j) El producto arrojó los siguientes datos: Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.04 (d, 3H), 2.13 (m, 9H), 2.85 (m, 3H), 3.66 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 432.

La 2-amino- *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3*S*)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]benzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de material de partida, la (S)-2-metilpiperazina reaccionó con 5-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida para dar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3*S*)-3-metilpiperazin-1-il]-2-

nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.05 (d, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.79 (m, 4H), 3.00 (d, 1H), 3.93 (t, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.88 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 438.

Se agregó 1-yodometano (0.081 ml) a una mezcla agitada de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida (0.517 g) y carbonato de potasio (0.686 g) en DMA (1.50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua (15 ml) y el sólido resultante fue filtrado y secado al vacío a 40°C. Así se obtuvo *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida (0.365 g); Espectro de RMN: 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.06 (d, 3H), 2.09 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.89 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 452.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3S)-3,4-dimetilpiperazine-1-il]-2-nitrobenzamida se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de Masas M+H⁺ 422.

k) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 0.53 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 1.06 (d, 3H), 2.16 (m, 9H), 2.84 (m, 3H), 3.66 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 432.

La 2-amino- *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]benzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de material de partida, la (R)-2-metilpiperazina reaccionó con 5-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida para dar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-

Aho

nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.04 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.98 (d, 1H), 3.92 (t, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.35 (d, 1H), 9.88 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 438.

158

Se agregó 1-yodometano (0.050 ml) a una mezcla agitada de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida (0.32 g) y carbonato de potasio (0.43 g) en DMA (1.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua (15 ml) y el sólido resultante fue filtrado y secado al vacío a 40°C. Así se obtuvo *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida (0.21 g); Espectro de RMN: 0.55 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 1.05 (d, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.89 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 452.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de Masas: M+H⁺ 422.

l) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.62 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 3.28 (m, 4H), 3.42 (m, 4H), 7.51 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+Na⁺ 504.

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]benzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la 1-(metilsulfonyl)piperazina reaccionó con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para dar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-

764

il]-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.64 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.26 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 7.13 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.08 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.95 (s, 1H); Espectro de Masas: M-H⁺ 500.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-2-nitrobenzamida se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de Masas: M+H⁺ 472.

m) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.73 (s, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.55 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 7.51 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+Na⁺ 436.

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida reaccionó con ácido 4,5-difluoro-2-nitrobenzónico a *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4,5-difluoro-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.63 (d, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.42 (m, 2H), 10.31 (s, 1H); Espectro de Masas: M-H⁺ 374.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-metilpiperazina reaccionó con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4,5-difluoro-2-nitrobenzamida a *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.73 (s, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.48 (d, 4H), 2.75 (m, 1H), 3.35 (m, 4H), 7.21 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 10.00 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 456.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.61 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.79 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 6.36 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.72 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 426.

n) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.62 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.53 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 338.

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-fluorobenzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma :-

A una solución agitada de 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (2.85 g) y ácido 4-fluoro-2-nitrobenzónico (4.21 g) en dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente se le agregó una mezcla de HATU (6.86 g) y piridina (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas adicionales. La mezcla de reacción fue evaporada. El residuo fue dividido entre cloruro de metileno y solución saturada de NaHCO₃. El extracto acuoso resultante se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua. El sólido precipitado fue filtrado y la fase orgánica secada (sulfato de magnesio) y evaporada. Los sólidos combinados fueron triturados con dietil éter para dar el compuesto del título como un sólido (3.84 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.59 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.09 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.42 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 358.

Una suspensión de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-fluoro-2-nitrobenzamida (0.49 g) y paladio sobre carbón al 10% (0.05 g) en etanol (40 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno por 16 horas. La

mezcla de reacción fue filtrada a través de tierra de diatomácea (Celite) y el filtrado fue evaporado hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido (0.57 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.75 (s, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 8.41 (d, 1H), 9.79 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 328.

o) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.21 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 350.

La 2-amino-*N*-(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)-4-metoxibenzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma:-

A una solución agitada de 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (1.47 g) y ácido 4-metoxi-2-nitrobenzónico (2.00 g) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente se le agregó una mezcla de HATU (3.55 g) y piridina (1.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas adicionales. La mezcla de reacción fue evaporada. El residuo fue dividido entre cloruro de metileno y solución saturada de NaHCO₃. El extracto acuoso resultante se extrajo con cloruro de metileno. El sólido precipitado fue filtrado para dar el compuesto del título como un sólido (2.86 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.59 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.15 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 370.

Una suspensión de *N*-(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)-4-metoxi-2-nitrobenzamida (2.00 g) y paladio sobre carbón al 10% (0.21 g) en etanol (100 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno por 16 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a través de tierra de diatomácea (Celite®) y el filtrado fue evaporado hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido (1.81 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 6.19 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.61

(s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.51 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 340.

p) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.37 (d, 9H), 1.97 (m, 2H), 2.14 (m, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.42 (m, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 516.

El *ter*-butil(1*S*,4*S*)-5-{4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]fenil}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato usado como material de partida se preparó de la siguiente forma :-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1, que está relacionada con la preparación de materiales de partida, y *ter*-butil(1*S*,4*S*)-(-)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato reaccionó con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para dar *ter*-butil(1*S*,4*S*)-5-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenil}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.59 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.39 (d, 9H), 2.00 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.66 (t, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.87 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.90 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 536.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1, que está relacionada con la preparación de materiales de partida, el *ter*-butil(1*S*,4*S*)-5-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenil}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.58 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.37 (d, 9H), 1.88 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.70 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.76 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 506.

Ejemplo 3

Ácido [4-{3-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]piperazin-1-il]acético (AZ12189157)

A una solución agitada de *ter*-butil-[4-{3-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]piperazin-1-il]acetato (0.28 g) en cloruro de metileno (10 ml) se le agregó HCl 4N en dioxano (3 ml). Después de 72 horas se agregó agua (15 ml) y la solución fue vertida en una columna de intercambio iónico (columna Isolute SCX-2 de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, REINO UNIDO). La columna se lavó con with agua (2 x 50 ml), metanol (2 x 50 ml) y el producto se eluyó con amoníaco 2N en metanol. Las fracciones que contienen producto fueron evaporadas *in vacuo*, la trituración con *iso*-hexano/acetato de etilo produjo el compuesto del título (0.21 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.61 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.70 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.09 (s, 2H), 3.28 (m, 4H), 7.49 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.44 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 462.

Ejemplo 4

N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida (AZ12265665)

Una solución de *ter*-butil(1S,4S)-5-(3-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (0.30 g) y formaldehído acuoso al 38% (0.42 ml) en ácido fórmico (5 ml) se agitó a 90°C por 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se agregó bicarbonato de sodio, se evacuó hasta sequedad. El residuo fue dividido entre cloruro de metileno y solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica fue lavada con agua y secada (sulfato de magnesio). El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre una columna de intercambio iónico (columna Isolute SCX-2 de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, REINO UNIDO) usando inicialmente cloruro de metileno y luego una mezcla 49:1 de metanol y solución acuosa de amoníaco para dar el compuesto del título (0.137 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.96 (m,

1H), 2.14 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.57 (d, 1H), 2.87 (m, 2H), 3.29 (d, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 4.50 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 430.

Ejemplo 5

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida

A una suspensión agitada de ácido 4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzónico (0.2 g) y DMF (0.05 ml) en cloruro de metileno (4 ml) a 35°C se agregó cloruro de tionilo (0.019 ml). La solución amarilla resultante se agitó a 35°C por 2.5 horas. La mezcla de reacción fue concentrada para dar sólido amarillo / naranja. El sólido se agitó en cloruro de metileno (4 ml) a temperatura ambiente y se agregó ciclopropilamina (0.37 ml), se agitó por 10 minutos y se concentró. El sólido resultante fue dividido entre acetato de etilo (5 ml) y una solución saturada de NaHCO_3 (2.5 ml). La capa acuosa fue separada y la capa orgánica fue lavada con salmuera (5 ml). La fase orgánica fue concentrada para dar una espuma amarilla y sólido blanco. La mezcla fue triturada con tolueno (5 mL) y filtrada para remover los residuos inorgánicos. La solución de tolueno fue concentrada para dar una goma amarilla que se disolvió en cloruro de metileno y se concentró (3 veces) para dar el compuesto del título como una espuma amarilla (171 mg); Espectro de RMN: (DMSO-d_6) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 3.29 (m, 4H), 7.48 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 418.

El ácido 4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzónico usado para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

A una solución agitada de 5-bromo-2-aminobenzoato de metilo (10.0 g) y 3-amino-4-metilbenzoato de metilo (7.90 g) en tolueno (100 ml) a 50°C se le agregaron trietilortoformiato (8.12 ml) ácido acético glacial (2.50 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo por 16 horas. Los sub-productos de alcohol fueron destilados usando condiciones de Dean-stark y la reacción

fue enfriada a temperatura ambiente. El sólido resultante fue recolectado mediante filtración, lavado con tolueno (2 x 20 ml) y secados *in vacuo* a 40°C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (13.1 g); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 2.16 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.01 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.34 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 373.

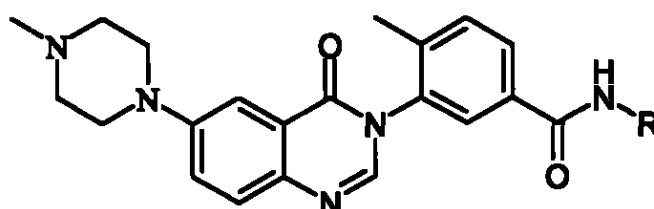
A una suspensión agitada de 3-(6-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzoato de metilo (15.0 g), Cs₂CO₃ (26.2 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil racémico (1.88 g), acetato de paladio (0.46 g) en tolueno anhidro (150 ml) a temperatura ambiente se le agregó *N*-metil piperazina (5.99 ml). La mezcla se calentó hasta 100°C y se agitó por 16 horas. Los sólidos inorgánicos fueron removidos por filtración en caliente y el filtrado se dejó enfriar hasta temperatura ambiente con agitación para cristalizar el producto. La mezcla se agitó por 16 horas y el sólido fue aislado mediante filtración, lavado con tolueno (3 x 10 ml) y secado *in vacuo* a 40°C para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (8.44 g); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 2.15 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 3.29 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.98 (m, 2H), 8.07 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 393.

A una suspensión agitada de 4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzoate de metilo (0.5 g) en metanol (5 ml) a 65°C se le agregó NaOH 1N (1.6 ml) y se agitó a 65°C por 30 minutos. La mezcla fue acidificada mediante la adición de HCl 1N (1.6 ml) durante 5 minutos y la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente durante 1 hora y se agitó por 30 minutos adicionales. El sólido resultante fue aislado por filtración, lavado con agua (2 mL), metanol/agua (1:1, 2 mL), metanol (2 x 2 mL) y secado al vacío a 40°C para dar el compuesto del título como un sólido blanco mate (0.4 g); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 2.14 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.25 (m, 8H), 7.57 (m, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.12 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 379.

Ejempl 6**N-ciclobutil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida**

Se agregó oxiclورو de fósforo (0.08 ml) a una mezcla de ácido 4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzóico (0.30 g), ciclobutilamina (0.09 ml) y piridina (5 ml) y el resultante se calentó hasta 120°C por 5 minutos en un microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetrón de 300W). La mezcla fue evaporada. El residuo fue dividido entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y evaporada mediante cromatografía de columna sobre una columna de sílice usando inicialmente cloruro de metileno y luego una mezcla 9:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Así se obtuvo el compuesto del título (0.16 g); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 1.68 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 3.29 (m, 4H), 4.42 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.60 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 432.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6, el ácido 4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzóico reaccionó con la amina apropiada para dar los compuestos descritos en la Tabla 2

Tabla 2

R	Método	Nota
1-Metilciclopropilo (AZ12225481)	Ej 5	a
Ciclopentilo	Ej 5	b
Ciclopent-3eno	Ej 5	c

Notas

a) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO-d_6) 0.61 (m, 2H), 0.74 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 7.50 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.65 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 432.

El clorhidrato de (1-metilciclopropil)amina usado como material de partida se preparó de la siguiente forma :-

Se agregó azida de difenilfosforilo (10.5 ml) a una mezcla agitada de ácido 1-metilciclopropano carboxílico (4.88 g) y trietilamina (6.8 ml) en *ter*-butanol anhidro (100 ml) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se calentó hasta 50°C y se agitó por 15 minutos. La mezcla de reacción fue entonces calentada hasta 100°C y agitada por 16 horas. La mezcla de reacción fue evaporada, disuelta en dietil éter y lavada con solución saturada de NaHCO_3 , agua y secada (sulfato de magnesio) para dar el compuesto del título como un sólido (3.61 g); Espectro de RMN: (DMSO-d_6) 0.45 (m, 2H), 0.58 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 7.01 (s, 1H).

Se disolvió *ter*-butil(1-metilciclopropil)carbarnato (3.60 g) en HCl al 10% en metanol (20 ml) y se calentó hasta 50°C por 6 horas. La mezcla de reacción fue evaporada *in vacuo* y se adicionó dietil éter. La mezcla fue evaporada para dar el compuesto del título como un sólido (2.24 g); Espectro de RMN: (DMSO-d_6) 0.60 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 8.45 (s, 3H).

b) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de Masas $\text{M}+\text{H}^+$ 446.

c) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO-d_6) 2.14 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 4.56 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.50 (d, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 444.

Ejemplo 7***N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-propil-1,4-diazepan-1-il)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida**

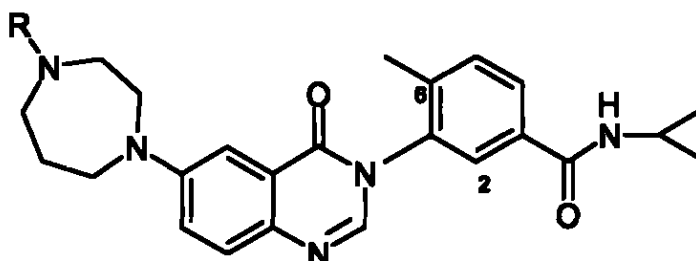
Se agregó 1-yodopropano (0.039 ml) a una mezcla agitada de *N*-ciclopropil-3-[6-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (0.150 g) y carbonato de potasio (0.199 g) en DMA (0.50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua (20 ml), el sólido resultante fue filtrado y secado (sulfato de magnesio) al vacío a 40°C. Así se obtuvo el compuesto del título (0.098 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 0.80 (t, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.36 (t, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 3.56 (m, 4H), 7.23 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 460.

La *N*-ciclopropil-3-[6-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Se disolvió *ter*-butil 4-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato (1.04 g) en HCl al 10% en metanol (20 ml) y se calentó hasta 40°C por 90 minutos. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo basificado con una solución saturada de NaHCO₃. El pH de la solución se ajustó hasta pH 4-5 con ácido cítrico 1N y la solución se vertió en una columna de intercambio iónico (columna isolute SCX-2 de International Sorbent Technology Limited, Hengoed, Mid-Glamorgan, REINO UNIDO). La columna fue lavada con agua (2 x 50 ml), metanol (2 x 50 ml) y el producto eluido con amoníaco 2N en metanol. Las fracciones que contienen producto fueron evaporadas *in vacuo* para dar el compuesto del título (0.75 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 2.86 (m, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.95 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 418.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 7, la *N*-ciclopropil-3-[6-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida reaccionó con el haluro de alquilo apropiado para dar los compuestos descritos en la Tabla 3.

Tabla 3



R	Método	Nota
Etilo (AZ12188893)	Ej 6	a
2-Amino-2-oxoetilo (AZ12188901)	Ej 6	b
2-Metoxietilo (AZ12188894)	Ej 6	c
Ciclopropilmetilo (AZ12188892)	Ej 6	d

Notas

a) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.52 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 0.96 (t, 3H), 1.87 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 3.54 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.40 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 446.

b) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.54 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.81 (m, 3H), 2.99 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 475.

c) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.54 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.59 (m, 4H), 2.84 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.40 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 476

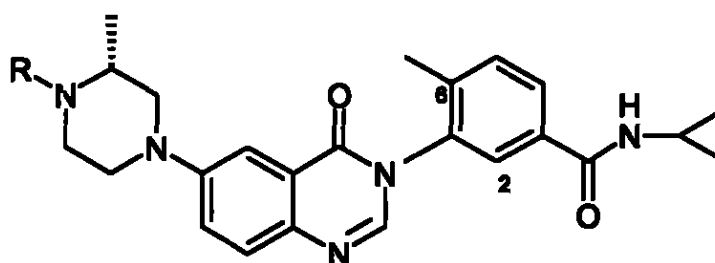
170

d) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 0.02 (m, 2H), 0.40 (m, 2H), 0.52 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.81 (m, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.39 (m, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 472.

Ejemplo 8

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 7, el material de partida *N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida reaccionó con el reactivo de alquilación apropiado para dar los compuestos descritos en la Tabla 4.

Tabla 4



R	Método	Nota
Etilo (AZ12263563)	Ej 6	a
Isopropilo (AZ12264041)	Ej 6	b
Ciclopropilmetilo (AZ12264627)	Ej 6	c

a) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 0.57 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.00 (t, 3H), 1.08 (d, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.87 (m, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.43 (m, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 446.

b) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 0.88 (d, 3H), 1.09 (d, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.85 (m, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.65 (m, 2H),

473

7.46 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 460.

c) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) - 0.01 (m, 2H), 0.36 (m, 2H), 0.45 (m, 2H), 0.58 (m, 2H), 0.75 (m, 1H), 0.96 (d, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.49 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.31 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 472.

Ejemplo 9

***N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-propilpiperazin-1-il)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida**

Se agregó 1-yodopropano (0.039 ml) a una mezcla agitada de *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperazin-1-ilquinazolin-3(4*H*)-il)benzamida (0.145 g) y carbonato de potasio (0.199 g) en DMA (0.50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml), el sólido resultante fue filtrado y secado (sulfato de magnesio) al vacío a 40°C. Así se obtuvo el compuesto del título (0.109 g); Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 0.87 (t, 3H), 1.48 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.28 (t, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.27 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 446.

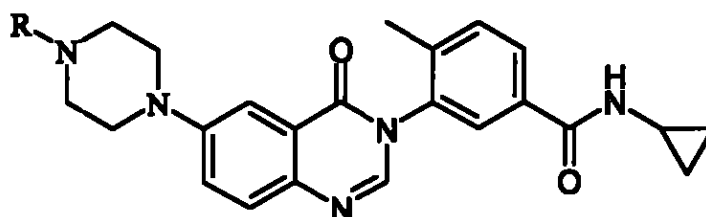
La *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperazin-1-ilquinazolin-3(4*H*)-il)benzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma :

Se disolvió *ter*-butil 4-(3-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)piperazin-1-carboxilato (0.72 g) en HCl al 10% en metanol (20 ml) y se calentó hasta 40°C por 90 minutos. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo se basificó con solución saturada de $NaHCO_3$. El pH de la solución se ajustó hasta pH 4-5 con ácido cítrico 1N y la solución se vertió en una columna de intercambio iónico (columna isolate SCX-2 de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, REINO UNIDO). La columna fue lavada con agua (2 x 50 ml),

metanol (2 x 50 ml) y el producto se eluyó con amoníaco 2N en metanol. Las fracciones que contienen producto se evaporar *in vacuo* para dar el compuesto del título (0.51 g). Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.85 (m, 5H), 3.20 (m, 4H), 7.51 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.42 (m, 1H); Espectro de Masas M+H⁺ 404.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 7, la *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperazin-1-ilquinazolin-3(4*H*)-il)benzamida reaccionó con el haluro de alquilo apropiado para dar los compuestos descritos en la Tabla 5

Tabla 5



R	Método	Nota
Ciclopropilmetilo (AZ12193780)	Ej 9	a
2-Metoxietilo (AZ12193781)	Ej 9	b
Cianometilo (AZ12226767)	Ej 9	c
Prop-2-in-1-ilo (AZ12226769)	Ej 9	d
2-Fluoroetilo (AZ12257430)	Ej 9	e
2,2-Difluoroetilo (AZ12257434)	Ej 9	f
2-(Tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-iloxi)etilo (AZ12257438)	Ej 9	g
2,2,2-Trifluoro-1-metiletilo (AZ12273151)	Ej 9	h
Ciclobutilo (AZ12228643)	Ej 9	i
Acetilo (AZ12228233)		j
(5-Metilisoxazol-3-il)metilo (AZ12251835)	Ej 9	k
1,3-Tiazol-4-ilmetilo (AZ12251834)	Ej 9	l

Notas

a) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de Masas: M+H⁺ 458.

- b) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de Masas: $M+H^+$ 476.
- c) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO d_6) 0.55 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.64 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.32 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+Na^+$ 465.
- d) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO d_6) 0.53 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.61 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.30 (m, 6H), 7.49 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 442.
- e) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO d_6) 0.53 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.79 (m, 3H), 3.28 (m, 4H), 4.48 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 450.
- f) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO d_6) 0.53 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.70 (m, 4H), 2.83 (m, 3H), 3.28 (m, 4H), 6.16 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 468.
- g) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO d_6) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.56 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.27 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 532.
- h) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO d_6) 0.55 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.53 (m, 7H), 2.84 (m, 1H), 3.27 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.41 (m, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 500.
- i) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO d_6) 0.01 (m, 2H), 0.42 (m, 4H), 0.58 (m, 2H), 0.74 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.15 (d, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 7.38 (s, 1H),

174

7.42 (d, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.33 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 458.

j) Se disolvió *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperazin-1-ilquinazolin-3(4*H*)-il)benzamida en cloruro de metileno (2 ml) y se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0.13 ml) y cloruro de acetilo (0.06 ml). Después de agitación por 2hrs el sólido fue recolectado mediante filtración, lavado con cloruro de metileno (2x) para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.62 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 7.53 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.49 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 446.

k) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.61 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.57 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.26 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 499.

l) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.61 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 3.28 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.61 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.05 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 501.

Ejemplo 10

***N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12239931)**

Se agregó oxidloruro de fósforo (0.11 ml) a una mezcla de ácido 4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzóico (0.30 g), clorhidrato de 1-metilciclopropilamina (0.13 g) y piridina (5 ml) y el resultante se calentó hasta 120°C por 5 minutos en un microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetron de 300W). La mezcla fue evaporada. El residuo fue dividido entre acetato de etilo y solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y evaporada y el residuo purificado mediante cromatografía de columna sobre una columna de sílice usando inicialmente cloruro de metileno y luego una mezcla 9:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Así se obtuvo el compuesto del título (0.13 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 0.76 (m, 4H),

499

1.09 (d, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.72 (m, 5H), 3.35 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.78 (m, 2H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 460.

El ácido 4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzóico usado para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de material de partida, la *N*-isopropilpiperazina reaccionó con ácido 5-fluoro-2-nitrobenzóico para dar 3-[(5-fluoro-2-nitrobenzoil)amino]-4-metilbenzoato de metilo para dar 4-metil-3-[[5-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzoil]amino]benzoato de metilo; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.99 (d, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.55 (m, 4H), 2.71 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 7.07 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.20 (m, 1H), 9.96 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 441.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, el 4-metil-3-[[5-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzoil]amino]benzoato de metilo se redujo a 3-[[2-amino-5-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4-metilbenzoato de metilo; Espectro de Masas: $M+H^+$ 411.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, el 3-[[2-amino-5-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4-metilbenzoato de metilo reaccionó con trietilortoformiato para dar 4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzoato de metilo; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 1.00 (d, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.59 (m, 4H), 2.68 (m, 1H), 3.24 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.95 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.05 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 421.

Se disolvió 4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzoato de metilo (7.56 g) en una mezcla de metanol (135 ml) y agua (45 ml). Se agregó NaOH 2N (36 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El pH se ajustó a 2-3 usando HCl 2N y el solvente fue evaporado *in vacuo*. El aceite fue triturado con una mezcla de acetato de

etilo (100 ml) e iso-hexano (100 ml) y el sólido fue recolectado mediante filtración y secado al vacío a 40°C por 16 horas, para dar el compuesto del título (9.9 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.33 (d, 6H), 2.14 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.46 (m, 5H), 3.98 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.18 (t, 1H), 11.56 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 407.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 6 que está relacionada con la preparación de material de partida, la ciclobutilamina reaccionó con ácido 4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzóico para dar N-ciclobutil-4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida (AZ12239932); Espectro de RMN: (CDCl₃) 1.11 (d, 6H), 1.75 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.75 (m, 5H), 3.38 (m, 4H), 4.57 (m, 1H), 6.30 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.79 (m, 2H); Espectro de Masas: M+H⁺ 460.

Ejemplo 11

N-ciclopropil-4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida (AZ12240198)

Se agregó trietilortoformiato (0.18 ml) a una mezcla agitada de 2-amino-N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (0.152 g) y ácido acético glacial (0.011 ml) en etanol (30 ml). La mezcla se calentó hasta 90°C y se agitó por 16 horas. A la mezcla se le agregó HCl 1N (1 ml) y se calentó hasta 90°C por 2 horas. La mezcla de reacción se hizo básica con bicarbonato de sodio y se evaporó, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y evaporada para dar el compuesto del título (0.098 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.56 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 3.44 (m, 4H), 7.05 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 418.

La 2-amino-N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma :-

Se agregó *N,N*-Diisopropiletilamina (0.30 ml) a una mezcla agitada de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-fluoro-2-nitrobenzamida (0.30 g) y *N*-metilpiperazina (0.28 ml) en DMSO (0.5 ml). La mezcla se calentó hasta 90°C y se agitó por 16 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua (100 ml), el sólido resultante fue filtrado, lavado con agua, dietil éter, y redisoluto en cloruro de metileno. La fase orgánica fue secada (columna de tierra de diatomácea) y evaporada para dar el compuesto del título como un sólido (0.23 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.58 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.46 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 3.36 (m, 4H), 7.30 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.03 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 438.

Una suspensión de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida (0.23 g) y paladio sobre carbón al 10% (0.04 g) en etanol (30 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno por 16 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a través de tierra de diatomácea (Celite®) y el filtrado fue evaporado hasta sequedad para dar el compuesto del título como un vidrio (0.16 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 3.19 (m, 4H), 6.18 (s, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.44 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.37 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 408.

Ejemplo 12

***N*-ciclopropil-4-metil-3-[8-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12302462)**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, la 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida reaccionó con trimetilortoformiato. Así se obtuvo el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 418

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma :-

A) SE agregó 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (2.50 g) a una solución agitada de ácido 3-cloro-2-nitrobenzólico (3.46 g), piridina (2.77 ml) y HATU (6.46 g) en DMF (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción fue vertida en una solución saturada de NaHCO₃ (1000 ml) y el sólido resultante fue filtrado y secado al vacío a 40°C. Así se obtuvo la 3-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida (4.44 g); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.96 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 10.46 (s, 1H); Espectro de Masas: M+Na⁺ 396.

B) Se agregó *N*-metilpiperazina (2.40 ml) a una solución agitada de 3-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida (1.0 g) en DMSO (2.0 ml). La mezcla se calentó hasta 80°C y se agitó por 40 horas. La mezcla enfriada fue vertida en una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y el sólido resultante fue filtrado y secado al vacío a 40°C. Así se obtuvo la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitrobenzamida (0.84 g); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 0.58 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 2.83 (m, 1H), 2.94 (m, 4H), 7.31 (d, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.27 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 438.

C) Se agregó paladio-sobre-carbón al 10% (0.80 g) a una suspensión agitada de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitrobenzamida (0.84 g) en metanol (20 ml) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de gas de hidrógeno a una presión de 10 bar (10 x 10⁵ Pa). Después de la cesación de captación de hidrógeno, el catalizador fue removido mediante filtración a través de tierra de diatomácea (Celite®). El filtrado fue concentrado a presión reducida, lo que produjo la 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-(4-piperazin-1-il)benzamida cruda (0.689 g) que se usó sin purificación adicional; Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 0.54 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.83 (m, 5H), 3.30 (m, 4H), 6.08 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.61

(d, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.71 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 408.

Ejemplo 13

***N*-ciclopropil-4-metil-3-(6-morfolin-4-il-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)benzamida (AZ12203363)**

Se agregó trietilortoformiato (0.969 ml) a una mezcla agitada de 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-morfolin-4-ilbenzamida (0.67 g) y ácido acético glacial (0.05 ml) en etanol (5 ml). La mezcla se calentó hasta 80°C y se agitó por 16 horas. La mezcla de reacción fue evaporada, disuelta en cloruro de metileno y lavada con una solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica fue evaporada y el residuo fue purificado por cromatografía de columna sobre una columna de intercambio iónico (columna isolute SCX de International Sorbent Technology Limited, Hengoed, Mid-Glamorgan, REINO UNIDO) usando inicialmente metanol y luego una mezcla 99:1 de metanol y solución de amoníaco acuoso para dar el compuesto del título (0.172 g); Espectro de RMN: (DMSO-d_6) 0.53 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.22 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 7.48 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.43 (m, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 405.

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-morfolin-4-ilbenzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma:-

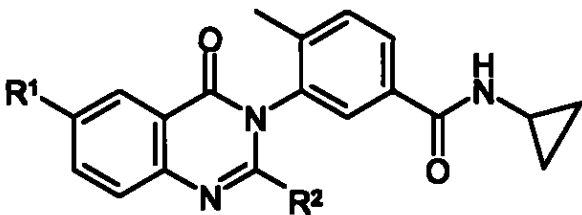
A) Se agregó morfolina (0.21 ml) a una solución agitada de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida (0.71g) en DMSO (1.0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla fue vertida en una solución saturada de NaHCO_3 (100 ml) y el sólido resultante fue filtrado y secado al vacío a 40°C. Así se obtuvo la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-morfolin-4-il-2-nitrobenzamida (0.722 g); Espectro de RMN: (DMSO-d_6) 0.57 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.92 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+Na^+$ 447.

B) Se agregó paladio-sobre-carbón al 10% (0.050 g) a una suspensión agitada de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-morfolin-4-il-2-nitrobenzamida (0.722 g) en etanol (10 ml) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de gas de hidrógeno a una presión de 10 bar (10 x 10⁵ Pa). Después de la cesación de captación de hidrógeno, el catalizador fue removido mediante filtración a través de tierra de diatomácea (Celite®). El filtrado fue concentrado a presión reducida, lo que produjo la 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-morfolin-4-ilbenzamida cruda que se usó sin purificación adicional; Espectro de Masas: M+H⁺ 395.

Ejemplo 14

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 13, el material de partida apropiado reaccionó con trietilortoformiato o trietilortoacetato para dar los compuestos descritos en la Tabla 6

Tabla 6



R ¹	R ²	Método	Nota
6-tiomorfolin-4-ilo (AZ12203364)	H	Ej 13	a
6-(4-hidroxipiperidin-1-il) (AZ12203366)	H	Ej 13	b
6-(3-hidroxiazetidin-1-il) (AZ12203367)	H	Ej 13	c
6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il] (AZ12219137)	H	Ej 13	d
6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il] (AZ12193783)	Me	Ej 13	e
6-piperidin-1-ilo (AZ12219143)	H	Ej 13	f
6-(4-metilpiperadin-1-il) (AZ12219142)	H	Ej 13	g
6-[2-(Dimetilamino)etil]tio (AZ12285025)	H	Ej 13	h
6-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino (AZ12182727)	H	Ej 13	i
6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) (AZ12188891)	Me	Ej 13	j

a) La *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-tiomorfin-4-ilquinazolin-3(4*H*)-il)benzamida produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.53 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.69 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.67 (m, 4H), 7.44 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.44 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 421.

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-tiomorfolin-4-ilbenzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 13 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la tiomorfolina reaccionó con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para dar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitro-5-tiomorfolin-4-ilbenzamida; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.67 (m, 4H), 2.82 (m, 1H), 3.91 (m, 4H), 7.06 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.90 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+Na^+$ 463.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 13 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitro-5-tiomorfolin-4-ilbenzamida se redujo para dar el material de partidarequerido; Espectro de Masas: $M+H^+$ 411.

b) La *N*-ciclopropil-3-[6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.53 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.99 (t, 2H), 3.65 (m, 3H), 4.71 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.42 (m, 1H); Espectro de Masas $M+H^+$ 419.

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 13 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la 4-hidroxipiperidina reaccionó con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para dar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.82 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.90 (s, 1H); Espectro de Masas: M+Na⁺ 461.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 13 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-nitrobenzamida se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de Masas: M+H⁺ 409.

c) La *N*-ciclopropil-3-[6-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.69 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.43 (m, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 391.

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(3-hidroxiazetidin-1-il)benzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 13 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la 3-hidroxiazetidina reaccionó con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para dar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 4.29 (t, 2H), 4.63 (m, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.48 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.87 (s, 1H); Espectro de Masas: M+Na⁺ 433.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 13 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-nitrobenzamida se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de Masas: $M+H^+$ 381.

d) La *N*-ciclopropil-3-[6-(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.02 (m, 6H), 2.04 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.21 (t, 2H), 2.85 (m, 3H), 3.67 (d, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.40 (m, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 432.

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]benzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 13 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *cis*-2,6 dimetilpiperazina reaccionó con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para dar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.03 (d, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.40 (t, 2H), 2.79 (m, 3H), 3.94 (d, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 9.87 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 452.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 13 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de Masas: $M+H^+$ 422.

e) La *N*-ciclopropil-3-[6-(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.02 (d, 6H), 2.01

(m, 6H), 2.18 (t, 3H), 2.84 (m, 3H), 3.62 (d, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.39 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 446.

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]benzamida usada para el material de partida se preparó como se describe en la nota (d).

f) La *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperidin-1-ilquinazolin-3(4*H*)-il)benzamida produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.61 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.26 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.40 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 403.

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-piperidin-1-ilbenzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 13 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la piperidina reaccionó con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para dar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitro-5-piperidin-1-ilbenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.60 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.52 (m, 4H), 7.02 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.95 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 423.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 13 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitro-5-piperidin-1-ilbenzamida se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de Masas: $M+H^+$ 393.

g) La *N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 0.92 (d, 3H), 1.23 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.71 (d, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.80 (m, 3H), 3.81 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.50

(d, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); Espectro de Masas $M+H^+$ 417.

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metilpiperidin-1-il)benzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 13 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la 4-metilpiperidina reaccionó con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para dar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metilpiperidin-1-il)-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 0.92 (d, 3H), 1.13 (m, 2H), 1.68 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.99 (t, 2H), 4.07 (d, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.95 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 437.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 13 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metilpiperidin-1-il)-2-nitrobenzamida se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de Masas: $M+H^+$ 407.

h) La *N*-ciclopropil-3-[6-[[2-(dimetilamino)etil]tio]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 2.52 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 423.

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[[2-(dimetilamino)etil]tio]benzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 13 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, el clorhidrato de 2-(dimetilamino)etanotiol reaccionó

con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para dar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[[2-(dimetilamino)etil]tio]-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.14 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 443.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 13 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[[2-(dimetilamino)etil]tio]-2-nitrobenzamida se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de Masas: M+H⁺ 413.

i) La *N*-ciclopropil-3-[6-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida produjo los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 0.90 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.06 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.40 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 421.

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]benzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 13 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, el 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol reaccionó con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para dar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 0.88 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.06 (d, 2H), 3.20 (s, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.89 (s, 1H); Espectro de Masas: M+Na⁺ 463.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 13 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3-

hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-2-nitrobenzamida se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de Masas $M+H^+$ 411.

j) La *N*-ciclopropil-4-metil-3-[2-metil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida produjo los siguientes resultados; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.54 (m, 2H), 0.64 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.48 (m, 5H), 2.62 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.38 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 446.

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 13 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la 1-metilhomopiperazina reaccionó con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para dar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.88 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 452.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 13 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-nitrobenzamida se redujo para dar el material de partida requerido; Espectro de Masas: $M+H^+$ 422.

Ejemplo 15

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12233712)**

La *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (0.3 g), yodometano (0.044 ml) y carbonato de potasio (0.397

g) se agitaron en DMF (2 ml) por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua (5 x), salmuera (2 x), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (2 ml) y se agitó con resina de PS-isocianato (1.25 mmol/g) (0.28 g) y MP-carbonato (2.89 mmol/g) (0.488 g) por 19 horas y luego se filtró y concentró para dar el compuesto del título (0.129 g) como un sólido crema; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 433.

A) La *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma:-

A una solución de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida (2.0 g) y *ter*-butil 4-hidroxi-1-piperidinecarboxilato (1.69 g) en DMF (30 ml) se le agregó hidruro de sodio (0.896 g de una dispersión al 60% en aceite) por porciones (enfriamiento con baño de hielo). La reacción se agitó por 22 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue entonces vertida en una solución saturada de cloruro de amonio acuoso (200 ml) y el precipitado resultante fue recolectado mediante filtración, lavado con dietil éter, y secado con aire para producir *ter*-butil 4-{3-[[{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}amino)carbonil]-4-nitrophenoxi}piperidin-1-carboxilato (2.76 g) como un sólido amarillo; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.60 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.10 (s, 1H); Espectro de Masas: M+Na⁺ 561.

B) Se agitaron *ter*-butil 4-{3-[[{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}amino)carbonil]-4-nitrophenoxi}piperidin-1-carboxilato (4.03 g) y paladio sobre carbón al 10% (0.4 g) en etanol (90 ml) bajo una atmósfera de gas de hidrógeno. Después de la cesación de captación de hidrógeno, el catalizador fue removido mediante filtración a través de tierra de diatomácea

top

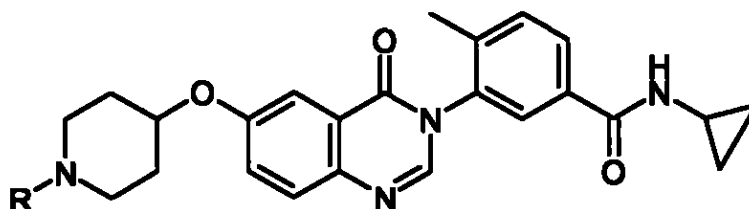
(Celite®). El filtrado fue concentrado a presión reducida para dar el *ter*-butil 4-{4-amino-3-[(5-{[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}amino)carbonil]fenoxi}piperidin-1-carboxilato crudo (3.50 g) que se usó sin purificación adicional; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.59 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.52 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.72 (s, 1H); Espectro de Masas: M+Na⁺ 531.

C) Se agregó ortoformiato de trietilo (1.0 ml) a una mezcla agitada de *ter*-butil 4-{4-amino-3-[(5-{[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}amino)carbonil]fenoxi}piperidin-1-carboxilato (1.02 g) y ácido acético glacial (0.057 ml) en etanol (15 ml). La mezcla se calentó hasta 80°C y se agitó por 2 horas y luego se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y concentró para dar *ter*-butil 4-{(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi}piperidin-1-carboxilato (0.994 g) como un sólido café claro; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.58 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.58 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 519.

El *ter*-butil 4-{(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi}piperidin-1-carboxilato (3.42 g) se agitó en HCl 4N en dioxano (20 ml) y metanol (3 ml) a temperatura ambiente por 18 horas y luego se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre una columna de intercambio iónico (columna isolute SCX-2 de International Sorbent Technology Limited, Hengoed, Mid-Glamorgan, REINO UNIDO) lavando con metanol inicialmente y luego eluyendo con una mezcla 99:1 mezcla de metanol y solución de amoníaco acuoso para dar *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (2.67 g) como un sólido café claro; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 419.

Ejemplo 16

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 15, la *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida fue alquilada con el reactivo de alquilación apropiado para dar los compuestos descritos en la Tabla 7.

Tabla 7

R	Método	Nota
Etilo (AZ12239933)	Ej 15	a
Isopropilo (AZ12240216)	Ej 15	b
2-Fluoroetilo (AZ12260236)	Ej 15	c
2-Metoxietilo (AZ12260240)	Ej 15	d
2-Hidroxi-2-metilpropilo (AZ12299422)	—	e
(2 <i>S</i>)-2-Hidroxi-2-propilo (AZ12299429)	—	f
(2 <i>R</i>)-2-Hidroxi-2-propilo (AZ12299434)	—	g
2-Hidroxi-1-etilo (AZ12301541)	Ej 15	h
Ciclopropilmetilo (AZ12091213)	Ej 15	i

Notas

- a) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.54 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.00 (t, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 447.

- b) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 461.
- c) El producto fue purificado mediante cromatografía de columna sobre una columna de sílice eluyendo inicialmente con 10% de metanol/acetato de etilo seguido por 10% de metanol/acetato de etilo + 1% de solución de amoníaco acuoso. El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 465.
- d) El producto fue purificado mediante cromatografía de columna sobre una columna de sílice eluyendo inicialmente con 10% de metanol/acetato de etilo seguido por 10% de metanol/acetato de etilo + 1% de solución de amoníaco acuoso. El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 4.55 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 477.
- e) La *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (0.25 g) y óxido de isobutileno (0.159 ml) se agitaron en un tubo sellado en DMF (2 ml) a 80°C por 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (5 x), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de columna sobre una columna de sílice eluyendo con 10% de metanol/acetato de etilo produjo *N*-ciclopropil-3-[6-[[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (0.211 g) como un sólido de espuma blanca; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m,

2H), 1.10 (s, 6H), 1.69 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.22 (s, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.85 (m, 3H), 4.01 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 491.

- f) La *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (0.25 g) y óxido de (*S*)-(-)-propileno (0.126 ml) se agitaron en un tubo sellado en DMF (2 ml) a 80°C por 21 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (5 x), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y concentró. La purificación mediante cromatografía de columna sobre una columna de sílice, eluyendo con 10% de metanol/acetato de etilo seguido por 10% de metanol/acetato de etilo + 1% de solución de amoníaco acuoso produjo *N*-ciclopropil-3-[6-({1-[(2*S*)-2-hidroxi]propil]piperidin-4-il}oxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (0.184 g) como un sólido de espuma blanca; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.55 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.03 (d, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.18-2.37 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 477.

- g) La *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (0.25 g) y óxido de (*R*)-(+)-propileno (0.126 ml) se agitaron en un tubo sellado en DMF (2 ml) a 80°C por 21 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (5 x), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y concentró. La purificación mediante cromatografía de columna sobre una columna de sílice eluyendo con 10% de metanol/acetato de etilo seguido por 10% de metanol/acetato de etilo + 1% de solución de amoníaco acuoso produjo *N*-ciclopropil-3-[6-({1-[(2*R*)-2-hidroxi]propil]piperidin-4-il}oxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (0.193 g) como un sólido de espuma blanca; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.55 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.03 (d, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.18-2.37 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.83 (s,

1H), 7.90 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 477.

h) La purificación mediante cromatografía de columna sobre una columna de sílice aluyendo don 10% de metanol/acetato de etilo seguido por 10% de metanol/acetato de etilo + 1% de solución de amoníaco acuoso. El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 4.34 (t, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 463.

i) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN (CDCl₃) 0.56 (m, 4H), 0.88 (m, 5H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.29 (d, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.86 (m, 3H), 4.50 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.68 (m, 3H), 7.78 (m, 1H), 7.86 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 473.

Ejemplo 17

***N*-ciclopropil-3-[6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (AZ12261875)**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, la 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi] benzamida reaccionó con trietilortoformiato. Así se obtuvo el compuesto del título (0.063 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) -0.01 (m, 2H), 0.12 (m, 2H), 0.27 (m, 2H), 0.40 (m, 2H), 1.34 (m, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.53 (m, 3H), 4.28 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 459.

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi]benzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

796

A) El *N*-benzil-*N*-metil-4-oxopiperidobromuro (3.68 g) en agua (6 ml) se agregó por porciones durante 30 minutos a una mezcla agitada de *N*-ciclopropilamina (0.404 g) y carbonato de potasio en etanol (15 ml) a 75°C. La mezcla se agitó a 75°C por 45 minutos. La mezcla de reacción fue evaporada, recuperada en agua (20 ml) y extraída en cloruro de metileno. Los extractos orgánicos fueron combinados y concentrados a presión reducida y el residuo fue triturado con éter, y la fracción soluble fue aislada mediante evaporación (1.11 g) para dar *N*-ciclopropil-4-piperidona; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0.50 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 2.40 (t, 4H), 2.91 (t, 4H).

B) Se agregó borohidruro de sodio (0.085 g) a una solución agitada de *N*-ciclopropil-4-piperidona (0.312 g) en etanol bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción fue evaporada, recuperada en agua (20 ml) y extraída en cloruro de metileno. Los extractos orgánicos fueron combinados y concentrados a presión reducida para dar *N*-ciclopropil-4-piperidol (0.298 g); Espectro de RMN: (CDCl₃) 0.50 (m, 4H), 1.35 (s, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.86 (m, 2H) 2.34 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H).

C) Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 15 que está relacionada con la preparación de material de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida reaccionó con *N*-ciclopropil-4-piperidol para dar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi]-2-nitrobenzamida; Espectro de Masas: M+H⁺ 479.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 15 que está relacionada con la preparación de material de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi]-2-nitrobenzamida se redujo a 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi]benzamida; Espectro de Masas: M+H⁺ 449.

Ejemplo 18

***N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12257500)**

La *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(pirrolidin-4-iloxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (0.18 g), yodometano (0.031 ml) y carbonato de potasio (0.246 g) se agitaron en DMA (1 ml) por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica fue lavada con agua y concentrada. El residuo se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se trituró con *iso*-hexano, y el sólido resultante fue filtrado y secado al vacío a 40°C. Así se obtuvo el compuesto del título (0.074 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 2.08 (m, 4H), 2.30 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 5.06 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.41 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 419.

La *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma:-

A) A una solución de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida (1.5 g) y *ter*-butil 3-hidroxi-1-pirrolidin-1-carboxilato (1.18 g) en DMF (5 ml) se le agregó hidruro de sodio (0.67 g de una dispersión al 60% en aceite) por porciones (enfriamiento con baño de hielo). La reacción se agitó por 22 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue entonces vertida en agua (200 ml) y ajustada hasta pH 7 con HCl 1N. El precipitado resultante fue recolectado mediante filtración, lavado con dietil éter, y secado con aire al vacío a 40°C. Así se obtuvo *ter*-butil 3-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenoxi}pirrolidin-1-carboxilato (2.29 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.79 (m, 3H), 3.28 (m, 4H), 4.48 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 450.

B) El *ter*-butil 3-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenoxi}pirrolidin-1-carboxilato (2.28 g) y paladio sobre carbón al 10% (0.2 g) se agitaron en etanol (90 ml) bajo una atmósfera de gas de hidrógeno a una presión de 10 bar (10 x 10⁵ Pa). Después de la cesación de captación de hidrógeno, el catalizador fue removido mediante filtración a través de tierra de diatomácea (Celite®). El filtrado fue concentrado a presión reducida para dar el *ter*-butil 3-(4-amino-

3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato crudo (1.91 g) que se usó sin purificación adicional; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 2.03 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.39 (m, 4H), 4.86 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.73 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 517.

C) Se agregó ortoformiato de trietilo (2.75 ml) a una mezcla agitada de *ter*-butil 3-[4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato (1.9 g) y ácido acético glacial (0.138 ml) en etanol (10 ml). La mezcla se calentó hasta 80°C y se agitó por 16 horas. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre una columna de intercambio iónico (columna de isolute SCX-2 de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, REINO UNIDO) usando inicialmente metanol y luego una mezcla 99:1 de metanol y solución de amoníaco acuoso. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y evaporadas y el residuo fue triturado con una mezcla de acetato de etilo e *iso*-hexano. El sólido resultante fue filtrado y secado al vacío a 40°C. Así se obtuvo *ter*-butil 3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato (AZ12252294) (1.01 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 2.14 (m, 5H), 2.84 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.42 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 527.

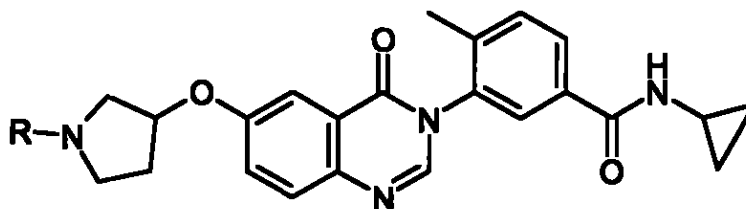
D) El *ter*-butil-3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato (1.00 g) se agitó en HCl 4N en dioxano (6 ml) y metanol (2 ml) a temperatura ambiente por 18 horas y luego se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre una columna de intercambio iónico (columna isolute SCX-2 de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, REINO UNIDO) lavando con metanol inicialmente y luego eluyendo con una mezcla 99:1 de metanol y solución de amoníaco acuoso. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y evaporadas. Así se obtuvo la ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12252295) (0.760 g) como un sólido naranja claro; Espectro de RMN:

(DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 5.34 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.48 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 405.

Ejemplo 19

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 18, la *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida reaccionó el haluro de alquilo apropiado para dar los compuestos descritos en la Tabla 8.

Tabla 8



R	Método	Nota
Etilo (AZ12257502)	Ej 18	a
Ciclopropilmetilo (AZ12257506)	Ej 18	b
Isopropilo (AZ12265614)	Ej 18	c

Notas

a) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.03 (m, 3H), 1.81 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.35 (m, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.78 (m, 4H), 5.01 (s, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.41 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 433.

b) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.00 (m, 2H), 0.37 (m, 2H), 0.48 (m, 2H), 0.61 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.21 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.73 (m, 4H), 4.94 (m, 1H), 7.42 (m, 3H),

7.66 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.35 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 459.

c) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.54 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.01 (d, 6H), 1.81 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 447.

Ejemplo 20

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(3*S*)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12272557)**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (D) en la porción del Ejemplo 18 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, el *ter*-butil (3*S*)-3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato reaccionó con HCl 4N en dioxano. Así se obtuvo el compuesto del título; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.84 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 405.

El *ter*-butil (3*S*)-3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato usado para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 18 que está relacionada con la preparación de material de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida reaccionó con *ter*-butil (3*S*)-hidroxi-1-pirrolidin-1-carboxilato para dar *ter*-butil (3*S*)-3-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenoxi}pirrolidin-1-carboxilato; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.56 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 2.15 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.42 (m, 4H), 5.27 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.10 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 425.

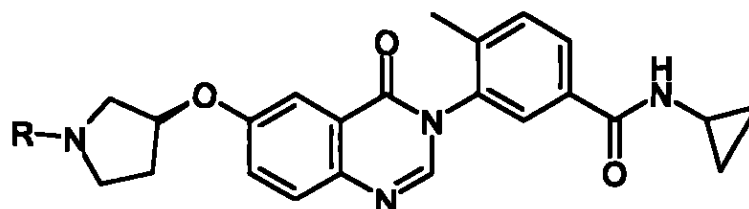
Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 18 que está relacionada con la preparación de material de partida, el *ter*-butil (3*S*)-3-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenoxi}pirrolidin-1-carboxilato se redujo a *ter*-butil (3*S*)-3-{4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]fenoxi}pirrolidin-1-carboxilato; Espectro de Masas: $M+Na^+$ 517.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 18 que está relacionada con la preparación de material de partida, el *ter*-butil (3*S*)-3-{4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]fenoxi}pirrolidin-1-carboxilato reaccionó con trietilortoformiato para dar *ter*-butil (3*S*)-3-{3-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]oxi}pirrolidin-1-carboxilato; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.53 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 2.14 (m, 5H), 2.84 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 5.20 (s, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 527.

Ejemplo 21

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 18, la *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(3*S*)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida reaccionó con el haluro de alquilo apropiado para dar los compuestos descritos en la Tabla 9.

Tabla 9



R	Método	Nota
Metilo (AZ12274765)	Ej 18	a
Etilo (AZ12274766)	Ej 18	b

200

Ciclopropilmetilo (AZ12274777)	Ej 18	c
Isopropilo (AZ12274780)	Ej 18	d

Notas

a) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.30 (m, 4H), 2.76 (m, 5H), 5.01 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.40 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 419.

b) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.03 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.77 (m, 4H), 5.00 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 433.

c) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.00 (m, 2H), 0.36 (m, 2H), 0.47 (m, 2H), 0.61 (m, 2H), 0.76 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.74 (m, 4H), 4.95 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.36 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 459.

d) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.01 (m, 6H), 1.81 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.80 (m, 5H), 4.99 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.42 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 447.

Ejemplo 22

N-Ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(3R)-pirrolidin-3-iloxil]quinazolin-3(4H)-il]benzamida (AZ12277780)

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (D) en la porción del Ejemplo 18 que está relacionada con la preparación de materiales de partida, el *ter*-butil (3R)-3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxil]pirrolidin-1-carboxilato reaccionó con HCl 4N en dioxano. Así se obtuvo el compuesto del título;

209

Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.52 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.84 (m, 4H), 3.07 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H); **Espectro de Masas:** M+H⁺ 405.

El *ter*-butil (3R)-3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato usado para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 18 que está relacionada con la preparación de material de partida, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida reaccionó con *ter*-butil (3R)-hidroxi-1-pirrolidin-1-carboxilato para dar *ter*-butil (3R)-3-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenoxi}pirrolidin-1-carboxilato; **Espectro de RMN:** (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 2.13 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 5.27 (m, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.13 (s, 1H); **Espectro de Masas:** M+H⁺ 523.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 18 que está relacionada con la preparación de material de partida, el *ter*-butil (3R)-3-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenoxi}pirrolidin-1-carboxilato se redujo a *ter*-butil (3R)-3-{4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]fenoxi}pirrolidin-1-carboxilato; **Espectro de Masas:** M+Na⁺ 517.

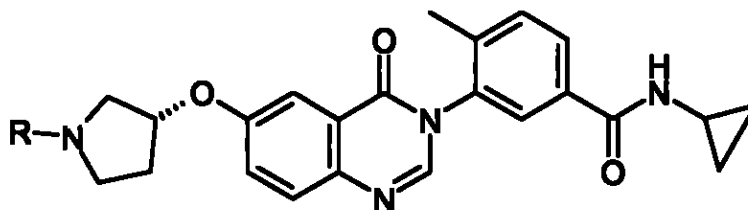
Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 18 que está relacionada con la preparación de material de partida, el *ter*-butil (3R)-3-{4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]fenoxi}pirrolidin-1-carboxilato reaccionó con trietilortoformiato para dar *ter*-butil (3R)-3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato; **Espectro de RMN:** (DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 2.15 (m, 5H), 2.85 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 5.19 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.72 (d, 1H),

7.83 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.41 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+Na^+$ 527.

Ejemplo 23

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 22, la *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(3*R*)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida reaccionó con el haluro de alquilo apropiado para dar los compuestos descritos en la Tabla 10.

Tabla 10



R	Método	Nota
Metilo (AZ12280225)	Ej 22	a
Etilo (AZ12280237)	Ej 22	b
Ciclopropilmetilo (AZ12280243)	Ej 22	c
Isopropilo (AZ12280244)	Ej 22	d

Notas

a) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 2.09 (m, 4H), 2.32 (m, 4H), 2.76 (m, 4H), 5.01 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 419.

b) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.54 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.02 (t, 3H), 1.81 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.34 (m, 4H), 2.79 (m, 4H), 5.01 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.40 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 433.

c) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.00 (m, 2H), 0.36 (m, 2H), 0.47 (m, 2H), 0.62 (m, 2H), 0.78 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.24 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.74 (m, 4H), 4.94 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.34 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 459.

203

d) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.00 (m, 6H), 1.80 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.32 (m, 3H), 2.81 (m, 4H), 4.97 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.42 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 447.

Ejemplo 24

***N*-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (AZ12260955)**

N-ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (0.15 g), clorhidrato de 2-dimetilaminoetil cloruro (0.084 g), carbonato de potasio (0.62 g), y yoduro de sodio (0.007 g) se agitaron en acetona (9 ml) a 60°C por 18 horas. La mezcla de reacción fue filtrada, los sólidos lavados con acetona, y el filtrado fue concentrado. El residuo se disolvió en acetato de etilo y lavado con solución de NaOH 2N, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y concentró. La purificación mediante cromatografía de columna sobre una columna de sílice eluyendo con 10% de metanol/acetato de etilo + 1% de solución de amoníaco acuoso produjo el compuesto del título (0.159 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.68 (t, 2H), 2.85 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 407.

La *N*-ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma:-

A) Una mezcla agitada de ácido 2-amino-5-metoxibenzóico (10 g), ortoformiato de trietilo (13.1 ml), y ácido acético (0.34 ml) en tolueno (240 ml) se calentó a reflujo por 6 horas. Se agregó 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (10.23 g) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación

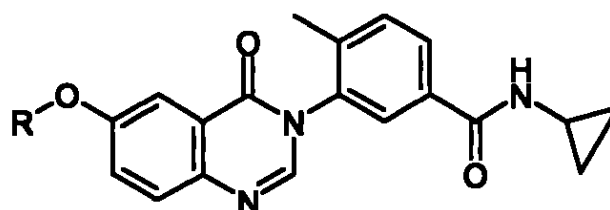
a reflujo por 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y luego se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica fue entonces lavada con solución de HCl 1N, solución de NaOH 2N (x 2), salmuera, fue secada (sulfato de magnesio), y concentrada hasta una espuma/sólido color crema. La recristalización de acetato de etilo produjo *N*-ciclopropil-3-(6-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (AZ12239719) (11.33 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.62 (m, 2H), 0.75 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.56 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.48 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 350.

B) A una solución de *N*-ciclopropil-3-(6-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (4.62 g) en cloruro de metileno (90 ml) se le agregó tribromuro de boro 1M en cloruro de metileno (53 ml) y se agitó por 20 horas. La reacción fue extinguida con agua y luego diluida con solución de NaOH 2N hasta que el sólido se disolvió. La capa acuosa fue lavada con cloruro de metileno (2 x) y luego acidificada hasta pH 1 con solución de HCl 2N, y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados fueron concentrados y el sólido fue secado mediante remoción azeotrópica del agua usando tolueno para dar *N*-ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (AZ12266450) (3.06 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.20 (broad s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 336.

Ejemplo 25

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 24, la *N*-ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida fue alquilada con el reactivo de alquilación apropiado para dar los compuestos descritos en la Tabla 11.

Tabla 11



R	Método	Nota
2-Pirrolidin-1-iletoxi (AZ12264643)	Ej 24	a
2-Morfolin-4-iletoxi (AZ12264644)	Ej 24	b
2-Piperidin-1-iletoxi (AZ12264646)	Ej 24	c
3-(Dimetilamino)propoxi (AZ12265022)	Ej 24	d
Piridin-2-ilmetoxi (AZ12255234)	-	e
2-(Dimetilamino)-2-oxoetoxi (AZ12280334)	-	f
3-Piperidin-1-ilpropoxi (AZ12278325)	Ej 24	g
2-(1 <i>H</i> -Pirrol-1-il)etoxi (AZ12278393)	Ej 24	h
3-Pirrolidin-1-ilpropoxi (AZ12278395)	Ej 24	i
2-(Dimetilamino)-2-metilpropoxi (AZ12278397)	Ej 24	j
3-(1 <i>H</i> -Pirrol-1-il)propoxi (AZ12278400)	Ej 24	k
3-(4-Metilpiperazin-1-il)propoxi (AZ12282575)	Ej 24	l
(<i>R/S</i>)-(1-Metilpiperidin-3-il)metoxi (AZ12282576)	Ej 24	m
2-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-il)etoxi (AZ12282577)	Ej 24	n
2-(2-Oxoimidazolidin-1-il)etoxi (AZ12282578)	Ej 24	o
(<i>R/S</i>)-1-Metilpiperidin-2-il)metoxi (AZ12282579)	Ej 24	p
(1-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metoxi (AZ12282580)	Ej 24	q
2-(Etiltio)etoxi (AZ12301803)	Ej 24	r
2-(<i>ter</i> -Butilamino)etoxi (AZ12301804)	Ej 24	s
(<i>R/S</i>)-3-(Dimetilamino)-2-metilpropoxi (AZ12301805)	Ej 24	t
(4-Metilmorfolin-2-il)metoxi (AZ12302321)	-	u

Notas

- a) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.53 (m, 4H), 2.83-2.90 (m, 3H), 4.20 (t, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.73 (d,

1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 433.

- b) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.54 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.73 (t, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 4.23 (t, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 449.
- c) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 2.69 (t, 2H), 2.84 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 447.
- d) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.56 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.39 (t, 2H), 2.85 (m, 1H), 4.13 (t, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 421.
- e) Purificación mediante cromatografía de columna sobre una columna de sílice eluyendo con 5% de metanol/cloruro de metileno seguido por trituración con metanol. El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.60 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 427.
- f) Purificación mediante cromatografía de columna sobre una columna de sílice eluyendo con 10% de metanol/acetato de etilo. El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: ($DMSO-d_6$) 0.56 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.85 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 421.

- g) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.38 (m, 6H), 2.86 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 461.
- h) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 4.35 (m, 4H), 6.07 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 429.
- i) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.58 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 477.
- j) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de Masas: M+H⁺ 435.
- k) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0.59 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 1.66 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.86 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 443.
- l) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de Masas: M+H⁺ 498.
- m) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de Masas: M+H⁺ 447.
- n) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de Masas: M+H⁺ 520.

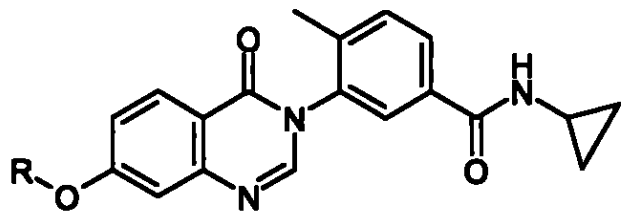
- o) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.17 (d, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 448.
- p) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de Masas: M+H⁺ 447.
- q) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 430.
- r) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de Masas: 2M+H⁺ 847.
- s) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de Masas: M+H⁺ 435.
- t) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.71 (m, 2H), 0.87 (m, 1H), 1.14 (d, 3H), 1.32 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.82 (m, 6H), 3.07 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.48 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 435.
- u) *N*-ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (1.01 g), *ter*-butil 2-[[[(metilsulfonil)oxi]metil]morfolin-4-carboxilato (1.15 g) y K₂CO₃ fueron suspendidos en DMA (10 ml) y se calentaron hasta 110 °C por 18hrs. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, se agregó agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100ml). Las capas orgánicas recolectadas fueron lavadas con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 100ml), salmuera (100 ml) y secadas (sulfato de magnesio) y concentradas. La purificación mediante cromatografía de columna sobre una columna de sílice, eluyendo con *iso*-hexano/acetato de etilo (1:4) a acetato de etilo

produjo el *ter*-butil 2-[[[3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]metil}morfolin-4-carboxilato (1.05 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.62 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.83 (m, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 535. A una solución agitada de *ter*-butil 2-[[[3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]metil}morfolin-4-carboxilato (0.53 g) en ácido fórmico (10 ml) se le agregó 38formaldehído acuoso al 38% (0.75 ml) y se calentó hasta 90 °C por 18 horas. Al enfriamiento hasta temperatura ambiente, se agregó agua (20 ml) y la solución se vertió en una columna de intercambio iónico (columna de isolute SCX-2 de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, REINO UNIDO). La columna fue lavada con agua (2 x 50 ml), metanol (2 x 50 ml) y el producto fue eluido con amoníaco 2N en metanol. Las fracciones que contenían producto fueron evaporadas *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía de columna sobre una columna de sílice eluyendo con 10% de metanol/acetato de etilo hasta 2% de amoníaco 7N en MeOH/10% de metanol/acetato de etilo produjo el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.64 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 449.

Ejemplo 26

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 24, la *N*-ciclopropil-3-(7-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida fue alquilada con el reactivo de alquilación apropiado para dar los compuestos descritos en la Tabla 12.

Tabla 12



R	Método	Nota
2-Morfolin-4-iletoxi (AZ12299220)	Ej 24	a
3-(Dimetilamino)propoxi (AZ12299219)	Ej 24	b

Notas

- a) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de Masas: $M+H^+$ 429.
- b) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de Masas: $M+H^+$ 421.

Ejemplo 27

N-ciclopropil-3-[6-(2-hidroxi-2-metil-3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida (AZ12199678)

A una solución del 3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]-2-hidroxi-2-metilpropil 4-metilbencenosulfonato crudo (0.2 g) en DMF anhidro (10 ml) se le agregó carbonato de potasio (0.1 g) seguido por pirrolidina (0.15 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla fue concentrada y la purificación mediante HPLC preparativa produjo el compuesto del título como una goma (50mg); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 0.60 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.20 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.75 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 477.

El 3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]-2-hidroxi-2-metilpropil 4-metilbencenosulfonato usado como material de partida se preparó de la siguiente forma:-

A una solución de metilalil alcohol (3.6 ml) en DMA anhidro (200 ml) se le agregó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 6.7g) y la solución se agitó por 1 hora. Se agregó *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida (10 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla fue vertida en ácido cítrico 1N (300 ml) y el sólido precipitado fue filtrado a presión reducida y secado al vacío para dar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]-2-nitrobenzamida como un óxido naranja (8.73 g); Espectro de RMN (DMSO-d₆) 0.6 (m, 2H), 0.7 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 2.3 (s, 1H), 2.9 (m, 1H), 4.7 (s, 2H), 5.1 (s, 1H), 5.2 (s, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.6 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.4 (m, 1H), 10.1 (s, 1H); Espectro de Masas: M-H⁺ 408.

A una solución de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]-2-nitrobenzamida (8.73 g) en metanol (250 ml) se le agregó una solución saturada de acetato de cobre en agua (80 ml). Se adicionó por porciones borohidruro de sodio (4.3 g) y la mezcla se agitó por 1 hora adicional a temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo (300 ml) y la mezcla se lavó con hidrógeno carbonato de sodio acuoso (200 ml). Los extractos acuosos combinados fueron extraídos con acetato de etilo (2 x 200 ml), los orgánicos resultantes fueron lavados con salmuera (100 ml) y secados (sulfato de magnesio) y concentrados para dar la 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benzamida (3.6 g) cruda como un aceite que se usó directamente en el siguiente paso.

Una solución de 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benzamida (3.6 g), trietilortoformiato (4.6 ml) y ácido acético (0.6 ml) en etanol (50 ml) se calentó a reflujo por 18 horas. La reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y concentrada. El residuo fue dividido entre solución acuosa de carbonato de potasio (50 ml) y acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera (100 ml), secados (sulfato de magnesio) y concentrados para dar la *N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]-4-oxoquinazolin-

3(4*H*)-il]benzamida cruda como un aceite (2.5 g) que se usó directamente en el siguiente paso.

A una solución de *N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (1.76 g) en acetona/agua (4:1, 40 ml) se le agregó *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (2.1 g) seguido por una solución de tetróxido de sodio en 2-metil-2-propanol (solución al 2.5%, 1.2 ml). Después de 18 horas se adicionó bisulfito de sodio (0.1 g) y la mezcla se agitó por 1 hora adicional. La mezcla cruda fue vertida en agua (20 ml) y se extrajo en acetato de etilo (300 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (100 ml), secados (sulfato de magnesio) y concentrados. La purificación mediante HPLC preparativa produjo *N*-ciclopropil-3-[6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (AZ12197886) (0.5 g); Espectro de RMN: (CDCl₃) 0.45 (m, 2H), 0.75 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.95 (t, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 424. La elusión adicional produjo *N*-ciclopropil-3-(6-isobutoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (AZ12198379) como un aceite claro (70mg); Espectro de RMN (CDCl₃) 0.50 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.90 (d, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.90 (s, 1H); Espectro de Masas M+H⁺ 392.

A una solución de *N*-ciclopropil-3-[6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (0.2 g) en piridina (10 ml) se agregó *p*-toluensulfonilcloruro (0.18 g) seguido por 4-dimetilaminopiridina (cat.) y la mezcla se calentó a 60°C por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida y redisoluelta en acetato de etilo. Los orgánicos fueron lavados con ácido cítrico 1N, salmuera, secados (sulfato de magnesio) y concentrados para dar el 3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]-2-hidroxi-2-metilpropil 4-metilbencenosulfonato crudo (0.21g) que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 28***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[6-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12272886)**

Se agitaron 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (0.15 g), yoduro de potasio (0.13 g), clorhidrato de 1,4-oxazepan (0.32 g), y *N,N*-diisopropiletilamina (0.8 ml) en DMA (3 ml) y se calentaron bajo condiciones de irradiación de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetron de 300W) a 140°C por 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y lavó con agua (5 x), salmuera (2 x), se secó (sulfato de magnesio) y concentró. La purificación mediante cromatografía de columna sobre una columna de sílice eluyendo con 10% de metanol/acetato de etilo produjo el compuesto del título (0.111 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.76 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 2.93 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 4.20 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 463.

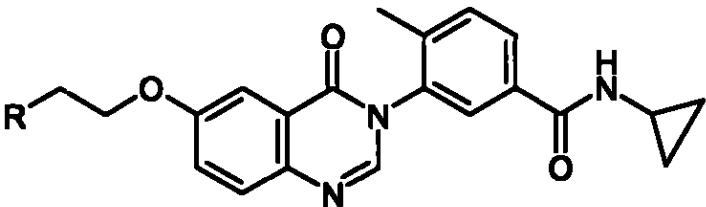
La 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma:-

La *N*-ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (0.621 g), 1-bromo-2-cloroetano (0.772 ml) y carbonato de potasio (2.56 g) se agitaron en DMF (25 ml) a 50°C por 24 horas. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada con agua (5 x), salmuera (2 x), secada (sulfato de magnesio) y concentrada. La purificación mediante cromatografía de columna sobre una columna de sílice eluyendo con 70-80% de acetato de etilo/hexano produjo 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (0.46 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 3.98 (t, 2H), 4.41 (t, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.44 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 398.

Ejemplo 29

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 28, la 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida reaccionó con la amina apropiada para dar los compuestos descritos en la Tabla 13.

Tabla 13



R	Método	Nota
4-Isopropilpiperazin-1-ilo (AZ12267339)	Ej 28	A
4,4-Difluoropiperidin-1-ilo (AZ12267342)	Ej 28	B
(3 <i>R</i>)-3-Fluorpirrolidin-1-ilo (AZ12267376)	Ej 28	C
Metil(piridin-2-ilmetil)amino (AZ12272889)	Ej 28	D
(2-Metoxietil)(metil)amino (AZ12273405)	Ej 28	E
Azetidin-1-ilo (AZ12264648)	—	f
2-Tiomorfolin-4-iletoxi (AZ12285351)	Ej 28	g
2-(4-Hidroxipiperidin-1-il)etoxi (AZ12285352)	Ej 28	h
2-[(Ciclobutilmetil)(metil)amino]etoxi (AZ12285353)	Ej 28	i
2-{Metil[2-(metilsulfonil)etil]amino}etoxi (AZ12285354)	Ej 28	j
2-{Metil[(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]amino}etoxi (AZ12285355)	Ej 28	k
2-[(2 <i>S</i>)-2-(Hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi (AZ12301798)	Ej 28	l
2-[(2 <i>S</i>)-2-(Metoximetil)pirrolidin-1-il]etoxi (AZ12301799)	Ej 28	m
2-[Isopropil(metil)amino]etoxi (AZ12301800)	Ej 28	n
2-[Isopropil(2-metoxietil)amino]etoxi (AZ12301801)	Ej 28	o
(2- <i>ter</i> -Butoxietil)(metil)amino]etoxi (AZ12301925)	Ej 28	p

Notas

- a) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 0.93 (d, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 8H), 2.56 (m, 1H), 2.70 (t, 2H), 2.85 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.48 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 490.
- b) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 2.82-2.88 (m, 3H), 4.24 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.48 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 483.
- c) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 1H), 2.06-2.21 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.41-2.55 (m, 2H), 2.67-2.79 (m, 1H), 2.83-2.98 (m, 4H), 4.22 (m, 2H), 5.11-5.29 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 451.
- d) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.60 (m, 2H), 0.74 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.93 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.32 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.51-7.61 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.52 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 484.
- e) La sal de clorhidrato del producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.90 (d, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.43-3.60 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.72 (t, 2H), 4.55 (ancho t, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.49 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 451.
- f) La 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (0.2 g), azetidina (0.1 ml) y carbonato de potasio (0.7

g) se agitaron en DMA (3 ml) y se calentaron bajo condiciones de irradiación de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetron de 300W) a 120°C por 30 minutos. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada con agua (5 x), salmuera (2 x), secada (sulfato de magnesio) y concentrada. La purificación mediante cromatografía de columna sobre una columna de sílice eluyendo con 10% de metanol/acetato de etilo + 1% de solución de amoníaco acuoso produjo 3-[6-(2-azetidin-1-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (0.138 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.75 (t, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.20 (t, 4H), 4.03 (t, 2H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 419.

g) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.14 (m, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.78 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 465.

h) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de Masas: $M+H^+$ 463.

i) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.93 - 1.60 (m, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.35 (m, 3H), 2.59 (m, 3H), 2.88 (m, 3H), 4.26 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.44 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 461

j) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de Masas: $M+H^+$ 499.

k) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de Masas: $M+H^+$ 487.

l) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.09 - 1.69 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.87 (m,

165

217

1H), 3.29 (m, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.83 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.46 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 463

m) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d) 0.58 (m, 2H), 0.71 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 2.09 - 1.86 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.63 (m, 5H), 3.83 (m, 3H), 4.53 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.49 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 477.

n) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.28 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.84 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 4.49 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.46 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 435.

o) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d) 0.54 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 0.91 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.82 (m, 3H), 2.94 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.46 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 479

p) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d) 0.57 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.12 (s, 9H), 2.57 (m, 2H), 2.84 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 493.

Ejemplo 30

***N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(3-tiomorfolin-4-ilpropoxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12313091)**

3-[6-(2-cloropropoxioxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (0.23g), tiomorfolina (0.37g) y yoduro de potasio (0.2g) se agitaron en DMA (3 ml) y se calentaron bajo condiciones de irradiación de microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetron de 300W)

820

por 30 mins a 120°C. La mezcla de reacción fue filtrada, lavada con acetato de etilo y el filtrado concentrado. La purificación mediante cromatografía de columna sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente 0% a 30% de MeOH / EtOAc produjo el compuesto del título (0.19 g) como un sólido blanco; Espectro de Masas: $M+H^+$ 479.

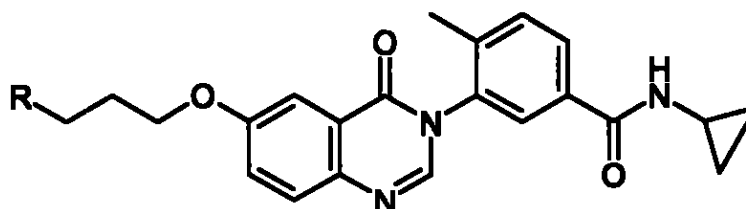
La 3-[6-(3-cloropropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma:-

N-ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (5 g), 1-bromo-3-cloropropano (7.4 ml) y carbonato de potasio (20.6 g) se agitaron en DMF (175 ml) a 50°C por 24 horas. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada con agua (5 x), salmuera (2 x), secada (sulfato de magnesio) y concentrada. La purificación mediante cromatografía de columna sobre una columna de sílice, eluyendo con 70-80% de acetato de etilo/hexano produjo 3-[6-(2-cloropropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (3.28 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.56 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.81 (t, 2H), 4.23 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 412.

Ejemplo 31

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 30, la 3-[6-(2-cloropropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida reaccionó con la amina apropiada para dar los compuestos descritos en la Tabla 14.

Tabla 14



R	Método	Nota
(3R)-3-hidroxirolidin-1-ilo (AZ12313092)	Ej 30	A
4-hidroxirolidin-1-ilo (AZ12313093)	Ej 30	B
(2-metoxietil)(metil)amino (AZ12313094)	Ej 30	C
(3-furilmetil)(metil)amino (AZ12313095)	Ej 30	D
(ciclobutilmetil)(metil)amino (AZ12313096)	Ej 30	E

Notas

- a) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d) 0.50 (m, 1H), 0.80 (m, 2H), 1.40 (t, 1H), 2.00 (m, 6H), 2.60 (s, 1H), 2.80 (m, 4H), 3.00 (s, 5H), 4.20 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.84 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 463.
- b) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de Masas: M+H⁺ 477.
- c) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de Masas: M+H⁺ 465.
- d) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d) 0.60 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 2.20 (m, 5H), 2.50 (s, 3H), 2.80 (m, 3H), 3.30 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 4.20 (t, 2H), 6.50 (s, 1), 7.33 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.85 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 487.
- e) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de Masas: M+H⁺ 475.

Ejemplo 32

***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[6-{2-[(metilsulfonil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12280338)**

3-[6-(2-aminoetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metil
benzamida (0.1 g), cloruro de metanosulfonilo (0.027 ml), y trietanolamina

(0.074 ml) se agitaron en cloruro de metileno (2 ml) bajo una atmósfera de argón por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y lavó con agua (2 x), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación por cromatografía de columna en una columna de sílice eluyendo con 10% de metanol/acetato de etilo produjo el compuesto de título (0.106 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 4.19 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 457.

La 3-[6-(2-aminoetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metil benzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma:-

N-ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metil benzamida (0.621 g), bromuro de 2-(ter-butoxicarbonilamino)etilo (0.5 g), carbonato de potasio (2.06 g), y yoduro de potasio (0.025 g) se agitaron en DMF (10 ml) a 60°C por 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada con agua (5 x), salmuera (2 x), secada (sulfato de magnesio) y concentrada. El sólido resultante se disolvió en una solución de HCl 4N en dioxano (4 ml) y metanol (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. El precipitado fue recolectado por filtración y lavado con acetato de etilo. La purificación por cromatografía de columna en una columna de intercambio iónico (Columna SCX-2 Isolute de International Sorbent Technology Limited, Hengoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) lavada con metanol inicialmente y luego eluyendo con una mezcla 99:1 de metanol y una solución acuosa de amoníaco produjo 3-[6-(2-aminoetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metil benzamida (AZ12278502) (0.343 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.81 (ancho s, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.93 (t, 2H), 4.08 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 379.

Ejemplo 33**3-[6-[2-(acetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metil benzamida (AZ12280339)**

3-[6-(2-aminoetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metil benzamida (0.1 g), cloruro de acetilo (0.025 ml), y trietanolamina (0.074 ml) fueron agitados en cloruro de metileno (2 ml) bajo una atmósfera de argón por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada con agua (2 x), salmuera, secada (sulfato de magnesio) y concentrada. La purificación por cromatografía de columna en una columna de sílice eluyendo con 10% de metanol/acetato de etilo produjo el compuesto del título (0.067 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 421.

Ejemplo 34**3-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)benzamida (AZ12302464)**

□

3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)benzamida (0.200 g), clorhidrato de 2-dimetilaminoetil cloruro (0.107 g), carbonato de potasio (0.79 g), y yoduro de sodio (0.01 g) fueron agitados en acetona (5 ml) a 60°C por 18 horas. La mezcla de reacción fue filtrada, los sólidos lavados con acetona, y los filtrados fueron concentrados. El residuo fue disuelto en acetato de etilo y lavado con solución de NaOH 1N, salmuera, secado (sulfato de magnesio) y concentrado a presión reducida. El residuo fue triturado con una mezcla de acetato de etilo y éter y el sólido resultante fue filtrado y secado al vacío a 40°C. Se obtuvo así el compuesto del título (0.112 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.59 (m, 2H), 0.72 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.67 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.64 (s, 1H); Espectro de Masas M+H⁺ 421.

La 3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)benzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma:-

A) Una mezcla agitada de ácido 2-amino-5-metoxibenzóico (4 g), trimetilortoformiato (3.93 ml), y ácido acético (0.137 ml) en tolueno (100 ml) fue calentada a reflujo por 2 horas. Se agregó 3-amino-4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)benzamida (4.39 g) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación en reflujo de tolueno por 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y luego se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica fue luego lavada con solución de HCl 1N, solución de NaOH 2N (x 2), salmuera, fue secada (sulfato de magnesio) y concentrada hasta un sólido de color crema. El sólido fue disuelto en acetato de etilo y el material insoluble fue removido por filtración. Se agregó *iso*-hexano al filtrado y concentrado hasta dar 3-(6-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)benzamida (4.3 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.59 (m, 2H), 0.72 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.63 (s, 1H); Espectro de Masa: M+Na⁺ 486.

La 3-amino-4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)benzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma:-

A una suspensión agitada de ácido 4-metil-3-nitro benzóico (9.06 g) en cloruro de metileno (50 ml) a 0°C se le agregó cloruro de oxalilo (8.7 ml) y DMF (1 gota), la reacción fue agitada por 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción fue concentrada y el residuo resuspendido en cloruro de metileno (200 ml), enfriado a 0°C y se adicionó *N,N*-diisopropiletilamina (19.2ml) y clorhidrato de (1-metilciclopropil)amina (5.95 g). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 18 horas. La reacción fue concentrada y el residuo resuspendido en acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica fue lavada con HCl 2N (2 x 300 ml), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 200 ml), salmuera (200 ml), secada (sulfato de magnesio) y concentrada para producir la 4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)-3-nitrobenzamida como un aceite amarillo (10.72 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.68 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 7.55 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.87 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 235.

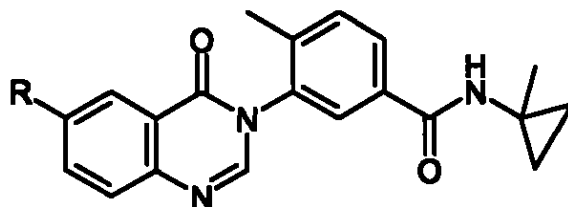
Una suspensión de 4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)-3-nitrobenzamida (10.72 g) y paladio sobre carbón al 10% (300 mg) en etanol (200 ml) fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno por 16 horas. La mezcla de la reacción fue filtrada a través de tierra de diatomácea (Celite®) y el filtrado evaporado hasta sequedad y triturado con *iso-hexano* para dar el compuesto del título como un sólido (8.32 g); Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.64 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 8.27 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 205.

B) A una solución agitada de 3-(6-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)benzamida (3.8 g) en cloruro de metileno (50 ml) se le agregó tribromuro de boro 1M en cloruro de metileno (50 ml) y se agitó por 20 horas. La reacción fue neutralizada con agua y diluida con solución de NaOH 2N hasta que el sólido se disolvió. La capa acuosa fue lavada con cloruro de metileno (2 x), acidificada hasta pH 1 usando HCl 2N y extraída con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados fueron concentrados y el residuo fue triturado con una mezcla de acetato de etilo y éter y el sólido resultante fue filtrado y secado al vacío a 40°C. Se obtuvo así 3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)benzamida (0.664 g); Espectro de Masas: $M+H^+$ 350.

Ejemplo 35

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 34, la 3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)benzamida reaccionó con el haluro de alquilo apropiado para dar el compuesto descrito en la tabla 15.

Tabla 15



R	Método	Nota
2-Piperidin-1-iletoxi (AZ12304505)	Ej 34	a

Notas

- a) El producto arrojó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.59 (m, 2H), 0.72 (m, 2H), 1.35 (m, 5H), 1.49 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 2.69 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.64 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 461.

Ejemplo 36

***N*-ciclopropil-3-[(8-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (AZ12321157)**

Usando un procedimiento análogo que esta descrito en el Ejemplo 25, la *N*-ciclopropil-3-(8-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida reaccionó con clorhidrato de 2-dimetilaminoetil cloruro. Se obtuvo así el compuesto del título; Espectro de Masas: M+H⁺ 407

La *N*-Ciclopropil-3-(8-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma:-

A) Usando un procedimiento análogo que esta descrito en el parágrafo (A) en la porción del Ejemplo 24 relacionada con la preparación de material de partida, el ácido 2-amino-3-metoxibenzóico reaccionó con 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida para dar *N*-Ciclopropil-3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (AZ12304507); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 7.49 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.44 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 350.

B) Usando un procedimiento análogo que esta descrito en el parágrafo (B) en la porción del Ejemplo 24 relacionada con la preparación de material de partida, la *N*-ciclopropil-3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida reaccionó con una solución de tribromuro de boro 1M en cloruro de metileno para dar *N*-ciclopropil-3-(8-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida; Espectro de Masas: M+H⁺ 336.

Ejemplo 37

***N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12300371)**

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[[*(2S)*-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (0.15 g) y formaldehído acuoso al 38% (0.284 ml) se agitaron en ácido fórmico (3 ml) a 90°C por 16 horas y luego se concentraron. El residuo fue dividido entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada (sulfato de magnesio) y concentrada. La purificación mediante cromatografía de columna en una columna de sílice eluyendo con 10% de metanol/acetato de etilo seguido por 10% de metanol/acetato de etilo + solución acuosa de amoníaco al 1% produjo el compuesto de título (0.12 g) como sólido de espuma blanca; Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 0.58 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.70 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 433.

La *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[[*(2S)*-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente manera:-

A una solución de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonyl]-2-}-5-fluoro-2-nitrobenzamida (3.0 g) y (*S*)-(-)-1-(*ter*-butoxicarbonyl)-2-pirrolidina metanol (2.54 g) en DMF (45 ml) se le agregó hidruro de sodio (1.34 g de una dispersión en aceite al 60%) por porciones (enfriamiento en baño de hielo). La reacción fue agitada por 24 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de la reacción fue luego vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) y el precipitado resultante fue recolectado mediante filtración, disuelto en metanol (10 ml) y se agregó HCl 4N en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas, concentrada y re-precipitada desde metanol/acetato de etilo para producir la sal de clorhidrato de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonyl]-2-metilfenil}-2-nitro-5-[[*(2S)*-pirrolidin-2-ilmetoxi]benzamida (2.25 g) como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional; Espectro de Masas: M+H⁺ 439.

La sal de clorhidrato de *N*-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-2-nitro-5-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]benzamida (2.05 g) y paladio sobre carbón al 10% (0.2 g) se agitaron en etanol (40 ml) y metanol (20 ml) bajo una atmósfera de gas de hidrógeno por 19 horas a temperatura ambiente. El catalizador fue removido por filtración a través de tierra de diatomácea (Celite®) y los filtrados fueron concentrados. El residuo fue disuelto en etanol (40 ml) y agitado con trietilortoformiato (2.16 ml) y ácido acético glacial (0.124 ml) a 80°C por 3 horas y luego se concentraron. El residuo fue diluido con acetato de etilo y lavado con solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, secado (sulfato de magnesio) y concentrado. La purificación por cromatografía de columna en una columna de sílice eluyendo con 20% de metanol/acetato de etilo seguido por 20% de metanol/acetato de etilo + solución acuosa de amoníaco al 1% para dar *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12299441) (0.837 g) como sólido de espuma color crema; Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.61-1.76 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.85 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.95 (d, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 419.

Ejemplo 38

***N*-Ciclopropil-3-[6-[[[(2*S*)-1-glicolol]pirrolidin-2-il]metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (AZ12312960)**

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (0.20 g), trietanolamina (0.133 ml), y acetoxicloruro de acetilo (0.077 ml) se agitaron en cloruro de metileno (2 ml) con argón a temperatura ambiente por 30 minutos. Se agregó una solución de NaOH 2N (2 ml) y metanol (2 ml) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno y lavada con salmuera, secada (sulfato de magnesio) y concentrada. La purificación por cromatografía de columna en una columna de sílice eluyendo con 5% de metanol/acetato de etilo para dar el compuesto del título (0.113 g) como sólido de espuma blanca; Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.83-2.10 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 4.05 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.52 (t, 1H),

7.53 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 477.

Ejemplo 39

***N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-[[*(2R)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12304522)**

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[[*(2R)*-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (0.15 g) y formaldehído acuoso al 38% (0.284 ml) se agitaron en ácido fórmico (3 ml) a 90°C por 4 horas y luego se concentraron. El residuo fue dividido entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada (sulfato de magnesio) y concentrada. La purificación por cromatografía de columna en una columna de sílice eluyendo con 10% de metanol/acetato de etilo seguido por 10% de metanol/acetato de etilo + 1% de solución acuosa de amoníaco al 1% para dar el compuesto del título (0.128 g) como sólido de espuma amarilla pálida; Espectro de RMN: (DMSO-d_6) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.70 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 433.

La *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[[*(2R)*-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma:-

A una solución de *N*-[5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-5-fluoro-2-nitrobenzamida (3.0 g) y (*R*)-(+)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-2-pirrolidinmetanol (2.54 g) en DMF (45 ml) se le agregó hidruro de sodio (1.54 g de una dispersión al 60% en aceite) por porciones (enfriamiento en baño de hielo). La reacción fue agitada por 43 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue luego vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) y el precipitado resultante fue recogido por filtración, disuelto en metanol (10 ml) y se agregó HCl 4N en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, concentró y re-precipitó desde metanol/acetato de etilo para producir la sal de clorhidrato de *N*-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-

metilfenil]-2-nitro-5-[(2*R*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]benzamida (3.32 g) como un sólido amarillo; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.64 (m, 2H), 0.75 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.95-2.12 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 9.50 (s, 1H), 10.22 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 439.

La sal de clorhidrato de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-2-nitro-5-[(2*R*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]benzamida (3.32 g) y paladio sobre carbón al 10% (0.332 g) se agitaron en etanol (65 ml) y metanol (40 ml) bajo una atmósfera de gas de hidrógeno por 2 horas a temperatura ambiente. El catalizador fue removido mediante filtración a través de tierra de diatomácea (Celite®) y los filtrados fueron concentrados a presión reducida. El residuo fue disuelto en etanol (65 ml) y agitado con trietilortoformiato (3.14 ml) y ácido acético glacial (0.18 ml) a 80°C por 1.5 horas y luego concentrado. El residuo fue diluido con acetato de etilo y lavado con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera, secado (sulfato de magnesio) y concentrado. La purificación por cromatografía de columna en una columna de sílice eluyendo con metanol/acetato de etilo al 20% seguido por metanol/acetato de etilo al 20% + solución acuosa de amoníaco al 1% para dar *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(2*R*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12304521) (0.763 g) como un sólido de espuma amarilla/café; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.57 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.85 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.94 (d, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.44 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 419.

Ejemplo 40

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12287327)

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (0.284 g) y paladio sobre carbón al 10% (0.028 g) se agitaron en etanol (6 ml) y ácido acético (0.5 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno por 24 horas. El catalizador fue removido mediante filtración a través de tierra de diatomácea (Celite®) y los filtrados fueron concentrados a presión reducida. La purificación por cromatografía de

columna en una columna de sílice eluyendo con 10% de metanol/acetato de etilo + solución acuosa de amoníaco al 1% para dar el compuesto del título (0.140 g) como un sólido de espuma blanca; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.88 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 417.

La *N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Una mezcla agitada de ácido 2-amino-5-yodobenzóico (1.0 g), ortoformiato de trimetilo (0.83 ml), y ácido acético (0.022 ml) en tolueno (15 ml) fue calentada a reflujo por 2 horas. Se agregó 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (0.65 g) a la mezcla de reacción y se agitó a reflujo por 16 horas. La mezcla de la reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica fue luego lavada con solución HCl 1N, solución de NaOH 2N (x 2), salmuera, secada (sulfato de magnesio), y concentrada para dar *N*-ciclopropil-3-(6-yodo-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (AZ12233711) (1.22 g) como un sólido blanco mate; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.49 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 446.

En un frasco limpiado con nitrógeno que contiene *ter*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato (1.04 g), carbonato de potasio (0.869 g), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio (II) (0.11 g) se agregó una solución de *N*-ciclopropil-3-(6-yodo-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (1.0 g) en DMF (14 ml). La mezcla de reacción fue agitada por 16 horas a 80°C. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada con agua (5 x), salmuera, secada (sulfato de magnesio) y concentrada. El sólido resultante fue disuelto en HCl 4N en dioxano (5 ml) y metanol (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El precipitado fue recogido por filtración y lavado con acetato de etilo y dietil éter. La purificación mediante cromatografía de columna en una columna de sílice eluyendo con 10% de metanol/acetato de etilo seguido por

230

20% de metanol/acetato de etilo + solución acuosa de amoníaco al 1% da *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12267331) (0.393 g) como un sólido café claro; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.54 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.94 (t, 2H), 3.40 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.49 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 401.

La *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (0.293 g) y formaldehído acuoso al 38% (0.577 ml) se agitaron en ácido fórmico (6 ml) a 90°C por 3.5 horas y luego se concentraron. El residuo fue dividido entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada (sulfato de magnesio) y concentrada. La purificación mediante cromatografía de columna en una columna de sílice eluyendo con 10% de metanol/acetato de etilo seguido por 10% de metanol/acetato de etilo + solución acuosa de amoníaco al 1% para dar *N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12285777) (0.257 g) como un sólido de espuma blanca; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.59 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 3.08 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 415.

ter-butil 4-[[[(trifluormetil)sulfonil]oxi]-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato (124 g), bis(pinacolato)diboro (106.7 g), acetato de potasio (110.3 g), (difenilfosfino)ferroceno (6.27 g) y bis[(difenilfosfino)ferroceno]dicloro de paladio(II) (8.37 g) fueron suspendidos en dioxano (1.8 l) y agitados a 80°C por 18 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada. Se agregó acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (sulfato de magnesio) y concentró. La purificación mediante cromatografía de columna en una columna de sílice eluyendo con 10% de acetato de etilo/*iso*-hexano para dar *ter*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato como un sólido blanco (93 g); Espectro de RMN: 1.21 (s, 12H), 1.40 (s, 9H), 2.08 (t, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 6.39 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 310.

233

231

A una solución agitada de bis(trimetilsilil)amida de litio 1M en THF (140 ml) a -78°C se le agregó gota a gota durante 10 minutos una solución de *ter*-butil 4-oxopiperidin-1-carboxilato (27.9 g) en THF (100 ml). La solución fue agitada a -78°C durante 30 minutos cuando se agregó *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (50 g) durante 30 minutos. La solución resultante fue calentada a temperatura ambiente y agitada por 18 horas. La solución fue lavada con NaOH 2N y la capa acuosa extraída con dietil éter. La capa orgánica fue combinada, secada (sulfato de sodio) y concentrada para producir el compuesto del título como un aceite (41 g). Espectro de RMN: (CDCl_3) 1.45 (s, 9H), 2.43 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 4.05 (d, 2H), 5.77 (m, 1H); Espectro de Masa: $\text{M}+\text{H}^+$ 332.

Ejemplo 41

***N*-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (AZ12285776)**

N-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (0.097 g) y paladio sobre carbón al 10% (0.01 g) se agitaron en etanol (2 ml) y metanol (0.5 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno por 2 horas. El catalizador fue removido mediante filtración a través de tierra de diatomácea (Celite®) y los filtrados fueron concentrados a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna en una columna de sílice eluyendo con 10% de metanol/acetato de etilo seguido por 10% de metanol/acetato de etilo + 1% de solución acuosa de amoníaco al 1% para dar el compuesto del título (0.068 g) como un sólido de espuma blanca; Espectro de RMN: (DMSO-d_6) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.15 (s, 9H), 2.23 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.86 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.42 (d, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 405.

La *N*-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Una mezcla de *N*-ciclopropil-3-(6-yodo-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (0.213 g), diclorobis(trifenilfosfino) paladio (0.0084 g),

234

yoduro de cobre (0.0046 g), y trietanolamina (0.334 ml) se agitó en acetonitrilo (3 ml) y dimetil formamida (0.1 ml) bajo argón por 20 minutos. Se agregó 1-dimetilamino-2-propino (0.052 ml) en acetonitrilo (2 ml) gota a gota y la mezcla de reacción fue agitada por 24 horas a temperatura ambiente. El residuo obtenido después de remover el acetonitrilo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (2 x), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y concentró. La purificación mediante cromatografía de columna en una columna de Intercambio iónico (Columna SCX-2 Isolute de International Sorbent Technology Limited, Hengoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) lavando con metanol inicialmente y luego eluyendo con una mezcla 99:1 de metanol y solución acuosa de amoníaco da, después de re-precipitación desde metanol/acetato de etilo/éter, la *N*-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)prop-1-ino-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (AZ12285770) (0.111 g) como un sólido beige; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.55 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.85 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 401.

Ejemplo 42

Metil(2*E*)-3-(3-{5-((ciclopropilamino)carbonyl)-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acrilato (AZ12285742)

Se agregaron acetato de paladio (0.02 g) y trifenilfosfina (0.038 g) a una mezcla agitada de *N*-ciclopropil-3-(6-yodo-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (0.20 g), acrilato de metilo (0.4 ml) y trietanolamina (0.63 ml) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) bajo una atmósfera de argón. La mezcla fue calentada a 60°C y agitada por 2 horas. La mezcla de reacción fue evaporada, disuelta en acetato de etilo (100 ml) y lavada con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y evaporada y el residuo purificado mediante columna cromatográfica en una columna de sílice usando inicialmente *iso*-hexano y luego una mezcla 1:1 de *iso*-hexano y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título (0.14 g); Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 0.57 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 6.80 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 8.31 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.45 (m, 2H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 404.

Ejemplo 43***N*-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)benzamida
(AZ12228137)**

Se agregó trietilortoformiato (0.15 ml) a una mezcla agitada de 3-[(2-aminobenzoil)amino]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (0.093 g) y ácido acético glacial (0.017 ml) en etanol (10 ml). La mezcla fue calentada a 80°C y se agitó por 16 horas. La mezcla de reacción fue evaporada, disuelta en acetato de etilo (50 ml) y lavada con una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada luego concentrada *in vacuo* sobre gel de sílice (0.1 g). El residuo fue purificado por columna cromatográfica (columna de sílice isolute de 20g de International Sorbent Technology Limited, Hengoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) usando un gradiente de 10% de *iso*-propanol/*iso*-hexano hasta 50% de *iso*-propanol/*iso*-hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.062 g); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 0.55 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.89 (m, 2H), 8.21 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 320.

La 3-[(2-aminobenzoil)amino]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida usada como material de partida se preparó de la siguiente forma:-

A una solución agitada de ácido 2-nitrobenzónico (0.903 g) en cloruro de metileno anhidro (20 ml) a temperatura ambiente se agregó cloruro de oxalilo (0.52 ml). La mezcla se agitó por 2 horas y luego se concentró. El residuo fue disuelto en cloruro de metileno (20 ml), se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (2.82 ml) y 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (1.03 g) y la reacción se agitó por 2 horas y luego se concentró. El residuo fue dividido entre acetato de etilo (200 ml) y HCl 2N (150 ml). La capa de acetato de etilo fue lavada con solución de NaOH 1N (100 ml), agua / salmuera (150 ml), se secó (sulfato de magnesio) y concentró para dar *N*-ciclopropil-4-metil-3-[(2-nitrobenzoil)amino]benzamida como un sólido amarillo (1.52 g); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 0.55 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.72 a 7.88 (m, 3H), 7.89 (d, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.21 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 340.

SE agregó acetato de níquel tetrahidratado (0.119 g) a una suspensión de borohidruro en una resina Amerlite IRA-400 (8.96 g) en metanol (90 ml). El gas evolucionó y la resina se tornó de un oro claro a negro. Después de un 1 minuto se agregó *N*-ciclopropil-4-metil-3-[(2-nitrobenzoi)amino]benzamida (1.52 g) en una sola porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora la reacción fue filtrada a través de tierra de diatomácea (Celite®) y el filtrado fue concentrado sobre gel de sílice (2.0 g). La purificación por cromatografía de columna (Columna de sílice isolute de 50g de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) usando un gradiente de 0% de *iso*-propanol/*iso*-hexano hasta 50% de *iso*-propanol/*iso*-hexano para dar 3-[(2-aminobenzoi)amino]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida como un sólido blanco (0.159 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.58 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 6.40 (s, 2H), 6.59 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.70 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H⁺ 310.

Ejemplo 44

***N*-ciclopropil-3-[6-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (AZ12319268)**

Se agregó *p*-toluen sulfonilimidizol (0.264 mg) a una mezcla agitada de *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-tiomorfin-4-ilquinazolin-3(4*H*)-il)benzamida (0.2 g), peróxido de hidrógeno (solución al 30% en agua) (2.38 ml) y NaOH 2N (0.595 ml) en metanol (10 ml). La mezcla se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. La reacción fue acidificada con HCl 1N y purificada mediante cromatografía de columna en una columna de intercambio iónico (columna SCX isolute de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, Reino Unido) usando inicialmente metanol y luego una mezcla 99:1 de metanol y una solución acuosa de amoníaco. Fracciones que contienen el producto fueron combinadas y evaporadas y el residuo fue disuelto en cloruro de metileno y lavado con agua. Los extractos orgánicos fueron combinados, secados (sulfato de magnesio), concentrados y el residuo fue triturado con acetato de etilo y cloruro de metileno. El sólido resultante fue filtrado y secado al vacío a 40°C. Se obtuvo así el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆)

0.55 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.48 (s, 6H), 2.84 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.90 (m, 3H), 8.23 (d, 1H), 8.45 (m, 2H); Espectro de Masas: $M+Na^+$ 478.

Ejemplo 45

Sal de clorhidrato de *N*-ciclopropil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida

A una solución agitada de *N*-ciclopropil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (0.010 g) en acetato de etilo (0.5 ml) se le agregó HCl 4N en dioxano (0.0056 ml) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue evaporada para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.24 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.00-3.50 (m, 9H), 7.53 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.80 (br s, 1H).

Ejemplo 46

Sal de clorhidrato de *N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, HCl 4N en dioxano reaccionó con *N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.82 (d, 3H), 2.87 (m, 1H), 3.22 (m, 4H), 3.52 (d, 2H), 4.01 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 11.05 (s, 1H).

Ejemplo 47

Sal de Clorhidrato de *N*-ciclopropil-3-[6-[[[(3*S*)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, HCl 4N en dioxano reaccionó con *N*-ciclopropil-3-[6-[[[(3*S*)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.55 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.30 (m, 6H),

2.13 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.28-3.70 (m, 6H), 5.38 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 11.76 (br s, 0.5H), 11.40 (br s, 0.5H).

Ejemplo 48

Sal de clorhidrato de *N*-ciclopropil-3-[6-[[2-(dimetilamino)etil]tio]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, HCl 4N en dioxano reaccionó con *N*-ciclopropil-3-[6-[[2-(dimetilamino)etil]tio]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para dar el compuesto del título; **Espectro de RMN:** (DMSO_d₆) 0.58 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.70 (s, 6H), 2.85 (m, 1H), 3.14 (t, 2H), 3.45 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 10.65 (br s, 1H)

Ejemplo 49

Sal de Clorhidrato de *N*-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, HCl 4N en dioxano reaccionó con *N*-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para dar el compuesto del título; **Espectro de RMN:** (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.80-2.93 (m, 5H), 7.53 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.48 (d, 1H)

Ejemplo 50

Sal de clorhidrato de *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletio)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, HCl 4N en dioxano reaccionó con *N*-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para dar el compuesto del título; **Espectro de RMN:** (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.52 (m, 4H),

4.60 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 10.69 (br s, 1H).

Ejemplo 51

Sal de metanosulfonato de *N*-ciclopropil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, el ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo reaccionó con *N*-ciclopropil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.30 (d, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.10-3.28 (m, 4H), 3.55 (m, 3H), 4.07 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 9.40 (br s, 1H).

Ejemplo 52

Sal de metanosulfonato de *N*-ciclopropil-3-[6-[(3*S*)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, el ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo reaccionó con *N*-ciclopropil-3-[6-[(3*S*)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.30 (m, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.27-4.00 (m, 6H), 5.38 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 9.95 (br d, 1H).

Ejemplo 53

Sal de metanosulfonato de *N*-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)etil]tio]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, el ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo reaccionó con *N*-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)etil]tio]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.85 (m, 7H), 3.32 (m, 2H), 3.45 (m, 2H),

7.53 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 9.50 (br s, 1H).

Ejemplo 54

Sal de metanosulfonato de *N*-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, el ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo reaccionó con *N*-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.80 (s, 6H), 2.83 (m, 3H), 3.10 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.31 (br s, 1H).

Ejemplo 55

Metanosulfonato de *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, el ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo reaccionó con *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.70 (m, 3H), 1.83 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 4.51 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.33 (br s, 1H).

Ejemplo 56

Sal de bismetanosulfonato de *N*-ciclopropil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, dos equivalentes de ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo reaccionaron con *N*-ciclopropil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.15 (m, 6H), 1.92 (s, 1H), 2.14 (s,

3H), 2.32 (s, 6H), 2.54 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 4.06 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.44 (d, 1H).

Ejemplo 57

Sal de bismetanosulfonato de *N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, dos equivalentes de ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo reaccionan con *N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.13 (s, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.87 (m, 1H), 2.89 (d, 3H), 3.10 - 3.30 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 9.74 (s, 1H).

Ejemplo 58

Sal de bismetanosulfonato de *N*-ciclopropil-3-[6-([(3S)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, dos equivalentes de ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo reaccionan con *N*-ciclopropil-3-[6-([(3S)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.62 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 1.36 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.47 (s, 6H), 2.91 (m, 3H), 3.33 - 4.01 (m, 6H), 5.44 (m, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 10.05 (m, 1H).

Ejemplo 59

Sal de bismetanosulfonato de *N*-ciclopropil-3-[6-([2-(dimetilamino)etil]tio)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, dos equivalentes de ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo reaccionaron con *N*-ciclopropil-3-[6-([2-(dimetilamino)etil]tio)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-

240

metilbenzamida para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.62 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.47 (s, 6H), 2.89 (d, 6H), 2.93 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 9.58 (s, 1H).

Ejemplo 60

Sal de bismetanosulfonato de *N*-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, dos equivalentes de ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo reaccionaron con *N*-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.80 (d, 6H), 2.82 - 2.90 (m, 3H), 3.10 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.35 (s, 1H).

Ejemplo 61

Sal de bismetanosulfonato de *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletóxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, dos equivalentes de ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo reaccionaron con *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletóxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.71 (m, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.76 (s, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.45 (d, 1H).

Ejemplo 62

Sal de 4-toluensulfonato de *N*-ciclopropil-3-[6-(4-isopropilpiperazín-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, una solución 0.1N de ácido 4-toluensulfónico en acetato de etilo reaccionó *N*-

243

ciclopropil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.71 (m, 2H), 1.32 (d, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.53 - 3.63 (m, 3H), 4.09 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.31 (s, 1H).

Ejemplo 63

Sal de 4-toluensulfonato de N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida

Usando un procedimiento análogo el descrito en el Ejemplo 45, una solución 0.1N de ácido 4-toluensulfónico en acetato de etilo reaccionó con N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.56 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.52 - 7.59 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 9.64 (s, 1H).

Ejemplo 64

Sal de 4-toluensulfonato de N-ciclopropil-3-[6-[(3S)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, una solución 0.1N de ácido 4-toluensulfónico en acetato de etilo reaccionó con N-ciclopropil-3-[6-[(3S)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.29 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.29 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.88 (d, 1H).

Ejemplo 65

Sal de 4-toluensulfonato de *N*-ciclopropil-3-[6-[[2-(dimetilamino)etil]tio]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, una solución 0.1N de ácido 4-toluensulfónico en acetato de etilo reaccionó con *N*-ciclopropil-3-[6-[[2-(dimetilamino)etil]tio]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.71 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.83 (s, 6H), 2.87 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.45 (s, 1H).

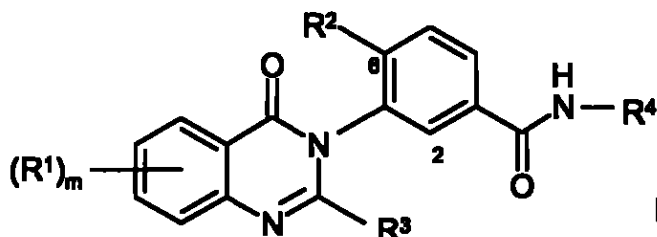
Ejemplo 66

Sal de 4-toluensulfonato de *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, una solución 0.1N de ácido 4-toluensulfónico en acetato de etilo reaccionó con *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.57 (m, 2H), 0.71 (m, 2H), 1.41 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 4.51 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.27 (s, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I



en donde m es 0, 1 ó 2;

R¹ es halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), alcanilo(C₂₋₆), alquiltio(C₁₋₆), alquilsulfinilo(C₁₋₆), alquilsulfonilo(C₁₋₆), hidroxilo-alcoxi(C₂₋₆), amino-alcoxi(C₂₋₆), ciano-alcoxi(C₂₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alcoxi(C₂₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alcoxi(C₂₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alcoxi(C₂₋₆), carbamoilo-alcoxi(C₁₋₆), N-alquilcarbamoilo(C₁₋₆)-alcoxi(C₁₋₆), amino-alquilo(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), di[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilo(C₁₋₆), carbamoilo-alquilo(C₁₋₆), N-alquilcarbamoilo(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), hidroxilo-alquilamino(C₂₋₆), ciano-alquilamino(C₂₋₆), halógeno-alquilamino(C₂₋₆), amino-alquilamino(C₂₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alquilamino(C₂₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alquilamino(C₂₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilamino(C₂₋₆), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C₁₋₆), heteroariloxi, heteroaril-alcoxi(C₁₋₆), heteroarilamino, heterociclilo, heterociclil-alquilo(C₁₋₆), heterociclioxi, heterociclil-alcoxi(C₁₋₆) y heterocicliamino,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆),

alquinilo(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alcoxi(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), carboxi, alcóxicarbonilo(C₁₋₆), alcóxicarbonilo(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), N-alquilcarbamoilo(C₁₋₆), N,N-di-[alquil(C₁₋₆)]carbamoilo, alcanilo(C₂₋₆), amino, alquilamino(C₁₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino, halógeno-alquilo(C₁₋₆), hidroxilo-alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), ciano-alquilo(C₁₋₆), carboxi-alquilo(C₁₋₆), amino-alquilo(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆) y di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilo(C₁₋₆).

244

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH_2 el cual está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 el cual está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede opcionalmente tener cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, oxo, carboxi, carbamoilo, acetamido, alquilo(C_{1-6}), alqueno(C_{2-6}), alquino(C_{2-6}), cicloalquilo(C_{3-6}), cicloalcoxi(C_{3-6}), alcoxi(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6}), di-[alquil(C_{1-6})]amino, hidroxilo-alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}), halógeno-alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})-alcoxi(C_{2-6}), alcóxycarbonilo(C_{1-6}), carbamoilo, N-alquilcarbamoilo(C_{1-6}), N,N-di-[alquil(C_{1-6})]carbamoilo, sulfonilo(C_{1-6}), sulfamoilo(C_{1-6}), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C_{1-6}), heterociclilo y heterocicliloxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxi;

R^2 es halógeno, trifluorometilo o alquilo(C_{1-6});

R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo(C_{1-6}); y

R^4 es cicloalquilo(C_{3-6}), y R^4 puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C_{1-6}), alqueno(C_{2-6}), alquino(C_{2-6}), alcoxi(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6}) y di-[alquil(C_{1-6})]amino;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6}), alqueno(C_{2-6}), alquino(C_{2-6}), alcanoilo(C_{2-6}), alquiltio(C_{1-6}), alquilsulfonilo(C_{1-6}), hidroxilo-alcoxi(C_{2-6}), amino-alcoxi(C_{2-6}), ciano-alcoxi(C_{2-6}), alquilamino(C_{1-6})-alcoxi(C_{2-6}), di-[alquil(C_{1-6})]amino-alcoxi(C_{2-6}), alcoxi(C_{1-6})-alcoxi(C_{2-6}), di[alquil(C_{1-6})]amino-alquilo(C_{1-6}), carbamoilo-alquilo(C_{1-6}), heteroaril-alquilo(C_{1-6}), heteroaril-alcoxi(C_{1-6}), heterociclilo, heterociclil-alquilo(C_{1-6}), heterocicliloxi y heterociclil-alcoxi(C_{1-6}),

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6})-alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6})-

244

alcoxi(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alcoxycarbonilo(C₁₋₆), alcoxycarbonilo(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), N-alquilcarbamoil(C₁₋₆), N,N-di-[alquil(C₁₋₆)]carbamoil, alcanoil(C₂₋₆), amino, alquilamino(C₁₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino, halógeno-alquilo(C₁₋₆), hidroxialquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), cianoalquilo(C₁₋₆), y en donde cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH₂ el cual está unido a 2 átomos de carbono o a un grupo CH₃ el cual está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede opcionalmente tener cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxil, trifluorometil, oxoalquilo(C₁₋₆), alquenoil(C₂₋₆), alquinoil(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino, hidroxialquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), halógenoalquilo(C₁₋₆), alcoxycarbonilo(C₁₋₆), heteroaril, heteroarilalquilo(C₁₋₆), heterociclil y heterocicliloxi, y en donde cualquier grupo heterociclil en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde R¹ es halógeno, hidroxil, alcoxi(C₁₋₆), alquenoil(C₂₋₆), alquinoil(C₂₋₆), alcanoil(C₂₋₆), alquiltio(C₁₋₆), alquilosulfonilo(C₁₋₆), aminoalcoxi(C₂₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alcoxi(C₂₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]aminoalcoxi(C₂₋₆), di[alquil(C₁₋₆)]aminoalquilo(C₁₋₆), carbamoilalquilo(C₁₋₆), heteroarilalquilo(C₁₋₆), heterociclil, heterocicliloxi y heterociclilalcoxi(C₁₋₆), y en donde cualquier grupo heteroaril o heterociclil en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxil, halógeno, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alcoxi(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alcoxycarbonilo(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), N-alquilcarbamoil(C₁₋₆), N,N-di-[alquil(C₁₋₆)]carbamoil, halógenoalquilo(C₁₋₆), hidroxialquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), cianoalquilo(C₁₋₆), y en donde cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH₂ el cual está unido a 2 átomos de carbono o a un grupo CH₃ el cual está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede opcionalmente tener cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxil, trifluorometil, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino, alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), alcoxycarbonilo(C₁₋₆), heteroarilalquilo(C₁₋₆), heterociclil y heterocicliloxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde m es 1 ó 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R² es alquilo(C₁₋₈); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 5, en donde R² es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R³ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es ciclopropilo o ciclobutilo, y R⁴ puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C₁₋₈), alqueno(C₂₋₈), alquino(C₂₋₈), alcoxi(C₁₋₈), alquilamino(C₁₋₈) y di-[alquil(C₁₋₈)]amino; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es ciclopropilo y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, hidroxilo, metilo, etilo, y metoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es ciclopropilo o ciclobutilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde m es 1;

R¹ es halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈), alqueno(C₂₋₈), alquino(C₂₋₈), alcanilo(C₂₋₈), alquiltio(C₁₋₈), alquilsulfonilo(C₁₋₈), hidroxilo-alcoxi(C₂₋₈), amino-alcoxi(C₂₋₈), ciano-alcoxi(C₂₋₈), alquilamino(C₁₋₈)-alcoxi(C₂₋₈), di-[alquil(C₁₋₈)]amino-alcoxi(C₂₋₈), alcoxi(C₁₋₈)-alcoxi(C₂₋₈), di[alquil(C₁₋₈)]amino-alquilo(C₁₋₈), carbamilo-alquilo(C₁₋₈), heteroaril-alquilo(C₁₋₈), heteroaril-alcoxi(C₁₋₈), heterociclilo, heterociclilo-alquilo(C₁₋₈), heterociclilo y heterociclilo-alcoxi(C₁₋₈).

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6})-alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6})-alcoxi(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6}), alcoxycarbonilo(C_{1-6}), alcoxycarbonilo(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}), N-alquilcarbamoilo(C_{1-6}), N,N-di-[(alquil(C_{1-6}))carbamoilo], alcanilo(C_{2-6}), amino, alquilamino(C_{1-6}), di-[alquil(C_{1-6})]amino, halógeno-alquilo(C_{1-6}), hidroxilo-alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}), ciano-alquilo(C_{1-6}), y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH_2 el cual está unido a 2 átomos de carbono o un CH_3 grupo el cual está unido a un átomo de carbono o de nitrógeno puede opcionalmente tener sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, oxo alquilo(C_{1-6}), alquenoilo(C_{2-6}), alquinoilo(C_{2-6}), cicloalquilo(C_{3-6}), alcoxi(C_{1-6}), alquilamino(C_{1-6}), di-[alquil(C_{1-6})]amino, hidroxilo-alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}), halógeno-alquilo(C_{1-6}), alcoxycarbonilo(C_{1-6}), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C_{1-6}), heterociclilo y heterociclioxi, y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

R^2 es trifluorometilo o metilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es ciclopropilo o ciclobutilo y puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, hidroxilo, metilo, etilo, y metoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde m es 1;

R^1 es flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, acetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, 2-aminoetoxi, 2-amino-1-metiletoxí, 3-aminopropoxi, 2-amino-2-metilpropoxi, 2-metilaminoetoxi, 2-metilamino-1-metiletoxí, 3-etilaminopropoxi, 2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-dimetilaminopropoxi, 2-dimetilamino-2-metiletoxí, 3-dimetilaminopropoxi, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo, 3-carbamoilpropilo, heteroarilmetilo,

heteroariletilo, heterociclilo, heterociclioxi, heterocicilometoxi y 2-heterociciloetoxi,

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R^1 puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxí, es flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilometilo, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, acetilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, ter-butoxycarbonilmetilo, 1-metoxycarboniletilo, 1-etoxycarboniletilo, 2-metoxycarboniletilo, 2-etoxycarboniletilo, 3-metoxycarbonilpropilo, 3-etoxycarbonilpropilo, N-metilcarbamoil, N-etilcarbamoil, N-propilcarbamoil, N,N-dimetilcarbamoil, N-etil-N-metilcarbamoil, N,N-dietilcarbamoil, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxi-propilo, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo, 3-cianopropilo,

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH_2 el cual está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 el cual está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede opcionalmente tener en cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxí, trifluorometilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ter-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ter-butoxi, dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, ter-butoxycarbonilo, heteroarilmetilo, heteroariletilo, heterociclilo y heterociclioxi

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es ciclopropilo o ciclobutilo y puede ser opcionalmente sustituido por metilo; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclobutil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-3-[6-{[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]oxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida,
N-ciclopropil-3-[6-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperazin-1-ilquinazolin-3(4H)-il)benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-propilpiperazin-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-propil-1,4-diazepan-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-trifluorometil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-[ter-butilacetil]piperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
N-ciclopentil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[2-metil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[4-(ciclopropilmetil)-1,4-diazepan-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[4-(2-metoxietil)-1,4-diazepan-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

3-[6-[4-(2-amino-2-oxoetil)-1,4-diazepan-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

Àcido [4-(3-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)piperazin-1-il]acético;

N-ciclopropil-3-[6-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[4-(2-etoxietil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-(7-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-(6-isobutoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-(2-hidroxi-2-metil-3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(6-morfolin-4-il-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-tiomorfolin-4-ilquinazolin-3(4H)-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metil-4-oxidopiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperidin-1-ilquinazolin-3(4H)-il)benzamida;

4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

3-[6-[4-(cianometil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-prop-2-in-1-ilpiperazin-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)benzamida;

3-[6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

3-[6-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-(6-yodo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-(6-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;

3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida;

N-ciclobutil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[(1-isopropilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[4-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[4-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

ter-butil 3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piridin-2-ilmetoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-3-[6-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-[4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]piperazin-1-il}quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-3-[6-[(1-etilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-[[1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-[[1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[7-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-4-isopropil-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

253

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 3-[6-(2-azetidin-1-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 ter-butil 5-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato;
 N-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[(1-isopropilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)piperazin-1-il]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxopirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[(3S)-1-etilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

256

N-ciclopropil-3-[6-[[[(3S)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[[[(3S)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxopirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)-2-metilpropoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[3-(1H-pirrol-1-il)propoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

3-[6-(2-aminoetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[[[(3R)-1-etilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[[[(3R)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[[[(3R)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[2-[(metilsulfonil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

3-[6-[2-(acetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-(7-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpiperidin-3-il)metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpiperidin-2-il)metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[[2-(dimetilamino)etil]tio]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-tiomorfolin-4-iletoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

3-[6-[2-[(ciclobutilmetil)(metil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-{metil[2-(metilsulfonil)etil]amino}etoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-{metil[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}etoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

metil (2E)-3-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acrilato;

N-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propil]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[7-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[7-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-({1-[(2S)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il}oxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-({1-[(2R)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il}oxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-3-[6-({1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il}oxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-{2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-{2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-{2-[isopropil(2-metoxietil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
3-[6-{2-(ter-butilamino)etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-[6-{3-(dimetilamino)-2-metilpropoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(4-metilmorfolin-2-il)metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[8-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
3-[6-{2-(dimetilamino)etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida;
4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
N-ciclopropil-3-[6-[(2S)-1-glicoloilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(3-tiomorfolin-4-ilpropoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-{3-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-{3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-{3-[(2-metoxietil)(metil)amino]propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

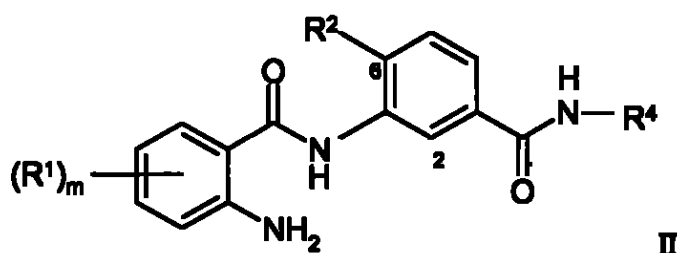
N-ciclopropil-3-[6-{3-[(3-furilmetil)(metil)amino]propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida; y

3-[6-{3-[(ciclobutilmetil)(metil)amino]propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un proceso para preparar un compuesto de Formula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

(a) la reacción de una N-fenil-2-aminobenzamida de Formula II



con un ácido carboxílico de Formula III, o un derivado reactivo del mismo,

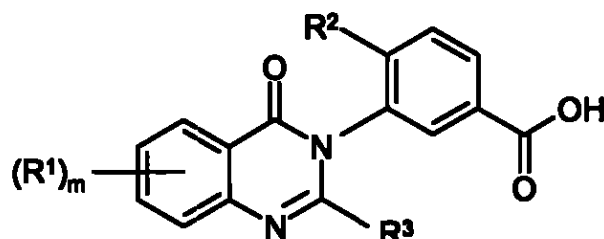


en donde los grupos variables son como se definieron en la reivindicación 1 y en donde cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, y:

- (i) remover cualquier grupo protector; y
- (ii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable;

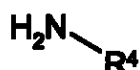
258

(b) la reacción de un ácido carboxílico de Formula X o un derivado reactivo del mismo como se definió aquí anteriormente,



X

con una amina de Formula VI,



VI

bajo condiciones de formación de enlace de amida estándar como se definió aquí anteriormente, en donde los grupos variables son como se definieron en la reivindicación 1, y en donde cualquier grupo funcional es protegido si es necesario, y:

- (i) remover cualquier grupo protector; y
- (ii) opcionalmente, formar una sal farmacéuticamente aceptable.

15. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por citocinas que comprende el compuesto de Formula 1 como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de Formula I reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

17. Un compuesto de Formula I reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento.

258

18. Un compuesto de Formula I reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de condiciones médicas mediadas por citocinas.

260

**TRADUCCIÓN OFICIAL
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS**

TRASPASO DE INVENCION

Legalización de un traspaso de invento, documento escrito en inglés y en español. (ASTRAZENECA AB)

(firmas: D. Brown e I. Nash)

EJECUCIÓN
Certificado, Verificado y Autenticado
en la ciudad de Egham in Surrey
este día 4 de abril de 2004
(firma: ilegible)
Kenneth Greenwood
Notario Público

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 20 días del mes de abril de 2008.

J. Alexander Forster
Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.382.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

-- 0 --

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

J. Alexander Forster
GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

261

2. ha sido firmado por Kenneth Greenwood

3. actuando en su condición de Notario Público

4. está provisto con el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

5. en Londres

6. el 5 de abril de 2006

7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.

8. No. G980654

9. Estampilla: Sello redondo oficial: Oficina de Extranjería y Mancomunidad Londres (con escudo) y sello redondo oficial en altorrelieve

10. Firma: (fdo.) ilegible S. Gardiner

Por el Secretario de Estado

Si este documento ha de ser usado en un país que no es parte de la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961, debiera ser presentado a la sección consular de la misión que representa ese país. Una apostilla o

BERNARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interpreté Oficial
Resolución No 0623
Minjusticia 1995

264

262

certificado de legalización solamente confirma que la firma, sello o estampilla en el documento es genuina. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Extranjería & Mancomunidad apruebe los contenidos.

GERHARD ALEXANDER
FORSTEN MORENO
Traductor e Interpreté Oficial
Resolución No 0822
Minjusticia 1998

265

263

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 **Kenneth Greenwood**
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

5. at London/à Londres
6. the/le **05 April 2006**

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 **G980654**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **S. Gardiner**



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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

267

101253-1P CQ

ASSIGNMENT

The undersigned,

BROWN, Dearg, Sutherland, and

NASH, Ian, Alun

both domiciled in

AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, United Kingdom,

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

AMIDE DERIVATIVES

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of

Sweden

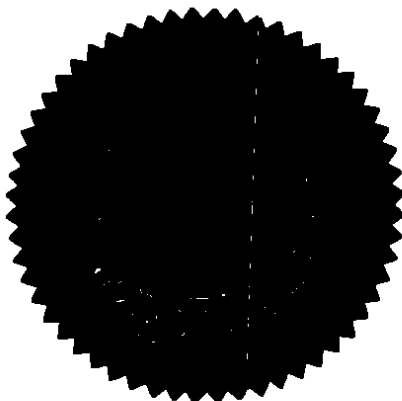
domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

DS Brown

BROWN, Dearg, Sutherland



JOSE LLORCA CAMACHO & CO. 2

TRASPASO

abajo firmado

BROWN, Dearg, Sutherland, y

NASH, Ian, Alun

domiciliado en

AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Reino Unido,

decla bajo juramento ser único y verdadero inventores
de.

DERIVADOS DE AMIDA

Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de

Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

Ill

NASH, Ian, Alun

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 4th Day of April
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

260174 266

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

26.5

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 76
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ 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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

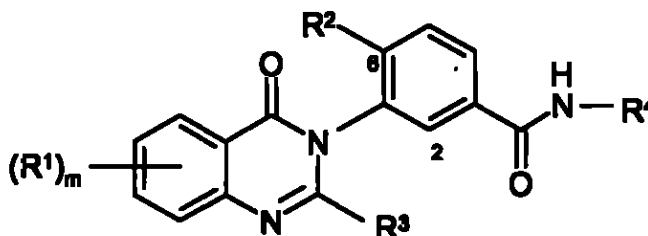
Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

(21) N° de solicitud: 06-48225 (22) Fecha de solicitud: 19-05-08 (30) Prioridad (31) <i>No. Prioridad</i> (32) <i>Fecha</i> (33) <i>País</i> 0324790.5 24-10-03 GB	(51) Int Cl: C07D 239/91 (71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB (72) Inventor(es) BROWN, Dearg, Sutherland y NASH, Ian, Alun. (74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-05-08 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 22-10-04 No. de solicitud PCT/GB2004/004474	(87) Publicación internacional Fecha: 12-05-05 N° publicación: WO 2005/042502 A1
(54) Título: DERIVADOS DE AMIDA	

Resumen - Reivindicación(es):

Un compuesto de la Fórmula I



en donde m es 0, 1 ó 2;

R¹ es halógeno, hidroxil, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C₁₋₆), alcoxil(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquileno(C₂₋₆), alcanolio(C₂₋₆), alquilito(C₁₋₆), alquilsulfonilo(C₁₋₆), alquilsulfonilo(C₁₋₆), hidroxil-alcoxil(C₂₋₆), amino-alcoxil(C₂₋₆), ciano-alcoxil(C₂₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alcoxil(C₂₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alcoxil(C₂₋₆), alcoxil(C₁₋₆)-alcoxil(C₂₋₆), carbamilo-alcoxil(C₁₋₆), N-alquilcarbamilo(C₁₋₆)-alcoxil(C₁₋₆), amino-alquilo(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), di[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilo(C₁₋₆), carbamilo-alquilo(C₁₋₆), N-alquilocarbamilo(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), hidroxil-alquilamino(C₂₋₆), ciano-alquilamino(C₂₋₆), halógeno-alquilamino(C₂₋₆), amino-alquilamino(C₂₋₆), alcoxil(C₁₋₆)-alquilamino(C₂₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alquilamino(C₂₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilamino(C₂₋₆), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C₁₋₆), heteroariloxil, heteroaril-alcoxil(C₁₋₆), heteroarilamino, heterociclilo, heterociclil-alquilo(C₁₋₆), heterocicliloxil, heterociclil-alcoxil(C₁₋₆) y heterociclilamino, y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxil, halógeno, alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquileno(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alcoxil(C₁₋₆), alcoxil(C₁₋₆), carboxil, alcoxilcarbonilo(C₁₋₆), alcoxilcarbonilo(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), N-alquilcarbamilo(C₁₋₆), N,N-di-[alquil(C₁₋₆)]carbamilo, alcanolio(C₂₋₆), amino, alquilamino(C₁₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino, halógeno-alquilo(C₁₋₆), hidroxil-alquilo(C₁₋₆), alcoxil(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), ciano-alquilo(C₁₋₆), carboxil-alquilo(C₁₋₆), amino-alquilo(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆) y di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilo(C₁₋₆), y en donde cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH₂ el cual está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ el cual está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede opcionalmente tener cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxil, amino, trifluorometilo, trifluorometoxil, oxo, carboxil, carbamilo, acetamido, alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquileno(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalcoxil(C₃₋₆), alcoxil(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino, hidroxil-alquilo(C₁₋₆), alcoxil(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), halógeno-alquilo(C₁₋₆), alcoxil(C₁₋₆)-alcoxil(C₂₋₆), alcoxilcarbonilo(C₁₋₆), carbamilo, N-alquilcarbamilo(C₁₋₆), N,N-di-[alquil(C₁₋₆)]carbamilo, sulfonil(C₁₋₆), sulfamilo(C₁₋₆), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C₁₋₆), heterociclilo y heterocicliloxil, y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

R² es halógeno, trifluorometilo o alquilo(C₁₋₄);

R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo(C₁₋₆); y

R⁴ es cicloalquilo(C₃₋₆), y R⁴ puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C₁₋₆), alquenoilo(C₂₋₆), alquinoilo(C₂₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆) y di-[alquil(C₁₋₆)]amino;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

463
267

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

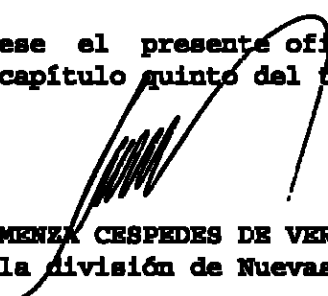
REFERENCIA	Radicación No.	06 48225
	Solicitud internacional	GB2004/00474
	Fecha inicio fase nacional	24/05/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	8820

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:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

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 No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 AGO. 2006
adpal