



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

QIF
Organizacion CSA Ltda.

SOLICITUD

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PATENTE DE INVENCION

08-8396

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO "DERIVADOS DE AMIDA"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 239/91; C07D 413/12
A61K31/517 // A61K31/541 // A61K31/5377 // A61P37/02.

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA

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

72. BOGOTA, D.C. 29 ENE 2008

(FORMA P 10)

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-008396- -00000-0000

Fecha: 2008-01-29 15:51:25

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONAL

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 153

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-15185 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; NASH, Ian, Alun y SWALLOW, Steve.**

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

Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2006/003023

Fecha: 07/08/06

Publicación Internacional No. WO 2007/020411 A1

Fecha: 22/02/07

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE AMIDA"

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 239/91; C07D 413/12

A61K31/517

A61K31/541 // A61K31/5377 // A61P37/02

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

12/08/05

(31) Número de Solicitud

0516570.9

⑨

Comprobante de Pago No. 08 - 5.656

Fecha: 22/01/08

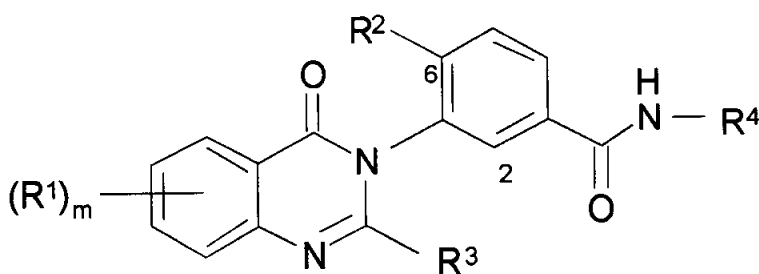
10

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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por 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 y publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-008396- -00000-0000

Fecha: 2008-01-29 15:51:25 Dep. 2020 NUECREACION
Fra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 153

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 5,656
FECHA : ENERO 22 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2663687	22/01/2008	7,198,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE 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 está 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

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

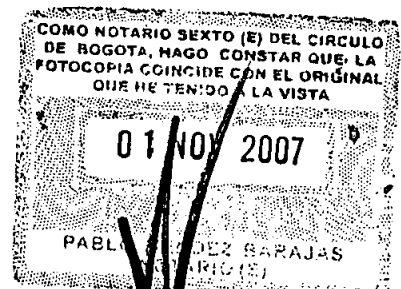
Certificación Notarial

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

APOSTILLA

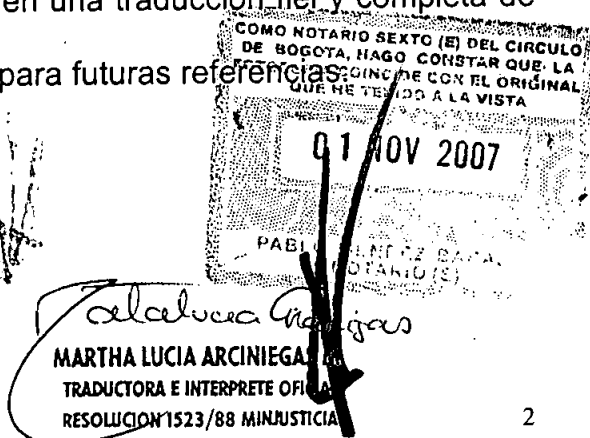
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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
10. Firma
- Aparece el Sello de la Oficina
- E.M. Fitzgerald
- de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

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



[illegible]

PABLO MENDEZ BARAJA
NOTARIO (E)

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 receipts, 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 judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, 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 of any power of attorney by any one of them conferred in writing 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)

{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 duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,
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).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

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

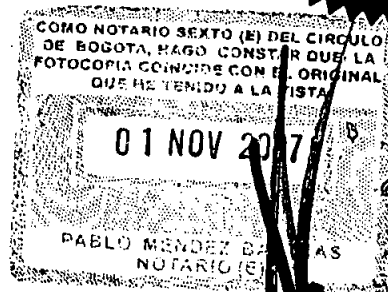
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

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.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



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

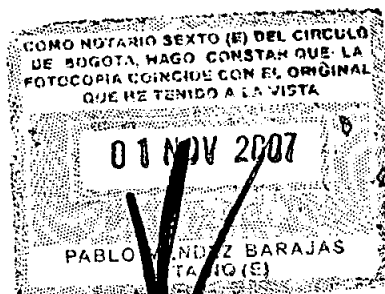
2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

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 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.



LLOREDA & CIA. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5 - 83 5o. PISO

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ASTRAZENECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/GB2006/003023

ARTE FINAL (1)

8



69

INDICADOR DE LIQUIDEZ

PERSONAS NATURALES, PERSONAS JURIDICAS CONSORCIOS Y UNIONES TEMPORALES

Proponente: COMPAÑÍA DE SERVICIOS ARCHIVÍSTICOS LTDA.

Fecha: 22 DE JUNIO DE 2007

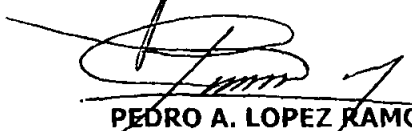
ACTIVO CORRIENTE (2)	PASIVO CORRIENTE (3)
\$ 1.161'576.497,05	\$ 318'798.475,40
LIQUIDEZ 2/3	3.64

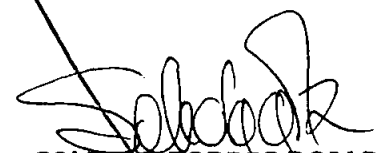
*Cifras al cierre del 31 de diciembre de 2006

Los suscritos Representante Legal y Revisor Fiscal, certificamos y garantizamos bajo nuestra responsabilidad y fiscalización:

1. Que la información que se consigna en la presente proforma ha sido tomada de los Estados Financieros, al corte del 31 de diciembre de 2006, preparados conforme a las normas y principios generales de contabilidad;
2. La razonabilidad de la información incorporada en dichos estados financieros;
3. La consistencia de la información incorporada en dichos estados financieros;

Atentamente


PEDRO A. LOPEZ RAMOS
CC. 19.073.640 de Bogotá
Representante Legal


SOLEDAD TORRES ROJAS
TP No. 69248-T

Nuestro Régimen Tributario es COMÚN



69

INDICADOR DE LIQUIDEZ

PERSONAS NATURALES, PERSONAS JURIDICAS CONSORCIOS Y UNIONES
TEMPORALES

Proponente: COMPAÑÍA DE SERVICIOS ARCHIVÍSTICOS LTDA.

Fecha: 22 DE JUNIO DE 2007

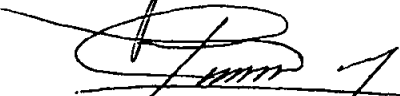
ACTIVO CORRIENTE (2)	PASIVO CORRIENTE (3)
\$ 1.161'576.497,05	\$ 318'798.475,40
LIQUIDEZ 2/3	3.64

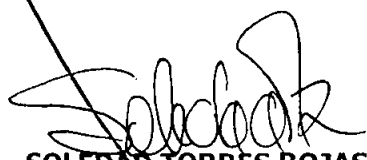
*Cifras al cierre del 31 de diciembre de 2006

Los suscritos Representante Legal y Revisor Fiscal, certificamos y garantizamos bajo nuestra responsabilidad y fiscalización:

1. Que la información que se consigna en la presente proforma ha sido tomada de los Estados Financieros, al corte del 31 de diciembre de 2006, preparados conforme a las normas y principios generales de contabilidad;
2. La razonabilidad de la información incorporada en dichos estados financieros;
3. La consistencia de la información incorporada en dichos estados financieros;

Atentamente


PEDRO A. LOPEZ RAMOS
CC. 19.073.640 de Bogotá
Representante Legal


SOLEDAD TORRES ROJAS
TP No. 69248-T

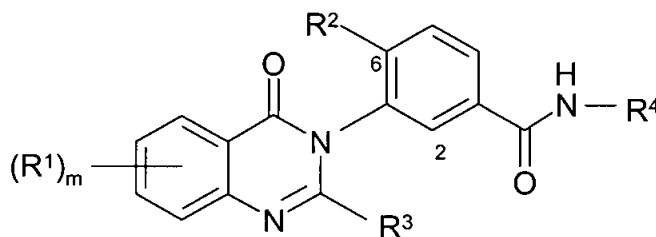
Nuestro Régimen Tributario es COMÚN

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl:	C07D 239/91; C07D 413/12
(22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s)	ASTRAZENECA AB
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País		
	0516570.9	12-08-05	GB		
				(72) Inventor(es)	BROWN, Dearg, Sutherland; NASH, Ian, Alun y SWALLOW, Steve
				(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha limite inicio fase nacional:				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha:	22-02-07
Fecha de presentación de la solicitud:				N° publicación:	WO 2007/020411 A1
No. De solicitud PCT/GB2006/003023					
(54) Título:				DERIVADOS DE AMIDA	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la Formula I



en donde m es 0, 1 o 2;

R¹ es halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), alcoxilo(1-6C), alquenoilo(2-6C), alquinoilo(2-6C), alcanilo(2-6C), alquilo(1-6C), alquilsulfinoilo(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), hidroxilo-alcoxilo(2-6C), amino-alcoxilo(2-6C), ciano-alcoxilo(2-6C), alquilamino(1-6C)-alcoxilo(2-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino-alcoxilo(2-6C), alcoxilo(1-6C)-alcoxilo(2-6C), carbamilo-alcoxilo(1-6C), N-alquilcarbamilo(1-6C)-alcoxilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), alquilamino(1-6C)-alquilo(1-6C), di[alquilo(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), carbamilo-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamilo(1-6C)-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilamino(2-6C), ciano-alquilamino(2-6C), halógeno-alquilamino(2-6C), amino-alquilamino(2-6C), alcoxilo(1-6C)-alquilamino(2-6C), alquilamino(1-6C)-alquilamino(2-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino-alquilamino(2-6C), heteroarilo, heteroarilo-alquilo(1-6C), heteroariloxilo, heteroarilo-alcoxilo(1-6C), heteroarilamino, heterocicilo, heterocicilo-alquilo(1-6C), heterociciloxilo, heterocicilo-alcoxilo(1-6C) y heterocicilamino,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterocicilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(1-6C), alquenoilo(2-6C), alquinoilo(2-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alcoxilo(1-6C), alcoxilo(1-6C), carboxilo, alcoxycarbonilo(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C)-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamilo, alcanilo(2-6C), amino, alquilamino(1-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino, halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxilo(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), carboxilo-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), (1-6C)alquilamino-alquilo(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino-alquilo(1-6C),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente, que comprende un grupo CH_2 que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno, puede portar opcionalmente en 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(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), cicloalquilo(3-6C), cicloalcoxi(3-6C), alcoxi(1-6C), alquilamino(1-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino, hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), halógeno-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alcoxi(2-6C), alcoxycarbonilo(1-6C), carbamoilo, N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, sulfonilo(1-6C), sulfamoilo(1-6C), heteroarilo, heteroarilo-alquilo(1-6C), heterociclilo y heterociclilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tio;

R^2 es halógeno, trifluorometilo o alquilo(1-6C);

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

R^4 es hidroxilo, alquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C) y cualquier átomo de carbono dentro de R^4 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 29-01-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 239/91; C07D 413/12

(71) Solicitante(s)

ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): BROWN, Dearg, Sutherland; NASH, Ian, Alun y SWALLOW, Steve

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) <i>No. Prioridad</i>	(32) <i>Fecha</i>	(33) <i>País</i>
	0516570.9	12-08-05	GB

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 12-03-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 22-02-07

Fecha de presentación de la solicitud: 07-08-06

No. publicación: **WO 2007/020411 A1**

No. de solicitud **PCT/GB2006/003023**

(54) Título: **DERIVADOS DE AMIDA**

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 29-01-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 239/91; C07D 413/12

(71) Solicitante(s):

ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): BROWN, Dearg, Sutherland; NASH, Ian, Alun y SWALLOW, Steve

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

0516570.9

(32)

Fecha

(33)

País

12-08-05

GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 12-03-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 07-08-06

No. de solicitud PCT/GB2006/003023

(87) Publicación internacional:

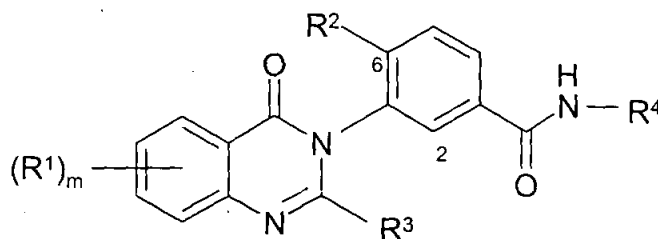
Fecha: 22-02-07

No. Publicación: WO 2007/020411 A1

(54) Título: DERIVADOS DE AMIDA

(57) Resumen: Reivindicación numero 1.-

Un compuesto de la Formula I



en donde m es 0, 1 o 2;

R¹ es halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), alcoxilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcanoilo(2-6C), alquiltio(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), hidroxilo-alcoxilo(2-6C), amino-alcoxilo(2-6C), ciano-alcoxilo(2-6C), alquilamino(1-6C)-alcoxilo(2-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino-alcoxilo(2-6C), alcoxilo(1-6C)-alcoxilo(2-6C), carbamoilo-alcoxilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C)-alcoxilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), alquilamino(1-6C)-alquilo(1-6C), di[alquilo(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), carbamoilo-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C)-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilamino(2-6C), ciano-alquilamino(2-6C), halógeno-alquilamino(2-6C), amino-alquilamino(2-6C), alcoxilo(1-6C)-alquilamino(2-6C), alquilamino(1-6C)-alquilamino(2-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino-alquilamino(2-6C), heteroarilo, heteroarilo-alquilo(1-6C), heteroariloxi, heteroarilo-alcoxilo(1-6C), heteroarilamino, heterocicilo, heterocicilo-alquilo(1-6C), heterociciloxi, heterocicilo-alcoxilo(1-6C) y heterocicilamino,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterocicilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alcoxilo(1-6C), alcoxilo(1-6C), carboxi, alcoxycarbonilo(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C)-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), amino, alquilamino(1-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino, halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxilo(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), carboxi-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), (1-6C)alquilamino-alquilo(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino-alquilo(1-6C),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos aquí anteriormente, que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno, puede portar opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃, uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, oxo, carboxi, carbamoilo, acetamido, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), cicloalquilo(3-6C), cicloalcoxilo(3-6C), alcoxilo(1-6C), alquilamino(1-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino, hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxilo(1-6C)-alquilo(1-6C), halógeno-alquilo(1-6C), alcoxilo(1-6C)-alcoxilo(2-6C), alcoxycarbonilo(1-6C), carbamoilo, N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, sulfonilo(1-6C), sulfamoilo(1-6C), heteroarilo, heteroarilo-alquilo(1-6C), heterocicilo y heterociciloxi,

y en donde cualquier grupo heterocicilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes

oxo o tioxo;

R^2 es halógeno, trifluorometilo o alquilo(1-6C);

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

R^4 es hidroxi, alquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C) y cualquier átomo de carbono dentro de R^4 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más halógenos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: **08-008.396**

(22) Fecha de solicitud: 29-01-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 239/91; C07D 413/12

(71) Solicitante(s)

ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): BROWN, Dearg, Sutherland; NASH, Ian, Alun y SWALLOW, Steve

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33) **País**

0516570.9

12-08-05

GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 12-03-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 22-02-07

Fecha de presentación de la solicitud: 07-08-06

No. publicación: **WO 2007/020411 A1**

No. de solicitud **PCT/GB2006/003023**

(54) Título: **DERIVADOS DE AMIDA COMO INHIBIDORES DE P38 QUINASA**

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/003023

A. CLASIFICACION DE MATERIA

INV. C07D 239/91 C07D 401/06 C07D 401/12 C07D 403/04 C07D 403/06
C07D 403/12 C07D 413/06 C07D 413/12 C07D 417/06 C07D 417/12
A61K 31/517 A61K 31/541 A61K 31/5377 A61P 37/02

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

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

C07D, A61K, A61P

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

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

EPO-INTERNO, DATO BEILSTEIN, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 00/55153 A (ASTRAZENECA AB [SE]; BROWN DEARG SUTHERLAND [GB]) 21 de Septiembre de 2000 (2000-09-21) citado en la solicitud página 1, líneas 3-13 reivindicación 1; ejemplos 13,14	1-17
A	WO 2005/042502 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BROWN DEARG SUTHERLAND []) 12 de Mayo de 2005 (2005-05-12) página 1, líneas 3-13 reivindicación 1; ejemplos 1-66	1-17
P, X	WO 2006/067444 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; NASH IAN ALUN [GB]; PAGINA) 29 de Junio de 2006 (2006-06-29) página 1, líneas 3-13 reivindicación 1; ejemplos 8, 9, 18b, 25, 26, 30, 31	1-17

☐ 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

'P' 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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

9 de Noviembre de 2006

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

17/11/2006

Nombre y dirección del correo de ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

MATES VALDIVIELSO, J

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril de 2005)

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/003023

Casilla 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:

- ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Aunque las reivindicaciones 11-14 se relacionan a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los supuestos efectos del compuesto/composición..
- ☐ 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:
- ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla 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:

- ☐ 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.
- ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
- ☐ 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.:
- ☐ 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 y, si es el caso, el pago de un derecho de 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/GB2006/003023

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0055153	A	21-09-2000	AT 266023 T AU 761453 B2 AU 3177800 A BR 0009083 A CA 2368097 A1 CN 1350530 A CZ 20013319 A3 DE 60010448 D1 DE 60010448 T2 DK 1163237 T3 EP 1163237 A1 ES 2219319 T3 HK 1041885 A1 HU 0105114 A2 JP 2002539207 T MX PA01009307 A NO 20014492 A NZ 514195 A PL 350451 A1 PT 1163237 T SK 13112001 A3 TR 200103336 T2 US 2005245551 A1 US 7008945 B1	15-05-2004 05-06-2003 04-10-2000 02-01-2002 21-09-2000 22-05-2002 12-12-2001 09-06-2004 07-04-2005 02-08-2004 19-12-2001 01-12-2004 28-01-2005 29-07-2002 19-11-2002 30-07-2002 12-11-2001 28-05-2004 16-12-2002 31-08-2004 04-06-2002 22-04-2002 03-11-2005 07-03-2006
WO 2005042502	A	12-05-2005	AU 2004285749 A1 CA 2543351 A1 EP 1682520 A1 IS 8450 A MX PA06004465 A	12-05-2005 12-05-2005 26-07-2006 11-05-2006 20-06-2006
WO 2006067444	A	29-06-2006	NINGUNO	

Forma PCT/ ISA/ 210 (anexo familia de patentes) (Abril de 2005)

14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2006/003023

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D239/91 C07D401/06 C07D401/12 C07D403/04 C07D403/06
 C07D403/12 C07D413/06 C07D413/12 C07D417/06 C07D417/12
 A61K31/517 A61K31/541 A61K31/5377 A61P37/02

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)

C07D A61K A61P

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, 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.
X	WO 00/55153 A (ASTRAZENECA AB [SE]; BROWN DEARG SUTHERLAND [GB]) 21 September 2000 (2000-09-21) cited in the application page 1, lines 3-13 claim 1; examples 13,14	1-17
A	WO 2005/042502 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BROWN DEARG SUTHERLAND []) 12 May 2005 (2005-05-12) page 1, lines 3-13 claim 1; examples 1-66	1-17
P,X	WO 2006/067444 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; NASH IAN ALUN [GB]; PAGE) 29 June 2006 (2006-06-29) page 1, lines 3-13 claim 1; examples 8,9,18b,25,26,30,31	1-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 November 2006

Date of mailing of the international search report

17/11/2006

Name and 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

MATES VALDIVIELSO, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/003023

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 11-14 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

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/003023

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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 A	22-05-2002
			CZ 20013319 A3	12-12-2001
			DE 60010448 D1	09-06-2004
			DE 60010448 T2	07-04-2005
			DK 1163237 T3	02-08-2004
			EP 1163237 A1	19-12-2001
			ES 2219319 T3	01-12-2004
			HK 1041885 A1	28-01-2005
			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
			SK 13112001 A3	04-06-2002
			TR 200103336 T2	22-04-2002
			US 2005245551 A1	03-11-2005
			US 7008945 B1	07-03-2006
WO 2005042502	A	12-05-2005	AU 2004285749 A1	12-05-2005
			CA 2543351 A1	12-05-2005
			EP 1682520 A1	26-07-2006
			IS 8450 A	11-05-2006
			MX PA06004465 A	20-06-2006
WO 2006067444	A	29-06-2006	NONE	

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
22 de Febrero de 2007 (08.02.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/020411 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 239/91 (2006.01)	C07D 413/12 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)	C07D 417/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 417/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)	A61K 31/517 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)	A61K 31/541 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)	A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)	A61P 37/02 (2006.01)

(75) Inventores/Solicitantes (para EU 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). **SWALLOW, Steve** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB2006/003023

(74) Agente: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY, AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje (SE).

(22) Fecha de Registro Internacional: 7 de Agosto de 2006
(07.08.2006)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0516570.9 12 de Agosto de 2005 (12.08.2005) GB

(71) Solicitante (para AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC únicamente: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; SE-151 85 Södertälje (SE).

(71) Solicitante (para MG únicamente): **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventores; e

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

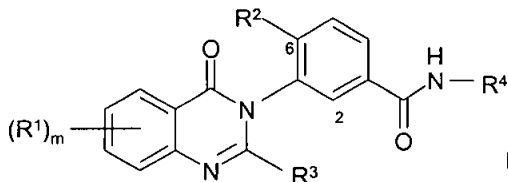
(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección regional disponible):: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

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.

(54) TÍTULO: "DERIVADOS DE AMIDA"



(57) Resumen: La invención se relaciona con un compuesto de la Formula (I) en donde m es 1-2 y cada R¹ es un grupo tal como ciano, halógeno, trifluorometilo heterociclilo y heterocicliloxi; R² es trifluorometilo o alquilo(1-6C); R³ es hidrógeno y R⁴ es alquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C); o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por citoquinas.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 February 2007 (22.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/020411 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 239/91 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) C07D 417/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) A61K 31/541 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)

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). SWALLOW, Steve [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB).

(21) International Application Number:

PCT/GB2006/003023

(22) International Filing Date: 7 August 2006 (07.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0516570.9 12 August 2005 (12.08.2005) GB

(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC only): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; SE-151 85 Södertälje (SE).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje (SE).

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

Published:

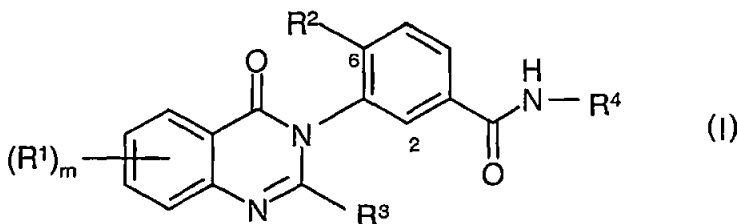
— with international search report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BROWN, Dearg,

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 1-2 and each R¹ is a group such as cyano, halogeno, trifluoromethyl heterocyclyl and heterocyclyloxy; R² is trifluoromethyl or (1-6C)alkyl; R³ is hydrogen and R⁴ is (1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxy; or pharmaceutically-acceptable salts thereof;

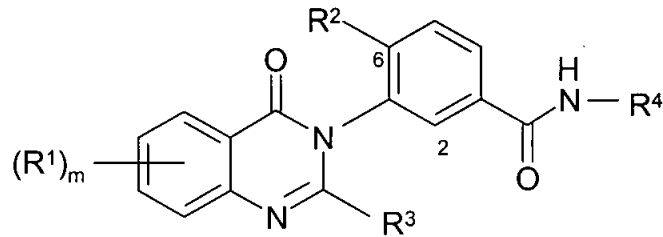
processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in the treatment of diseases or medical conditions mediated by cytokines.

WO 2007/020411 A1

DERIVADOS DE AMIDA

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se relaciona con un compuesto de la Formula I



en donde m es 1-2 y cada R¹ es un grupo tal como ciano, halógeno, trifluorometilo heterociclilo y heterociciloxi; R² es trifluorometilo o alquilo(1-6C); R³ es hidrógeno y R⁴ es alquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C); o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por citoquinas.

DERIVADOS DE AMIDA

Esta invención se relaciona con derivados de amida, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles como inhibidores de enfermedad mediada por citoquina. La invención también se relaciona con 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 en virtud de la inhibición de enfermedad mediada por citoquina.

Los derivados de amida revelados en la presente invención son inhibidores de la producción de citoquinas tales como Factor de Necrosis de Tumor (de aquí en adelante TNF), por ejemplo $\text{TNF}\alpha$, y varios miembros de la familia interleucina (de aquí en adelante IL), por ejemplo IL-1, IL-6 e IL-8. En consecuencia, los derivados de amida de la invención serán útiles en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas en las cuales ocurre producción excesiva de citoquinas, por ejemplo producción excesiva de $\text{TNF}\alpha$ o IL-1. Se conoce que las citoquinas son producidas por una amplia variedad de células tales como monocitos y macrófagos y estos dan lugar a una variedad de efectos fisiológicos que se cree que son importantes en enfermedades o condiciones médicas tales como inflamación e inmunoregulación. Por ejemplo, $\text{TNF}\alpha$ e IL-1 han estado implicados en la cascada de señalización de célula que se cree que contribuye con la patología de estados de enfermedad tales como enfermedades inflamatorias y alérgicas y toxicidad inducida por citoquina. También se conoce que, en ciertos sistemas celulares, la producción de $\text{TNF}\alpha$ precede y media la producción de otras citoquinas tales como IL-1.

Los niveles anormales de citoquinas también han estado implicados en, por ejemplo, la producción de eicosanoides fisiológicamente activos tales

las prostaglandinas y leucotrienos, la estimulación de la liberación de enzimas proteolíticas tales como colagenasa, la activación del sistema inmune, por ejemplo mediante estimulación de células T colaboradoras, la activación de la actividad osteoclástica que conduce a la resorción de calcio, la estimulación de la liberación de proteoglicanos de, por ejemplo, cartílago, la estimulación de la proliferación celular y a angiogénesis.

También se cree que las citoquinas están implicadas en la producción y desarrollo de estados de enfermedad tales como enfermedades inflamatorias y alérgicas, por ejemplo inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoide, 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 distrés respiratorio adulto), y en la producción y desarrollo de varios trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares tales como falla cardíaca congestiva, falla cardíaca aguda, infarto al miocardio, la formación de placas ateroscleróticas, hipertensión, agregación de plaqueta, angina, apoplejía, lesión de reperfusión, lesión vascular que incluye restenosis y enfermedad vascular periférica, y, por ejemplo, varios trastornos del metabolismo óseo tales como osteoporosis (incluyendo osteoporosis senil y postmenopáusica), enfermedad de Paget, metástasis ósea, hipercalcaemia, hiperparatiroidismo, osteosclerosis, osteoperosis y periodontitis, y los cambios anormales en el metabolismo óseo que puede acompañar la artritis reumatoide y la osteoartritis. La producción excesiva de citoquina también ha estado implicada en la mediación de ciertas complicaciones de infecciones bacterianas, fúngicas y/o virales tales como choque endotóxico, choque séptico y síndrome de choque tóxico y en la mediación de ciertas

complicaciones de la cirugía o lesión del SNC tales como neurotrauma y ataque isquémico. La producción excesiva de citoquina también ha estado implicada en la mediación o exacerbación del desarrollo de enfermedades que involucran resorción de cartílago o músculo, fibrosis pulmonar, cirrosis, fibrosis renal, la caquexia encontrada en ciertas enfermedades crónicas tales como enfermedad maligna y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, invasividad de tumor y metástasis de tumor y esclerosis múltiple. La producción excesiva de citoquina también ha estado implicada en el dolor.

Evidencia del papel central desempeñado por el $\text{TNF}\alpha$ en la cascada de señalización celular que da lugar a la artritis reumatoide se provee mediante la eficacia en estudios clínicos de anticuerpos de $\text{TNF}\alpha$ (The Lancet, 1994, 344, 1125 y British Journal of Rheumatology, 1995, 34, 334).

Así, se cree que las citoquinas tales como $\text{TNF}\alpha$ e IL-1 son mediadores importantes de un rango considerable de enfermedades y condiciones médicas. En consecuencia, se espera que la inhibición de la producción de y/o los efectos de estas citoquinas 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 en virtud de un efecto sobre un solo proceso biológico, se cree que los derivados de amida inhiben los efectos de las citoquinas en virtud de la inhibición de la enzima p38 quinasa. La p38 quinasa, conocida de otra forma como proteína de unión supresora de citoquina (de aquí en adelante CSBP) y la quinasa reactivadora (de aquí en adelante RK), es un miembro de familia quinasa de proteína activada por mitógeno (de aquí en adelante MAP) de enzimas que

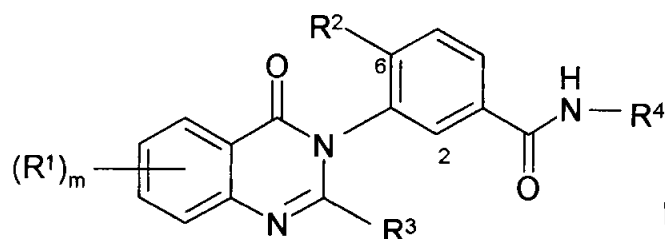
se son conocidas por ser activadas por estrés fisiológico tal como el inducido por radiación ionizante, agentes citotóxicos, y toxinas, por ejemplo endotoxinas tales como lipopolisacárido bacteriano, y por una variedad de agentes tales como las citoquinas, por ejemplo $\text{TNF}\alpha$ e IL-1. Se conoce que la p38 quinasa fosforila ciertas proteínas intracelulares que están involucradas en la cascada de etapas enzimáticas que conducen a la biosíntesis y excreción de citoquinas tales como $\text{TNF}\alpha$ e IL-1. Inhibidores conocidos de p38 quinasa han sido revisados por G. J. Hanson en Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733. Se conoce 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 citoquinas tales como TNF, en particular de $\text{TNF}\alpha$, y varias interleucinas, en particular IL-1.

Se conoce de las Solicitudes de Patente Internacionales WO 2005/061465 y WO 00/55153, que ciertos derivados de benzamida son inhibidores de la producción de citoquinas tales como TNF, y varias interleucinas.

No hay revelación en estos documentos de un derivado de amida que porte un sustituyente alquilo- o alcoxi- aminocarbonilo en la posición 3 del núcleo central de 6-metilfenilo. Ahora hemos encontrado que tales compuestos poseen actividad inhibidora de citoquina y tienen perfiles de actividad farmacológica deseables.

De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, se provee un compuesto de la Formula I



en donde m es 0, 1 o 2;

R¹ es halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), alcoxilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcanoilo(2-6C), alquiltio(1-6C), alquilsulfinilo(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), hidroxialcoxilo(2-6C), aminoalcoxilo(2-6C), cianoalcoxilo(2-6C), alquilamino(1-6C)-alcoxilo(2-6C), di-[alquilo(1-6C)]aminoalcoxilo(2-6C), alcoxilo(1-6C)-alcoxilo(2-6C), carbamoiloalcoxilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C)-alcoxilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), alquilamino(1-6C)-alquilo(1-6C), di[alquilo(1-6C)]aminoalquilo(1-6C), carbamoiloalquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C)-alquilo(1-6C), hidroxialquilamino(2-6C), cianoalquilamino(2-6C), halógenoalquilamino(2-6C), aminoalquilamino(2-6C), alcoxilo(1-6C)-alquilamino(2-6C), alquilamino(1-6C)-alquilamino(2-6C), di-[alquilo(1-6C)]aminoalquilamino(2-6C), heteroarilo, heteroarilalquilo(1-6C), heteroariloxi, heteroarilalcoxilo(1-6C), heteroarilamino, heterociclilo, heterociclilalquilo(1-6C), heterocicliloxi, heterociclilalcoxilo(1-6C) y heterociclilamino,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alcoxilo(1-6C), alcoxilo(1-6C), carboxi, alcoxycarbonilo(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C)-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), amino, alquilamino(1-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino, halógenoalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), alcoxilo(1-6C)-alquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), carboxialquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), (1-6C)alquilamino-

alquilo(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente, que comprenden un grupo CH_2 que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno, puede portar opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 , uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, oxo, carboxi, carbamoilo, acetamido, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), cicloalquilo(3-6C), cicloalcoxi(3-6C), alcoxi(1-6C), alquilamino(1-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino, hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), halógeno-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alcoxi(2-6C), alcóxycarbonilo(1-6C), carbamoilo, N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, sulfonilo(1-6C), sulfamoilo(1-6C), heteroarilo, heteroarilo-alquilo(1-6C), heterociclilo y heterociclilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo;

R^2 es halógeno, trifluorometilo o alquilo(1-6C);

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

R^4 es hidroxilo, alquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C) y cualquier átomo de carbono dentro de R^4 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En esta descripción, el término alquilo(1-6C) incluye grupos alquilo de cadena recta y cadena ramificada tales como etilo, propilo, isopropilo y ter-butilo. Las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena recta solamente, las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "isopropilo" son específicos para la versión de cadena ramificada únicamente. En esta descripción, el término cicloalquilo(3-6C) incluye ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo, ciclopentenilo, y ciclohexilo. Las referencias a grupos cicloalquilo individuales tales como "ciclopentilo" son específicas para ese anillo de 5 miembros solamente.

Se entenderá que, en cuanto a ciertos compuestos de Formula I definidos anteriormente, pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquier forma ópticamente activa o racémica que posee la propiedad de inhibir citoquinas, en particular TNF. La síntesis de formas ópticamente activas se puede realizar mediante técnicas estándar de química orgánica bien conocidas en la técnica, por ejemplo mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica. Igualmente, las propiedades inhibitoras contra TNF se pueden evaluar usando las técnicas de laboratorio estándar referidas de aquí en adelante.

Los valores adecuados para los radicales genéricos referidos anteriormente incluyen aquellos indicados más adelante.

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

Un valor adecuado para R^1 cuando este es heteroarilo es, por ejemplo, un anillo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros, un anillo bicíclico de 9 o 10 miembros o un anillo tricíclico de 13 o 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, bencimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, S,S-dioxodibenzotiofenilo, xantenilo, dibenzo-1,4-dioxinilo, fenoxatiinilo, 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, bencimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, 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 este es heterociclilo es, por ejemplo, un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado 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, azetidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, 1,1-dioxidoisotiazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahydro-1,4-tiazinilo, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahidropirimidinilo o derivados benzo de los mismos tales como 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, indolinilo, isoindolinilo, cromanilo e isocromanilo, preferiblemente azetidin-1-ilo, 3-pirrolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 1,1-dioxidoisotiazolidin-2-ilo, morfolino, 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, homopiperidin-1-ilo, piperidino, dioxidotiomorfolinilo, piperazin-1-ilo u homopiperazin-1-ilo. Un valor

adecuado para un grupo tal que porta 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo, oxopiperazinilo o 2,6-dioxopiperidinilo.

Un valor adecuado para un grupo cicloalquilo(3-6C) es, por ejemplo, un anillo de carbono de 6 a 6 miembros monicíclico saturado tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, preferiblemente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclobutilo, más preferiblemente ciclopropilo.

Un valor adecuado para un grupo cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C) es, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, preferiblemente ciclopropilmetilo o ciclopropiletilo, más preferiblemente ciclopropilmetilo.

Valores adecuados para varios grupos R^1 , R^2 o R^3 , o para varios sustituyentes en R^1 o R^4 o en un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo dentro R^1 incluyen:-

para halógeno:	fluoro, cloro, bromo y yodo;
para alquilo(1-6C):	metilo, etilo, propilo, isopropilo y <u>ter</u> -butilo;
para alquenilo(2-6C):	vinilo y alilo;
para alquinilo(2-6C):	etinilo y 2-propinilo;
para alcoxi(1-6C):	metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi;
para alquiltio(1-6C):	metiltio, etiltio y propiltio;
para alquilsulfinilo(1-6C):	metilsulfinilo, etilsulfinilo y propilsulfinilo;
para alquilsulfonilo(1-6C):	metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo;
para hidroxí-alcoxi(2-6C):	2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-hidroxí-1-metiletoxi, 2-hidroxí-2-propoxi y 4-hidroxibutoxi;

- para ciano-alcoxi(1-6C): cianometoxi, 2-cianoetoxi y 3-cianopropoxi;
- para alcoxi(1-6C)-alcoxi(2-6C): 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metoxi-1-metiletoxí y 4-etoxibutoxi;
- para carbamoil-alcoxi(1-6C): carbamoilmetoxi y 2-carbamoiletoxí;
- para N-alquilcarbamoil(1-6C)-alcoxi(1-6C): N-metilcarbamoilmetoxi, 2-(N-etilcarbamoil)etoxi y 3-(N-metilcarbamoil)propoxi;
- para cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C): cicloalquil(3-6C)metilo y cicloalquil(3-6C)etilo;
- para alquilamino(1-6C): metilamino, etilamino y propilamino;
- para di-[alquil(1-6C)]amino: dimetilamino, dietilamino y N-etil-N-metilamino;
- Para alcoxycarbonilo(1-6C): metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo y ter-butoxycarbonilo;
- Para N-alquilcarbamoilo(1-6C): N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo y N-propilcarbamoilo;
- para N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo: N,N-dimetilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo y N,N-dietilcarbamoilo;
- para alcanilo(2-6C): acetilo y propionilo;
- para halógeno-alquilo(1-6C): fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo y 2-bromoetilo;
- para hidroxí-alquilo(1-6C): hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo;
- para carbamoil-alquilo(1-6C): carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo y 3-carbamoilpropilo;
- para N-alquilcarbamoil(1-6C)-alquilo(1-6C): N-metilcarbamoilmetilo, N-etilcarbamoilmetilo,

N-propilcarbamoilmetil,
 1-(N-metilcarbamoil)etilo,
 1-(N-etilcarbamoil)etilo,
 2-(N-metilcarbamoil)etilo,
 2-(N-etilcarbamoil)etilo y
 3-(N-metilcarbamoil)propilo;
 para alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C): metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo,
 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo;
 para amino-alquilo(1-6C): aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo y
 3-aminopropilo;
 para carboxi-alquilo(1-6C): carboximetilo, 1-carboxietilo, 2-carboxietilo,
 3-carboxipropilo y 4-carboxibutilo;
 para ciano-alquilo(1-6C): cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo y
 3-cianopropilo;
 para alquilamino(1-6C)-alquilo(1-6C): metilaminometilo, etilaminometilo,
 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo,
 2-etilaminoetilo y 3-metilaminopropilo;
 para di-[alquil(1-6C)]amino-alquilo(1-6C): dimetilaminometilo,
 dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-
 dimetilaminoetilo y 3-dimetilaminopropilo.
 para amino-alcoxi(2-6C): 2-aminoetoxi, 2-amino-1-metiletoxi,
 3-aminopropoxi, 2-amino-2-metilopropoxi y
 4-aminobutoxi;
 para alquilamino(1-6C)-alcoxi(2-6C): 2-metilaminoetoxi, 2-metilamino-1-
 metiletoxi, y 3-etilaminopropoxi,
 para di-[alquil(1-6C)]amino-alcoxi(2-6C): 2-dimetilaminoetoxi,
 2-dietilaminoetoxi, 2-dimetilaminopropoxi,
 2-dimetilamino-2-metiletoxi,
 3-dimetilaminopropoxi y
 4-dimetilaminobutoxi,

- 2-(N-metil-N-isopropilamino)etoxi, y
2-(N-etil-N-isopropilamino)etoxi;
- Para amino-alquilamino(2-6C): 2-aminoetilamino, 3-aminopropilamino,
2-amino-2-metilpropilamino y
4-aminobutilamino;
- para halógeno-alquilamino(2-6C): 2-fluoroetilamino, 2-cloroetilamino,
2-bromoetilamino, 3-fluoropropilamino y
3-cloropropilamino;
- para hidroxialquilamino(2-6C): 2-hidroxietilamino, 3-hidroxipropilamino,
2-hidrox-2-metilpropilamino y
4-hidroxibutilamino;
- para ciano-alquilamino(1-6C): cianometilamino, 2-cianoetilamino y
3-cianopropilamino;
- para alcoxi(1-6C)-alquilamino(2-6C): 2-metoxietilamino, 2-etoxietilamino,
3-metoxipropilamino y 3-etoxipropilamino;
- para alquilamino(1-6C)-alquilamino(2-6C): 2-metilaminoetilamino,
2-etilaminoetilamino,
2-propilaminoetilamino,
3-metilaminopropilamino,
3-etilaminopropilamino, 2-metilamino-2-
metilpropilamino y
4-metilaminobutilamino;
- para di-[alquil(1-6C)]amino-alquilamino(2-6C): 2-dimetilaminoetilamino,
2-(N-etil-N-metilamino)etilamino,
2-dietilaminoetilamino,
2-dipropilaminoetilamino,
3-dimetilaminopropilamino,
3-dietilaminopropilamino,
2-dimetilamino-2-metilpropilamino y
4-dimetilaminobutilamino;

Valores adecuados para R¹ y valores adecuados para un sustituyente en R¹ incluyen:-

para arilo-alquilo(1-6C):	bencilo, 2-feniletilo, 2-fenilpropilo y 3-fenilpropilo;
para arilo-alcoxi(1-6C):	benciloxi y 2-feniletoksi;
para ariloxi:	fenoxi y 2-naftiloxi;
para arilamino:	anilino;
para heteroarilo-alquilo(1-6C):	heteroarilmetilo, heteroariletilo, 2-heteroariletilo, 2-heteroarilpropilo y 3-heteroarilpropilo;
para heteroarilo-alcoxi(1-6C):	heteroarilmetoxi y 2-heteroariletoksi;
para heterociclilo-alquilo(1-6C):	heterocicilmetilo, 2-heterocicililetilo, 2-heterocicilpropilo y 3-heterocicilpropilo;
para heterociclilo-alcoxi(1-6C):	heterocicilmetoxi y 2-heterocicililetoksi;
para alcanoiloxi(2-6C):	acetoxi y propioniloxi;
para alcanoilamino(1-6C):	formamido, acetamido y propionamido;
para alcoxycarbonilo(1-6C)-alquilo(1-6C):	metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, <u>ter</u> -butoxycarbonilmetilo, 1-metoxycarboniletilo, 1-etoxycarboniletilo, 2-metoxycarboniletilo, 2-etoxycarboniletilo, 3-metoxycarbonilpropilo y 3-etoxycarbonilpropilo;

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Formula I, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la Formula I que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico, maléico, tartárico, fumárico,

hemifumárico, succínico, hemisuccínico, mandélico, metanosulfónico, dimetanosulfónico, etan-1,2-sulfónico, bencenosulfónico, salicílico o 4-toluensulfónico.

Valores adicionales de m , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son los siguientes. Tales valores se pueden usar cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas aquí anteriormente o de aquí en adelante.

m es 0, 1 o 2.

m es 1 o 2.

m es 1.

m es 2.

R^1 es halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcanoilo(2-6C), alquiltio(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), hidroxilo-alcoxi(2-6C), amino-alcoxi(2-6C), ciano-alcoxi(2-6C), alquilamino(1-6C)-alcoxi(2-6C), di-[alquil(1-6C)]amino-alcoxi(2-6C), alcoxi(1-6C)-alcoxi(2-6C), di[alquilo(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), carbamoilo-alquilo(1-6C), heteroarilo-alquilo(1-6C), heteroarilo-alcoxi(1-6C), heterociclilo, heterociclilo-alquilo(1-6C), heterociclilo y heterociclilo-alcoxi(1-6C),

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alcoxi(1-6C), alcoxi(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C)-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), amino, alquilamino(1-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino, halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente, que comprende un grupo CH_2 que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno, puede portar opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 , uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, oxo alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), cicloalquilo(3-6C), alcoxi(1-6C), alquilamino(1-6C), di-[alquil(1-6C)]amino, hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), halógeno-alquilo(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C), heteroarilo, heteroarilo-alquilo(1-6C), heterociclilo y heterociclilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tio.

R^1 es halógeno, hidroxilo, alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcanoilo(2-6C), alquiltio(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), amino-alcoxi(2-6C), alquilamino(1-6C)-alcoxi(2-6C), di-[alquil(1-6C)]amino-alcoxi(2-6C), di[alquil(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), carbamoilo-alquilo(1-6C), heteroarilo-alquilo(1-6C), heterociclilo, heterociclilo y heterociclilo-alcoxi (1-6C), y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alcoxi(1-6C), alcoxi(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C)-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definido aquí anteriormente que comprende un grupo CH_2 , que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno, puede portar opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 , uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), alcoxi(1-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino,

alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C), heteroarilo-alquilo(1-6C), heterociclilo y heterociciloxi.

R¹ es halógeno, hidroxí, alcoxi(1-6C), alquénilo(2-6C), alquínilo(2-6C), alcanóilo(2-6C), alquiltio(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), amino-alcoxi(2-6C), alquilamino(1-6C)-alcoxi(2-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino-alcoxi(2-6C), di[alquilo(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), carbamoilo-alquilo(1-6C), heteroarilo-alquilo(1-6C), heterociclilo, heterociciloxi y heterociclilo-alcoxi(1-6C), y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxí, halógeno, alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alcoxi(1-6C), alcoxi(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C)-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, halógeno-alquilo(1-6C), hidroxí-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), y en donde cualquiera de los sustituyentes R¹ definidos aquí anteriormente, que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede portar opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃, uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxí, ciano, trifluorometilo, alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), alcoxi(1-6C), di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C), heteroarilo-alquilo(1-6C), heterociclilo y heterociciloxi.

R¹ es fluoro, cloro, bromo, yodo, hidroxí, 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, heterocicliometoxi y 2-heterociclietoxi,

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, es fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, acetilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, ter-butoxycarbonilmetilo, 1-metoxycarboniletilo, 1-etoxycarboniletilo, 2-metoxycarboniletilo, 2-etoxycarboniletilo, 3-metoxycarbonilpropilo, 3-etoxycarbonilpropilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, 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 que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno, puede portar opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 , uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, ciano 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.

R¹ es fluoro, 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, pirrolodiniloxi, morfoliniletoxi, pirrolidiniletoxi, piperidiniletoxi, azetidiletoxi,

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, es fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, acetilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, ter-butoxycarbonilmetilo, 1-metoxycarboniletilo, 1-etoxycarboniletilo, 2-metoxycarboniletilo, 2-etoxycarboniletilo, 3-metoxycarbonilpropilo, 3-etoxycarbonilpropilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, 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 R¹ definidos aquí anteriormente, que comprende un grupo CH₂ que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH₃ que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno, puede portar opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más

sustituyentes seleccionados de fluoro, 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, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, piperidiniloxi y pirrolodiniloxi.

R^1 es amino-alcoxi(2-6C), alquilamino(1-6C)-alcoxi(2-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino-alcoxi(2-6C), amino-alquilamino(2-6C), alquilamino(1-6C)-alquilamino(2-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino-alquilamino(2-6C), arilo, arilo-alquilo(1-6C), arilo-alcoxi(1-6C), ariloxi, arilamino, heteroarilo, heteroarilo-alquilo(1-6C), heteroariloxi, heteroarilo-alcoxi(1-6C), heteroarilamino, heterociclilo, heterociclilo-alquilo(1-6C), heterocicliloxi, heterociclilo-alcoxi(1-6C) o heterocicliloamino,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(1-6C), alquenilo(2-6C), alquinilo(2-6C), cicloalquilo(3-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alcoxi(1-6C), alcoxi(1-6C), carboxi, alcoxicarbonilo(1-6C), alcoxicarbonilo(1-6C)-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), amino, alquilamino(1-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino, halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), carboxi-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), alquilamino(1-6C)-alquilo(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino-alquilo(1-6C),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definido aquí anteriormente, que comprende un grupo CH_2 , que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 que está unido a un átomo de carbono, puede portar

opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 , uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, ciano, amino, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcoxi(1-6C), alquilamino(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino,

y en donde cualquier grupo heterocíclico en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo.

R^1 es arilo, arilo-alquilo(1-6C), arilo-alcoxi(1-6C), arilo, arilamino, heteroarilo, heteroarilo-alquilo(1-6C), heteroarilo, heteroarilo-alcoxi(1-6C), heteroarilamino, heterocíclico, heterocíclico-alquilo(1-6C), heterocíclico, heterocíclico-alcoxi(1-6C) o heterocíclicoamino,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), cicloalquilo(3-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alcoxi(1-6C), alcoxi(1-6C), carboxi, alcoxycarbonilo(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C)-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), amino, alquilamino(1-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino, halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), carboxi-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), alquilamino(1-6C)-alquilo(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino-alquilo(1-6C),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente, que comprende un grupo CH_2 que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 que está unido a un átomo de carbono, puede portar opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 , uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcoxi(1-6C), alquilamino(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo.

R^1 es amino-alcoxi(2-6C), alquilamino(1-6C)-alcoxi(2-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino-alcoxi(2-6C), amino-alquilamino(2-6C), alquilamino(1-6C)-alquilamino(2-6C) o di-[alquilo(1-6C)]amino-alquilamino(2-6C), y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente, que comprende un grupo CH_2 que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 que está unido a un átomo de carbono, puede portar opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 , uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcoxi(1-6C), alquilamino(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino.

R^1 es heterociclilo, heterociclil-alquilo(1-6C), heterocicliloxi, heterociclil-alcoxi(1-6C) o heterocicliloamino, y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), cicloalquilo(3-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alcoxi(1-6C), alcoxi(1-6C), carboxi, alcoxycarbonilo(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C)-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), amino, alquilamino(1-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino, halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), carboxi-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), alquilamino(1-6C)-alquilo(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente, que comprende un grupo CH_2 que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 que está unido a un átomo de carbono, puede portar opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 , uno o más

sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcoxi(1-6C), alquilamino(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino.

R^1 es heterociclilo, heterociclioxi o heterocicli-alcoxi(1-6C), y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), cicloalquilo(3-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alcoxi(1-6C), alcoxi(1-6C), carboxi, alcoxycarbonilo(1-6C), alcoxycarbonil(1-6C)-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, alcanilo(2-6C), amino, alquilamino(1-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino, halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), carboxi-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), alquilamino(1-6C)-alquilo(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente, que comprende un grupo CH_2 que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 que está unido a un átomo de carbono puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 , uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcoxi(1-6C), alquilamino(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino.

R^1 es heterociclilo o heterociclioxi, y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), cicloalquilo(3-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alcoxi(1-6C), alcoxi(1-6C), carboxi, alcoxycarbonilo(1-6C), alcoxycarbonil(1-6C)-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, alcanilo(2-6C),

amino, alquilamino(1-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino, halógeno-alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), carboxialquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), alquilamino(1-6C)-alquilo(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino-alquilo(1-6C),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definido aquí anteriormente, que comprende un grupo CH_2 que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 , que está unido a un átomo de carbono, puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxialquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), alquilamino(1-6C), alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcoxi(1-6C), alquilamino(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino.

R^1 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 hasta con cinco heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre,

y en donde cualquier grupo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxialquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), cicloalquilo(3-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alcoxi(1-6C), alcoxi(1-6C), carboxialquilo(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C), alcoxycarbonil(1-6C)-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), amino, alquilamino(1-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino, halógeno-alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), carboxialquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), alquilamino(1-6C)-alquilo(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino-alquilo(1-6C),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH_2 que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 que está unido a un átomo de carbono, puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 , uno o más

sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcoxi(1-6C), alquilamino(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino.

R^1 es heterociclilo o heterocicililo, y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C)-alquilo(1-6C) e hidroxilo-alquilo(1-6C).

R^1 es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo o homopiperazinilo, y en donde cualquier grupo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), cicloalquilo(3-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alcoxi(1-6C), alcoxi(1-6C), carboxi, alcoxycarbonilo(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C)-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), amino, alquilamino(1-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino, halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), carboxi-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), alquilamino(1-6C)-alquilo(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente, que comprende un grupo CH_2 que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 que está unido a un átomo de carbono, puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 , uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), alcoxi(1-6C), alquilamino(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino.

R^1 es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperidiniloxi, homopiperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), alcoxicarbonilo(1-6C), alcoxicarbonil(1-6C)-alquilo(1-6C) e hidroxialquilo(1-6C).

R^1 es piperidinilo, piperidiniloxi, homopiperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo, y en donde cualquier grupo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilometilo, ter-butoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilmetilo y 2-hidroxietilo.

R^1 es 4-metilopiperazin-1ilo.

R^1 es 2-(morfolin-4-il)etoxi.

R^2 es halógeno, trifluorometilo o alquilo(1-6C).

R^2 es trifluorometilo o alquilo(1-6C).

R^2 es alquilo(1-6C).

R^2 es trifluorometilo o metilo.

R^2 es metilo.

R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo(1-6C).

R^3 es hidrógeno o halógeno.

R^3 es hidrógeno o cloro.

R^3 es cloro.

R^3 es hidrógeno.

R^4 es hidroxialquilo(1-6C) o alcóxialquilo(1-6C) y cualquier átomo de carbono dentro de R^4 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno.

R^4 es hidroxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi o etoxi, y cualquier átomo de carbono dentro de R^4 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de fluoro y cloro.

R^4 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi o etoxi y cualquier átomo de carbono dentro de R^4 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de fluoro y cloro.

R^4 es metilo, etilo, metoxi o etoxi y cualquier átomo de carbono dentro de R^4 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de fluoro y cloro.

R^4 es metilo, etilo, metoxi o etoxi.

R^4 es metilo, etilo o metoxi y cualquier átomo de carbono dentro de R^4 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de fluoro y cloro.

R^4 es etilo o metoxi y cualquier átomo de carbono dentro de R^4 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de fluoro y cloro.

R^4 es etilo o metoxi.

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

(a) m es 1;

R^1 es heterociclilo, heterociclil-alquilo(1-6C), heterocicliloxi, heterociclil-alcoxi(1-6C) o heterociclilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(1-6C), alquenilo(2-6C), alquinilo(2-6C), cicloalquilo(3-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alcoxi(1-6C), alcoxi(1-6C), carboxi, alcoxycarbonilo(1-6C), alcoxycarbonil(1-6C)-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), amino, alquilamino(1-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino, halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), carboxi-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), alquilamino(1-6C)-alquilo(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino-alquilo(1-6C),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente, que comprende un grupo CH_2 que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 que está unido a un átomo de carbono, puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 , uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(1-6C), alquenilo(2-6C), alquinilo(2-6C), alcoxi(1-6C), alquilamino(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino;

R^2 es trifluorometilo o metilo;

R^3 es hidrógeno o cloro; y

R^4 es etilo o metoxi.

(b) m es 1;

R^1 es heterociclilo o heterociciloxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(1-6C), alquenilo(2-6C), alquinilo(2-6C), cicloalquilo(3-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alcoxi(1-6C), alcoxi(1-6C), carboxi, alcoxycarbonilo(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C)-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C),

amino, alquilamino(1-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino, halógeno-alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), carboxialquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), alquilamino(1-6C)-alquilo(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino-alquilo(1-6C),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente, que comprende un grupo CH_2 que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 que está unido a un átomo de carbono, puede portar opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 , uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxialquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), alquilamino(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino;

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 es etilo o metoxi.

(c) m es 1;

R^1 es heterociclilo o heterocicliloxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), alcóxicarbonilo(1-6C), alcóxicarbonil(1-6C)-alquilo(1-6C) e hidroxialquilo(1-6C);

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 es etilo o metoxi.

(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 portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), alcóxicarbonilo(1-6C), alcóxicarbonil(1-6C)-alquilo(1-6C) e hidroxialquilo(1-6C).

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 es etilo o metoxi.

(e) m es 1;

R^1 es 2-(morfolin-4-il)etoxi.

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 es etilo o metoxi.

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

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

N-etil-4-metil-3-[6-(4-isopropilopiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;

N-etil-4-metil-3-[6-(morfolin-4-ilmetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;

N-metoxi-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida; y

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

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

N-etil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-1-ilmetil)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;

N-etil-4-metil-3-[6-[[metil(propil)amino]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;

3-[6-[[butil(metil)amino]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;

N-etil-3-[6-{[isobutil(metil)amino]metil}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
N-etil-3-[6-{[isopropil(metil)amino]metil}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
 3-[6-{[[2-(dimetilamino)-2-oxoetil](metil)amino]metil}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;
N-etil-3-[6-{[etil(metil)amino]metil}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
 3-[6-{[dietilamino]metil}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;
 3-[6-{[ter-butil(metil)amino]metil}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;
N-etil-3-[6-{[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
N-etil-3-[6-{[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
N-etil-4-metil-3-[6-{[metil[2-(metilsulfonil)etil]amino]metil}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
 3-[6-{[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;
 3-[6-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]metil}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;
N-etil-3-[6-{[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
N-metoksi-4-metil-3-[6-{[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-metoksi-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-1-ilmetil)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
 3-[6-{[(2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;

3-[6-[(dimetilamino)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;

3-[6-[[isopropil(metil)amino]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;

N-metoksi-4-metil-3-[6-(morfolin-4-ilmetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;

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

3-[6-[[etil(metil)amino]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;

3-[6-[[*ter*-butil(metil)amino]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;

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

N-metoksi-4-metil-3-[4-oxo-6-[(3-oxopiperazin-1-il)metil]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;

3-[6-[(1,1-diosidotiormorfolin-4-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;

3-[6-[[3*R*]-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;

3-[6-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;

N-metoksi-4-metil-3-[6-[(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;

3-[6-[[3*S*]-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;

N-etoksi-3-[6-[[isopropil(metil)amino]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;

N-etoksi-4-metil-3-[6-(morfolin-4-ilmetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;

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

3-[6-[(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etoksi-4-metilbenzamida;
N-etoksi-4-metil-3-[6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etoksi-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-1-ilmetil)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
 3-[6-[(dimetilamino)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etoksi-4-metilbenzamida;
N-etoksi-4-metil-3-[6-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etoksi-3-[6-[[etil(metil)amino]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
 3-[6-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etoksi-4-metilbenzamida;
N-etoksi-3-[6-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
N-etoksi-3-[6-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
N-etoksi-3-[6-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
N-etoksi-4-metil-3-[6-[(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etil-4-metil-3-[6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etil-4-metil-3-[4-oxo-6-[2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)etoksi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etil-4-metil-3-[4-oxo-6-[2-(3-oxopiperazin-1-il)etoksi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etil-4-metil-3-[6-[2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)etoksi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;

3-[6-{2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;

N-etil-4-metil-3-[6-{2-[metil(propil)amino]etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;

N-etil-3-[6-{2-[isobutil(metil)amino]etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;

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

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

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

N-etil-3-[6-{2-[etil(metil)amino]etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;

3-[6-{2-(dietilamino)etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;

3-[6-{2-[*ter*-butil(metil)amino]etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;

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

N-etil-3-[6-{2-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;

N-etil-3-[6-{2-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;

3-[6-{2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;

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

3-[6-{2-(dimetilamino)etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;

3-[6-{2-[(2-cianoetil)(metil)amino]etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;

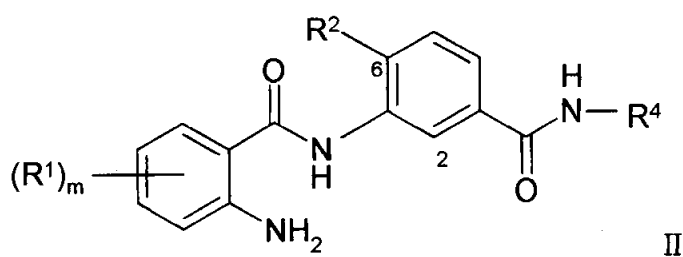
N-metoksi-4-metil-3-[6-{2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;

N-metoxi-4-metil-3-[6-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
 3-[6-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoxi-4-metilbenzamida;
N-metoxi-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
 3-[6-{2-[etil(metil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoxi-4-metilbenzamida;
 3-[6-{2-[*ter*-butil(metil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoxi-4-metilbenzamida;
N-metoxi-4-metil-3-[4-oxo-6-{2-(3-oxopiperazin-1-il)etoxi}quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
 3-[6-{2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoxi-4-metilbenzamida;
 3-[6-{2-(dimetilamino)etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoxi-4-metilbenzamida;
 3-[6-{2-[(2-cianoetil)(metil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoxi-4-metilbenzamida;
N-etoxi-3-[6-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
 3-[6-{2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etoxi-4-metilbenzamida;
N-etoxi-3-[6-{2-[etil(metil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
 3-[6-{2-[*ter*-butil(metil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etoxi-4-metilbenzamida;
N-etoxi-4-metil-3-[6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
 3-[6-{2-(dimetilamino)etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etoxi-4-metilbenzamida;

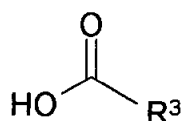
N-etoxi-4-metil-3-[6-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la Formula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden preparar mediante cualquier proceso conocido por ser aplicable para la preparación de compuestos relacionados químicamente. Los procesos adecuados son ilustrados mediante, por ejemplo, aquellos en WO 2005/061465 y WO 00/55153. Tales procesos, cuando se usan para preparar un compuesto novedoso de la Formula I se proveen como una característica adicional de la invención y se ilustran mediante las siguientes variantes de proceso representativas en las cuales, a menos que se declare de otra forma, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen cualquiera de los significados definidos aquí anteriormente. Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse 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 pueden obtener por procedimientos análogos a los ilustrados los cuales están dentro de la habilidad ordinaria de un químico orgánico.

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



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



III

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.

Un derivado reactivo adecuado de un ácido carboxílico de la Formula III 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 mediante 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 mediante la reacción del ácido y una azida tal como azida de difenilfosforilo; un cianuro de acilo, por ejemplo un cianuro formado mediante 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 la Formula III es, por ejemplo, un éster del orto ácido correspondiente del ácido carboxílico de la Formula III, por ejemplo un trialquil éster tal como trimetil o trietil éster. Para un ácido carboxílico de la Formula III en donde R^3 es hidrógeno, un éster de orto ácido adecuado es ortoformiato de trietilo y para un ácido carboxílico de la Formula III, en donde R^3 es metilo, un éster de orto ácido adecuado es ortoacetato de trietilo.

La reacción puede realizarse convenientemente en la presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, un carbonato, alcóxido, hidróxido o hidruro de un metal de álcali o alcalino térreo, 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 un dialquilamino-litio, por ejemplo litio di-isopropilamida, 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 realizar convenientemente en la 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 realiza 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 de, por ejemplo, 0 a 150°C, convenientemente a o cerca de los 75°C.

Los grupos protectores pueden en general ser elegidos de cualquiera de los grupos descritos en la literatura o conocidos por el químico experto como apropiados para la protección del grupo en cuestión, y pueden ser introducidos por métodos convencionales. Los grupos protectores pueden ser removidos mediante cualquier método conveniente descrito en la literatura o conocido por el químico experto como apropiado para la remoción del grupo protector en cuestión, eligiéndose tales métodos con el

fin de efectuar la remoción del grupo protector con la mínima alteración de los grupos en algún otro lugar de la molécula.

Ejemplos específicos de grupos protectores se dan más adelante por conveiencia, en los cuales "inferior", como en, por ejemplo, alquilo inferior, significa que el grupo al cual se aplica, tiene preferiblemente 1-4 átomos de carbono. Se entenderá que estos ejemplos no son exhaustivos. Cuando se dan más adelante ejemplos específicos de métodos para la remoción de grupos protectores, estos tampoco son exhaustivos. El uso de grupos protectores y métodos de desprotección no mencionados específicamente, está 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 formador de éster (dicho alcohol o silanol contiene preferiblemente 1-20 átomos de carbono). Ejemplos de grupos protectores de carboxi incluyen grupos alquilo (1-12C) de cadena recta o ramificada (por ejemplo isopropilo, ter-butilo); grupos alcoxi inferior alquilo inferior (por ejemplo metoximetilo, etoximetilo, isobutoximetilo); grupos alifático inferior alquilo inferior, (por ejemplo acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, pivaloiloximetilo); grupos alcóxicarbonilo inferior 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(alquil inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililo y ter-butildimetilsililo); grupos tri(alquilo inferior)sililo alquilo inferior (por ejemplo trimetilsililetilo); y grupos alquenilo(2-6C) (por ejemplo alilo y viniletilo). Los métodos particularmente apropiados para la remoción de grupos protectores de carboxilo incluyen por ejemplo hidrólisis catalizada por ácido, base o enzimáticamente.

Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen grupos alquilo inferior (por ejemplo ter-butilo), grupos alquenilo inferior (por ejemplo alilo); grupos alcanilo inferior (por ejemplo acetilo); grupos alcóxicarbonilo inferior (por ejemplo ter-butoxicarbonilo); grupos alqueniloxycarbonilo inferior (por ejemplo aliloxycarbonilo); grupos aril alcóxicarbonilo inferior (por ejemplo benzoiloxycarbonilo, p-metoxibenciloxycarbonilo, o-nitrobenciloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo); tri alquilsililo inferior (por ejemplo trimetilsililo, ter-butildimetilsililo) y grupos aril alquilo inferior (por ejemplo bencilo).

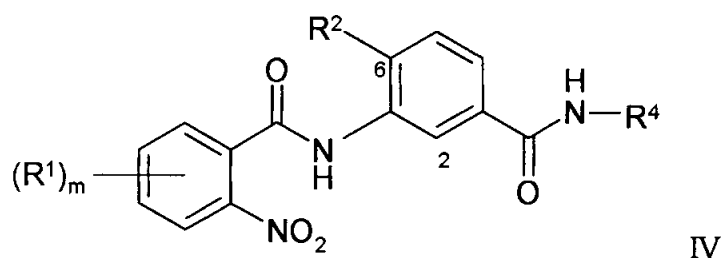
Ejemplos de grupos protectores de amino incluyen grupos formilo, aralquilo (por ejemplo bencilo y bencilo sustituido, p-metoxibencilo, nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo, y trifenilmetilo); grupos di-p-anisilmetilo y furilmetilo; alcóxicarbonilo inferior (por ejemplo ter-butoxicarbonilo); alqueniloxycarbonilo inferior (por ejemplo aliloxycarbonilo); grupos aril alcóxicarbonilo inferior (por ejemplo benciloxycarbonilo, p-metoxibenciloxycarbonilo, o-nitrobenciloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo); tri alquilsililo (por ejemplo trimetilsililo y ter-butildimetilsililo); alquilideno (por ejemplo metilideno); grupos bencilideno y bencilideno sustituido.

Los métodos apropiados para 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.

Se refiere al lector a Advanced Organic Chemistry, 4a Edición, de Jerry March, publicado por John Wiley & Sons 1992, para guía general sobre condiciones de reacción y reactivos. Se refiere al lector a Protective Groups

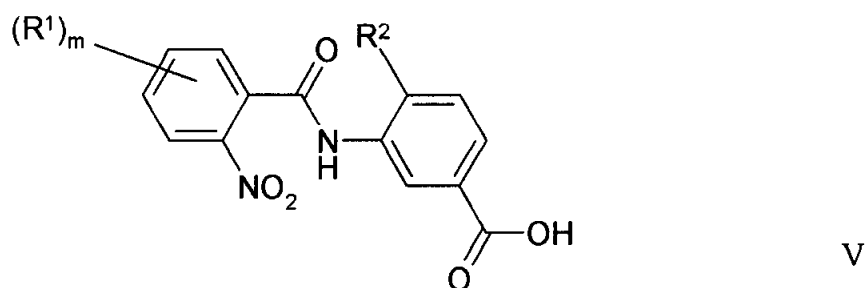
in Organic Synthesis, 2a Edición, de Green *et al.*, publicado por John Wiley & Sons para guía general sobre grupos protectores.

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



Las condiciones de reacción típicas incluyen el uso de formiato de amonio o gas hidrógeno en la presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador metálico tal como paladio sobre carbono. Alternativamente, se puede realizar reducción disolvente de metal, por ejemplo usando hierro en la 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 la presencia de un solvente orgánico (preferiblemente un solvente polar prótico) y preferiblemente con calentamiento, por ejemplo hasta aproximadamente 60°C. Cualquier grupo funcional es protegido o desprotegido según sea necesario.

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



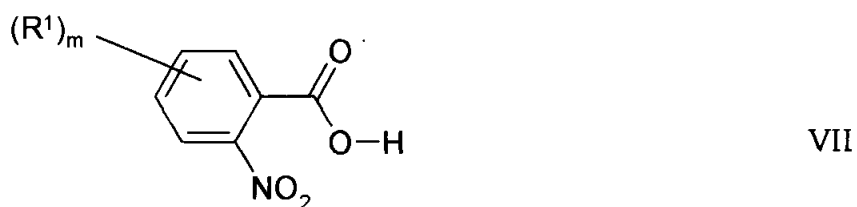
con una amina de la Formula VI,



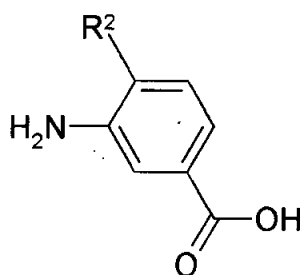
bajo condiciones de formación de enlace de amida estándar, en donde los grupos variables están definidos aquí anteriormente y en donde cualquier grupo funcional es protegido si es necesario.

Las condiciones típicas incluyen 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 solvato orgánico a temperatura ambiente y luego haciendo reaccionar el compuesto activado con la amina de Formula VI. Cualquier grupo funcional es protegido y desprotegido según sea necesario. Covenientemente, se usa un reactivo de acoplamiento de carbodiimida en la 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 la Formula V 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 un anilina de Formula VIII

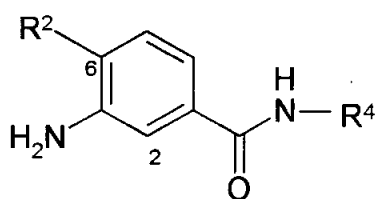


VIII

en donde los grupos variables son como de 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 definieron aquí anteriormente.

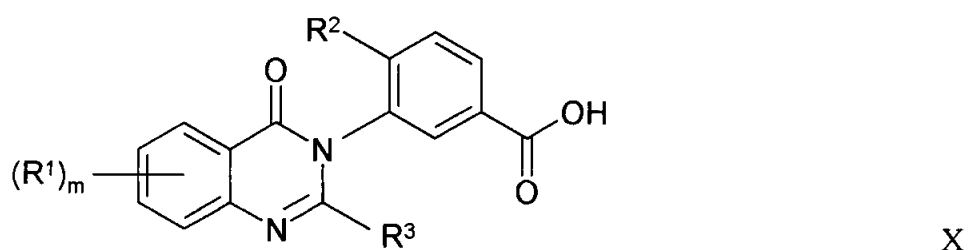
El nitrobenzeno de Formula IV también se puede preparar mediante la reacción de un ácido benzoico de Formula VII, o un derivado activado del mismo como se definió aquí anteriormente, con una anilina de Formula IX



IX

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

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



con una amina de la Formula VI,



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

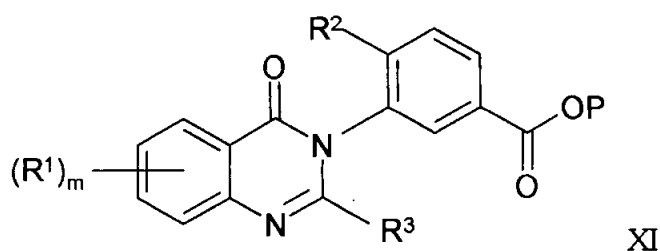
- (i) remover cualquier grupo protector; y
- (ii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.

La reacción se realiza preferiblemente en la 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 a la temperatura ambiente.

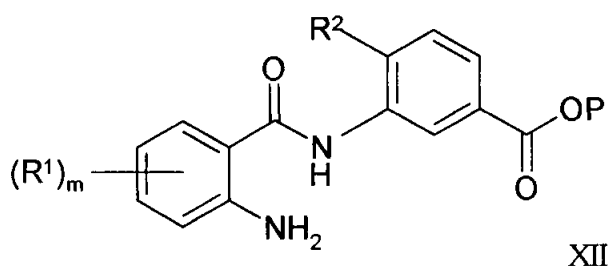
Típicamente, se usa un reactivo de acoplamiento de carbodiimida en la presencia de un solvente orgánico (preferiblemente un solvente orgánico aprótico polar anhidro) a una temperatura no extrema, por ejemplo en la región de -10 a 40°C, típicamente a temperatura ambiente de aproximadamente 20°C. Otras condiciones típicas incluyen 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 hacer reaccionar el compuesto activado con la amina de Formula VI.

Un ácido carboxílico de la Formula X se puede preparar mediante desprotección bajo condiciones estándar como se definieron aquí anteriormente del compuesto carboxi protegido de la Formula XI correspondiente, 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 X deseado es recuperado mediante la adición de un ácido acuoso, típicamente ácido clorhídrico diluido.



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

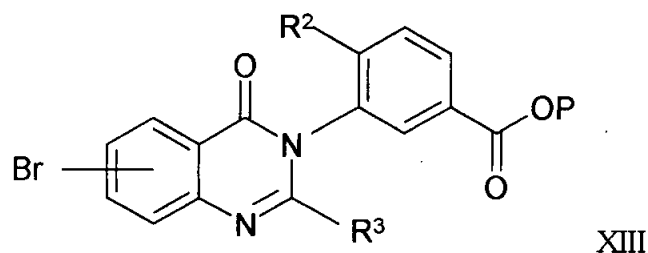


con un ácido carboxílico de la Formula III, o un derivado reactivo del mismo,



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

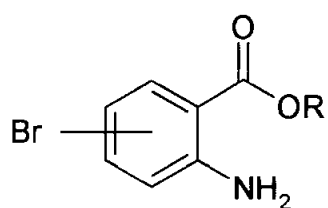
El compuesto carboxi protegido de la Formula XI se puede preparar mediante la reacción de un bromuro de arilo de la formula XIII



con una $(R^1)_m$ -amina bajo condiciones de formación de aminación estándar, en donde los grupos variables con como se definieron aquí anteriormente y en donde cualquier grupo funcional está protegido si es necesario.

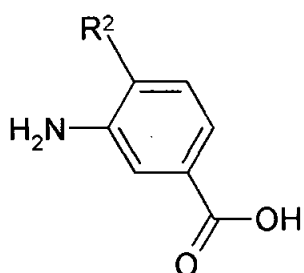
Las condiciones típicas incluyen el uso de un precursor de catalizador de metal de transición adecuado, tal como Acetato de Paladio en la presencia de un ligando de fosfina bidentado quelante, tal como BINAP con una base inorgánico tal como carbonato de cesio. Convenientemente, se usan solventes aromáticos tales 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 yoduros de arilo o versiones aril triflato de un compuesto de la formula XIII.

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



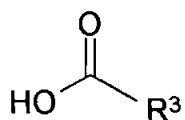
XIV

con una anilina de Formula VIII



VIII

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



IX

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

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

Un derivado reactivo adecuado de un ácido carboxílico de la 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

mediante 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 mediante la reacción del ácido y una azida tal como azida de difenilfosforilo; un cianuro de acilo, por ejemplo un cianuro formado mediante 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 la Formula IX es, por ejemplo, un éster del orto ácido correspondiente del ácido carboxílico de la Formula IX, por ejemplo un trialquil éster del como trimetil o trietil éster. Para un ácido carboxílico de la Formula IX en donde R^3 es hidrógeno, un éster de orto ácido adecuado es ortoformiato de trietilo y para un ácido carboxílico de la Formula IX en donde R^3 es metilo, un éster de orto ácido adecuado es ortoacetato de trietilo.

La reacción requiere un catalizador de ácido tal como sulfúrico, *p*-toluensulfónico, fórmico, benzoico, 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 los 100°C.

(c) Un compuesto de la Formula I en donde un sustituyente en 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 la presencia de una base adecuada como se definió aquí anteriormente, de

un compuesto de la Formula I en donde un sustituyente en R¹ o R⁴ es hidroxí o amino según sea apropiado.

La reacción se realiza preferiblemente en la 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 dipolar 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 haluro de alquilo o alquilo sustituido, por ejemplo un cloruro, bromuro o yoduro de alquilo(1-6C), o un cloruro, bromuro o yoduro de alquilo(1-6C) sustituido, en la presencia de una base adecuada como se definió aquí anteriormente, en un solvente o diluyente inerte adecuado como se definió aquí anteriormente y a una temperatura en el rango de, por ejemplo, 10 a 140°C, convenientemente a o cerca a la temperatura ambiente.

(d) Un compuesto de la Formula I en donde un sustituyente en R¹ o R⁴ es amino, alquilamino(1-6C) o di-[alquilamino(1-6C)]amino se puede preparar mediante la reacción, convenientemente en la presencia de una base adecuada como se definió aquí anteriormente, de un compuesto de la Formula I en donde un sustituyente en R¹ o R⁴ es un grupo saliente adecuado con una amina apropiada.

Un grupo saliente adecuado es, por ejemplo, un grupo halógeno tal como fluoro, cloro o bromo, un grupo alcanosulfonilo(1-6C) tal como metanosulfonilo o un grupo arilsulfonilo tal como 4-toluensulfonilo.

La reacción se realiza convenientemente en la presencia de un diluyente o vehículo inerte adecuado como se definió aquí anteriormente y a una temperatura en el rango de, por ejemplo, 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 p38 quinasa, inhibidores de TNF y anti-artríticos de los compuestos de la Formula I:

Ensayo de enzima In vitro

La habilidad de los compuestos de prueba para inhibir la enzima p38 α quinasa se evaluó usando proteína básica de mielina o proteína quinasa 2 activada con proteína quinasa activada por mitógeno (MAPKAP quinasa 2, MAPKAP-K2 o MK2) como sustratos. También se puede determinar la actividad de los compuestos de prueba contra la isoforma p38 β de enzima.

MKK6 humano recombinante (Número de Acceso al GenBank G1209672) fue aislado del clon 45578 Image (*Genomics*, 1996, 33, 151) y se utilizó para producir proteína en la forma de una proteína de fusión de GST en un vector pGEX usando procedimientos análogos a los descritos por J.

Han *et al.*, Journal of Biological Chemistry, 1996, 271, 2886-2891. Se aisló P38 α (Número de Acceso al GenBank G529039) mediante amplificación de PCR de ADNc linfoblastoide humano (Número de Acceso al GenBank GM1416) usando oligonucleótidos diseñados para los extremos 5' y 3' del gen p38 α humano usando procedimientos análogos a los descritos por 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.

La proteína P38 α se expresó en E.coli en un vector PET. La p38 α recombinante humana se produjo como una proteína 5' c-myc, marcada 6His. Las proteínas MKK6 y p38 α fueron purificadas usando protocolos estándar: la MKK6 GST fue purificada usando una columna de glutationa sefarosa y la proteína p38 α usando una columna de níquel quelato.

Las enzimas p38 fueron activadas antes de uso mediante incubación con MKK6. La MKK6 expresada en E.coli inactivada retuvo suficiente actividad para activar totalmente ambas isoformas de p38. En resumen, la MKK6 (5 μ l de 12mg/ml) se incubó con p38 α (50 μ l de 10mg/ml) por 3 horas a 30°C en '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%)], Mg [75 μ l de Mg(OCOCH₃)₂ 100mM] y ATP (75 μ l de 1mM). El incubado de activación para p38 β era similar al anterior, excepto que contiene enzima p38 β (82 μ l a 3.05mg/ml) y 518 μ l de "amortiguador de quinasa". Los incubados de activación de p38 α y p38 β se usaron frescos o se alicuotaron y almacenaron a -80°C.

(i) Ensayo de enzima P38 α y P38 β in vitro usando proteína básica de mielina como sustrato.

El compuesto de prueba fue solubilizado en DMSO (10mM) y se realizaron diluciones seriales 1:3 en DMSO en placas de polipropileno (Costar 3365). Las diluciones de compuesto fueron entonces diluidas 1:10 en “amortiguador de quinasa” y se transfirieron 10 μ l a una placa de ensayo microtituladora (Costar 3596). Los pozos de control contenían 10 μ l (dilución 1:10 en amortiguador de quinasa) de DMSO. Entonces se agregaron ‘Mezcla de Ensayo de Quinasa’ [30 μ l; que comprende Proteína Básica de Mielina (Sigma M-1891; 0.5ml de una solución de 6.66mg/ml en “amortiguador de quinasa”), enzima p38 α activada (3.8 μ l) y ‘amortiguador de quinasa’ (2.55ml)]. Los pozos de control en cada placa contenían ya sea la “Mezcla de Ensayo de Quinasa” anterior (n=6 réplicas) o contenían “Mezcla de Ensayo de Quinasa” en la cual la enzima p38 activada fue reemplazada por amortiguador de Quinasa (n=6 réplicas). Luego se agregó ‘ATP marcado’ a todos los pozos [10 μ l; que comprende ATP 50 μ M, ATP 5 μ Ci 33 P (Amersham International cat. no. AH9968) y Mg(OCOCH $_3$) $_2$ 50mM]. Para p38 β , se incluyeron 7.6 μ l de enzima p38 β activada 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 réplicas). Las placas microtituladoras se incubaron a temperatura ambiente (con agitación suave) por 60 minutos y la reacción se detuvo mediante la adición de 20% de ácido tricloroacético (TCA) (50 μ l). La proteína precipitada fue capturada en placas filtro (PerkinElmer 6005174) usando un cosechador Packard Filtermate (lavado de 2% de TCA) que fue entonces secado durante la noche y se agregaron 25 μ l de MICROSCINT O (Packard O6013611) a cada pozo. Las placas fueron contadas en un contador de cintilación Top Count. Se generaron curvas de respuesta a la dosis usando un paquete de análisis de datos interno y un paquete de ajuste

de curva Origin.

(ii) ensayo de enzima P38 α in vitro usando MAPKAP-K2 como sustrato.

La proteína p38 α fosforilada dual fue purificada en una columna Resource Q (GE Healthcare, 17-1179-01) después de la activación de MKK6.

El compuesto de prueba fue solubilizado en DMSO (10mM) y se realizaron diluciones seriales 1:3 en DMSO en placas de polipropileno (Greiner 781270). Las diluciones de los compuestos fueron entonces diluidas 1:20 en "Amortiguador de Ensayo" [MOPS 50mM, MgCl₂ 10mM, ditioneitol (DTT) 1mM y 0.001% de Tween-20] y 5 μ l de cada una fueron transferidos a una placa de ensayo microtituladora (Greiner 781280). Los pozos de control contenían 5 μ l (dilución 1:20 en amortiguador de ensayo) de DMSO. Posteriormente se agregaron 5 μ l de amortiguador de ensayo a todos los pozos. Se agregaron 10 μ l de amortiguador de ensayo que contiene p38 α activada 0.75nM y MAPKAP-K2 marcada con GST 25nM. La concentración final del compuesto de prueba fue 30 μ M a 0.00003 μ M (n=2 réplicas). Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, se agregaron 5 μ l de ATP 100 μ M y las placas se incubaron por un adicional de 60 minutos. La reacción de la enzima fue detenida mediante la adición de 25 μ l de EDTA 40mM. Se determinaron los niveles de proteína MAPKAP-K2 fosforilada en cada pozo mediante ELISA usando un anticuerpo de recubrimiento de anti-Glutationa S-transferasa (GST) (AbCam 6613), un MAPKAP-K2 anti-fosfo (Thr222) (Señalización de célula 3044) y anticuerpos conjugados a HRP IgG anti-conejo (Señalización de célula 7074).

Ensayos basados en célula in vitro cell-based assays

(i) PBMC

Se evaluó la habilidad de un compuesto de prueba para inhibir la producción de $\text{TNF}\alpha$ usando células mononucleares de sangre periférica humana que sintetizan y secretan $\text{TNF}\alpha$ cuando se estimulan con lipopolisacárido (LPS).

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre humana heparinizada (10 unidades/ml de heparina) mediante centrifugación de densidad (LymphoprepTM; Axis Shield 1114545). Las células mononucleares fueron resuspendidas en "Medio de Cultivo" [medio RPMI 1640 (Sigma R0883) que contiene 50 unidades/ml de penicilina, 50 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomicina (Sigma P4458) y glutamina 2mM (Sigma G7513)] complementada con 1% de suero de AB inactivado al calor (Sigma H-1513). Los compuestos fueron solubilizados en DMSO (Sigma D2650) a una concentración de 20mM, diluidos 1:100 en "medio de cultivo" y se realizaron diluciones seriales en "Medio de Cultivo" que contiene 1% de DMSO. Las PBMCs (2.2×10^5 células en 160 μl de medio de cultivo) fueron incubadas con 20 μl de concentraciones diferentes de compuesto de prueba (cultivos duplicados) o 20 μl de medio de cultivo que contiene 1% de DMSO (pozos de control) por 30 minutos a 37°C en un incubador humidificado (5% de CO_2 /95% de aire) (Corning 3595; placas de cultivo tisular de fondo plano de 96 pozos). Se agregaron 20 μl de lipopolisacárido [LPS E.Coli 0111:B4 (Sigma L-2630), concentración final de 0.1 $\mu\text{g/ml}$] solubilizado en "Medio de Cultivo" a pozos apropiados. Se agregaron 20 μl de Medio de Cultivo a pozos de control con "medio solo". Se incluyeron seis controles de "LPS solo" y seis de "medio solo" en cada placa de 96 pozos.

El compuesto de prueba fue evaluado para la actividad inhibidora 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 p.e. el inhibidor p38 MAPK, SB203580 (Lee, J.C., et al (1994) Nature 372 p739-746). Las placas fueron incubadas por 24 horas a 37°C (incubador humidificado) después de lo cual se removieron $100\mu\text{l}$ del sobrenadante de cada pozo y se almacenaron a -80°C (placas de fondo redondo de 96 pozos; Corning 3799). Se determinaron los niveles de $\text{TNF}\alpha$ en cada muestra usando una ELISA de $\text{TNF}\alpha$ humana (usando los anticuerpos pares de R&D Systems, MAB610 y BAF210).

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

(ii) **Sangre Entera Humana**

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

Se obtuvo sangre humana heparinizada (10 unidades/ml) de voluntarios saludables. Se agregaron $160\mu\text{l}$ de sangre entera a placas de fondo redondo de 96 pozos (Corning 3799). Los compuestos fueron solubilizados 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 estreptomicina y glutamina 2mM] y posteriormente se hicieron diluciones seriales en medio de cultivo que contiene 1% de DMSO. Se agregaron $20\mu\text{l}$ de cada concentración de prueba a pozos

apropiados (cultivos triplicados) (rango de dosis de concentración final de $10\mu\text{M}$ – $0.0001\mu\text{M}$). Se agregaron $20\mu\text{l}$ de medio de cultivo RPMI que contiene 1% de DMSO a los pozos de control.

Las placas fueron incubadas por 30 minutos a 37°C (incubador humidificado), antes de la adición de $20\mu\text{l}$ de LPS (concentración final de $10\mu\text{g/ml}$). Se agregó medio de cultivo a los pozos de control. Se incluyeron seis controles de “LPS solo” y seis de “medio solo” en cada placa. Se incluyó un inhibidor de la síntesis/secreción de $\text{TNF}\alpha$ en cada prueba. Las placas fueron incubadas por 6 horas a 37°C (incubador humidificado). Las placas fueron centrifugadas (2000 rpm por 10 minutos) y se removieron $80\mu\text{l}$ de plasma y se almacenaron a -80°C (placas Corning 3799). Se midieron los niveles de $\text{TNF}\alpha$ mediante ELISA usando anticuerpos de R&D Systems (nos. De catálogo MAB610 y BAF210).

Evaluación In vivo

Se evaluó la habilidad de un compuesto de prueba para inhibir la síntesis de $\text{TNF}\alpha$ in vivo en un modelo de sometimiento a lipopolisacárido (LPS) de rata. Brevemente, el compuesto fue dosificado oralmente (30 – 0.1mg/kg en 20% de DMSO (Sigma D-2650) / 60% de PEG 400 (Fisher Scientific P/3676/08) / 20% de agua desionizada estéril; 5 animales por grupo) a ratas Wistar hembra (ratas de la cepa Alderley Park (100-150g) a puntos de tiempo apropiados antes del sometimiento con LPS. Los animales de control (10 por grupo) fueron dosificados con vehículo solo. El LPS (LPS E.Coli 0111:B4; Sigma L-2630) fue administrado intravenosamente ($30\mu\text{g}$ en 0.2 ml de solución salina fisiológica estéril (Phoenix Pharma Ltd). Un grupo de control se sometió con 0.2 ml de solución salina fisiológica estéril (Phoenix Pharma Ltd). Se obtuvo sangre 60 minutos después de anestesiar

los animales y se aisló el suero después de 2 horas de incubación a temperatura ambiente (separador de suero Sarstedt microtubos de 1ml, ref 41.1500.005) y centrifugación. Las muestras de suero fueron almacenadas a -20°C antes de la determinación del contenido de $\text{TNF}\alpha$ mediante ELISA (R&D Systems; anticuerpos pares MAB510 y BAF510). El % de inhibición de $\text{TNF}\alpha$ se calculó como

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

Prueba como agente anti-artrítico

Se probó el compuesto para la actividad en un modelo de artritis inducida por pared celular estreptocócica de rata (SCW) [para mayor información 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 Lewis hembra (160-180g) fueron sensibilizadas mediante inyección intra-articular de $5\mu\text{g}$ de pared celular estreptocócica (Lee Labs, PG-PS 100P) en $20\mu\text{l}$ de solución salina fisiológica estéril en el anca izquierda. Se evaluó la respuesta 3 días después y los animales fueron aleatorizados. Se indujo artritis 21 días después de la sensibilización (designado día 0) mediante inyección intravenosa de $100\mu\text{g}$ de scw (en $500\mu\text{l}$ de solución salina fisiológica estéril). El compuesto fue dosificado oralmente ($50-1 \text{ mg/kg}$ una vez diariamente) (4 ml/kg) ya sea antes (día-1) o después de la aparición de la enfermedad (día+1) (10 animales por compuesto de prueba; vehículo 0.5% (p/v) de HPMC y 0.1% (p/v) de polisorbato 80). Los animales de control ($n=10$) recibieron vehículo solo. También se incluyeron animales de control "no inducidos" que fueron

dosificados con vehículo (5 animales por grupo). Los animales fueron pesados en una base diaria desde el día-1 y los diámetros de anca se midieron con calibradores Vernier en una base diaria desde el día-1. A la terminación en el día 6, las extremidades traseras izquierdas fueron removidas y fijadas en 10% de formalina para evaluación histológica.

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

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por citoquinas, que comprende un compuesto de la Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como tabletas, trociscos, cápsulas duras 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, subcutánea, intramuscular o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante

procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Así, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, endulzantes, saborizantes y/o conservantes.

La cantidad del ingrediente activo que es combinada con uno o más excipientes para producir una forma de dosis única variará necesariamente dependiendo del hospedero tratado y la ruta particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada para administración oral a humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0.5 mg a 0.5 g de ingrediente activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar de aproximadamente 5 a 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 Formula 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 medicina.

Al usar un compuesto de la Formula I para propósitos terapéuticos o profilácticos, generalmente será administrado de forma que se recibe una dosis diaria en el rango, por ejemplo, de 0.5 mg a 75 mg por kg de peso corporal, dada, si se requiere en dosis divididas. En general, se administrarán dosis menores cuando se emplea una ruta parenteral. Así, por ejemplo, para administración intravenosa, se usará generalmente una dosis en el rango, por ejemplo, de 0.5 mg a 30 mg por kg de peso corporal. Igualmente, para administración mediante inhalación, se usará 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 dosis unitarias contendrán aproximadamente 1 mg a 500 mg de un compuesto de esta invención.

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

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

En un aspecto adicional la presente invención provee un método para el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por citoquinas, que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad efectiva de un compuesto de la Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional la presente invención provee un método para el tratamiento de una enfermedad o condición médica mediada por citoquinas, que comprende administrar a un animal de sangre caliente en necesidad del mismo, una cantidad inhibidora de citoquina de un compuesto de la Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional la presente invención provee un método

para el tratamiento de una enfermedad o condición médica mediada por la producción o efecto de citoquinas, que comprende administrar a un animal de sangre caliente en necesidad del mismo, una cantidad inhibidora de citoquina de un compuesto de la Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional de la invención, se provee un método para inhibir la producción o efecto de una citoquina en un animal de sangre caliente en necesidad del mismo, una cantidad inhibidora de p38 quinasa de un compuesto de la Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de la Formula 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 provee un método para el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por TNF,

que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad efectiva de un compuesto de la Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de la Formula 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 provee un método para inhibir TNF, IL-1, IL-6 o IL-8, que comprende administrar a un animal de sangre caliente, una cantidad efectiva de un compuesto de la Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de la Formula 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 provee un método para inhibir TNF, que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad efectiva de un compuesto de la Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de la Formula 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 provee un método para

el tratamiento enfermedades o condiciones médicas mediadas por p38 quinasa que comprende administrar a un animal de sangre caliente, una cantidad efectiva de un compuesto de la Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de la Formula I, o una 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 cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica o soriasis.

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

Un compuesto de la Formula I se puede usar en combinación con otros fármacos y terapias usadas en el tratamiento de estados de enfermedad que se beneficiarían de la inhibición de citoquinas, en particular TNF e IL-1. Por ejemplo, un compuesto de la Formula I se podría usar en combinación con fármacos y terapias usadas en el tratamiento de artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, SIDA, choque séptico, falla cardiaca congestiva, enfermedad cardiaca isquémica, soriasis y los otros estados de enfermedad mencionados anteriormente en esta descripción.

Por ejemplo, en virtud de su habilidad para inhibir citoquinas, un compuesto de la Formula I es de valor en el tratamiento de ciertas enfermedades inflamatorias y no inflamatorias que son actualmente tratadas con un fármaco anti-inflamatorio no esteroideal (NSAID) inhibidor de ciclooxigenasa tal como indometacina, ketorolac, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, sulindac, tolmetina y piroxicam. La co-administración de un compuesto de la Formula I de la presente invención con un NSAID puede producir una reducción de la cantidad del último agente necesaria para producir un efecto terapéutico. Por medio de lo cual se reduce la probabilidad de efectos secundarios adversos del NSAID tales como efectos gastrointestinales. Así, de acuerdo con una característica adicional de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en conjunción o mezcla con un agente anti-inflamatorio no esteroideal inhibidor de ciclooxigenasa, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto de la Formula I también se puede usar con agentes anti-inflamatorios tales como un inhibidor de la enzima 5-lipoxigenasa.

Un compuesto de la Formula I también se puede usar en el tratamiento de condiciones tales como artritis reumatoide en combinación con agentes tales como oro, metotrexato, esteroides y penicilamina, y en condiciones tales como osteoartritis en combinación con esteroides.

Un compuesto de la Formula I también se puede administrar en enfermedades degradativas, por ejemplo osteoartritis, con agentes condroprotectores, anti-degradantes y/o reparadores tales como Diacerhein, formulaciones de ácido hialurónico tales como Hyalan, Rumalon, Arteparon y sales de glucosamina tales como Anril.

Un compuesto de la Formula I se puede usar en el tratamiento del asma en combinación con agentes antiasmáticos tales como esteroides, broncodilatadores y antagonistas de 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, un compuesto de la presente invención se puede combinar con agentes tales como inhibidores de TNF- α tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (tales como Remicade, CDP-870 y D.sub2.E.sub7.) y moléculas de inmunoglobulina del receptor TNF (tal como Enbrel.reg.), inhibidores de COX-1 / COX-2 no selectivos (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 en dosis baja, lefunomida; ciclesonida; hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina o oro parenteral u oral.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-sustituida)-tiofen-2-alquilsulfonamidas; 2,6-di-ter-butilfenol hidrazonas; metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos de 2-cianonaftaleno piridinil-sustituídos tales como L-739,010; compuestos de 2-cianoquinolina tales como L-746,530; compuestos de indole y quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con un antagonista del receptor para leucotrienos LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄ seleccionados del grupo que consiste de las fenotiazin-3-onas tales como L-651,392; compuestos de amidino tal como CGS-25019c; benzoxalaminas tal como ontazolast; bencenocarboximidamidas tal como BIIL 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 relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con un inhibidor de PDE4 incluyendo inhibidores de la isoforma PDE4D.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con antagonistas del receptor H₁ antihistamínico tales como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina, y clorfeniramina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con un antagonista del receptor H.sub2. gastroprotector.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoreceptor α .sub1.- y α .sub2.-, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazoline, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, y clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipatropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirenzepina; y telenzepina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con agonista de adrenoreceptor β .sub1.- a β .sub4.- tales como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol; o metilxantaninas incluyendo teofilina y aminofilina; cromoglicato de sodio; o antagonista del receptor muscarínico (M1, M2, y M3).

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con un imitador del factor de crecimiento tipo I, del tipo insulina (IGF-1).

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con un glucocorticoide inhalado con

efectos secundarios sistémicos reducidos, tales como prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona acetona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, y furoato de mometasona.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con un inhibidor de metaloproteasas de matriz (MMPs), p.e., las estromelisin, las colagenasas, y las gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisin-1 (MMP-3), estromelisin-2 (MMP-10), y estromelisin-3 (MMP-11) y MMP-12.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con otros moduladores de la función del receptor de quimioquina 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 relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con agentes antivirales tales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir, y compuestos antisepsis tal como Valant.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con agentes cardiovasculares tales como bloqueadores del canal de calcio, agentes de disminución de lípido tales como estatinas, fibratos, beta-bloqueadores, inhibidores de Ace, antagonistas del receptor 2 de angiotensina e inhibidores de la agregación de plaqueta.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con agentes del SNC tales como antidepresivos (tal como sertralina), fármacos anti-Parkinsonianos (tales como deprenil, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de COMT tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación 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, propentofillina o metrifonato.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con (i) inhibidores de triptasa; (ii) antagonistas del factor activador de plaqueta (PAF); (iii) inhibidores de la enzima convertidora de interleucina (ICE); (iv) inhibidores de IMPDH; (v) inhibidores de molécula de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4; (vi) catepsinas; (vii) inhibidores de MAP quinasa; (viii) inhibidores de glucosa-6 fosfato hidrogenasa; (ix) antagonistas del receptor quinina-B.sub1. - y B.sub2.-; (x) agentes anti-gota, p.e., colchicina; (xi) inhibidores de xantina oxidasa, p.e., alopurinol; (xii) agentes uricosúricos, p.e., probenecid, sulfinpirazona, y benzbromarona; (xiii) secretagogos de hormona del crecimiento; (xiv) factor de crecimiento de transformación (TGF β); (xv) factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblasto, p.e., factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) factor de estimulación de colonia de macrófago granulocito (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonistas del receptor de taquiquinina NK.sub1. y NK.sub3. 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 α (TACE); (xxii) inhibidores de la óxido nítrico sintasa

inducida (iNOS) o (xxiii) molécula homóloga de receptor quimioattractor expresada en células TH2, (antagonistas dde CPTH2).

Un compuesto de la Formula I también se puede usar en combinación con agentes de osteoporosis tales como roloxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno, o fosomax y agentes inmunosupresores tales como FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina, y metotrexato.

Un compuesto de la Formula I también se puede usar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de osteoartritis. Agentes adecuados a ser usados en combinación incluyen agentes anti-inflamatorios no esteroideos estándar (de aquí en adelante NSAID's) 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 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 hyalgan y synvisc y antagonistas del receptor P2X7.

Un compuesto de la Formula I también se puede usar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento del cáncer. Agentes adecuados a ser usados en combinación incluyen:

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones d ellos mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucil, busulfan y nitrosoúreas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiúrea,

gemcitabina y paclitaxel (Taxol®); antibióticos antitumor (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (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 citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifen, toremifene, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores descendentes 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) e inhibidores de 5 α -reductasa tal como finasterida;

(iii) Agentes que inhiben la invasión de células de cáncer (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasa como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador de uroquinasa de plasminógeno);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento de plasminógeno, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor de 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 un inhibidor de la familia EGFR de tirosina quinasa tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-

bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaqueta y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento hepatocito;

(v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo bevacizumab [AvastinTM] del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular y compuestos revelados en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que trabajan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función integrina $\alpha v \beta 3$ y angioestatina);

(vi) agentes de daño vascular tal como Combretastatina A4 y compuestos revelados en WO99/02166, WO00/40529, WO00/41669, WO01/92224, WO02/04434 y WO02/08213;

(vii) terapias en contra sentido, por ejemplo aquellas dirigidas a los objetivos listados anteriormente, tal como ISIS 2503, un contrasentido anti-ras;

(viii) criterios de terapia del gen, incluyendo por ejemplo, criterios para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, criterios GDEPT (terapia de profármaco de enzima dirigida al gen) tales como aquellas que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana, y criterios para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia del gen de resistencia multi-fármaco; y

(ix) criterios de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo criterios ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células de tumor del paciente, tales como transfección con citoquinas como interleucina 2, interleucina 4 o factor de estimulación de colonia granulocito-macrófago, criterios para disminuir la anergia de célula T, criterios que usan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquina, criterios que usan líneas celulares de tumor transfectadas con citoquina y criterios que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean un compuesto de la Formula I dentro del rango de dosificación descrito aquí, y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su rango de dosificación aprobado. Se contempla el uso secuencial cuando una formulación de combinación es inapropiada.

Aunque un compuesto de la Formula I es principalmente de valor como un agente terapéutico para uso en animales de sangre caliente (incluyendo el hombre), también es útil siempre que se requiere inhibir los efectos de las citoquinas. Así, es útil como estándar farmacológico para uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la investigación de nuevos agentes farmacológicos.

La invención será ahora ilustrada en el siguiente Ejemplo no limitante, en el cual, a menos que se declare de otra forma:-

(i) las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, p.e. en el rango de 17 a 25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como argón a menos que se declare de otra forma;

(ii) las evaporaciones se realizaron mediante evaporación rotatoria a/

vacío y los procedimientos de trabajo se realizaron después de la remoción de sólidos residuales por filtración;

(iii) la cromatografía de columna (mediante el procedimiento flash) y la cromatografía líquida de presión medida (MPLC), a menos que se declare de otra forma, se realizaron en sílice Merck Kieselgel (Art. 9385) o sílice de fase reversa Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) obtenida en E. Merck, Darmstadt, Alemania, o la cromatografía líquida a alta presión (HPLC) se realizó en sílice de fase reversa C18, por ejemplo en una columna de fase reversa preparativa Dynamax C-18 60Å eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene modificadores de ácido fórmico y amoníaco

(iv) los rendimientos están dados para ilustración solamente y no necesariamente son los máximos obtenibles;

(v) la estructura de un compuesto de la Formula I de la invención fue confirmada mediante técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrales de masa; los datos espectrales de masa de bombardeo rápido de átomos (FAB) se obtuvieron usando un espectrómetro Platform y, cuando es apropiado, se recolectaron datos del ión positivo o ión negativo; Los valores de cambio químico de RMN se midieron en la escala delta [los espectros de resonancia magnética de protón se determinaron usando un espectrómetro Varian Gemini 2000 que opera a una intensidad de campo de 300MHz o un espectrómetro Bruker AM250 que opera a una intensidad de campo de 250MHz]; se han usado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br, ancho;

(vi) los puntos de fusión no están corregidos y se determinaron usando un aparato de punto de fusión automático Mettler SP62 o un aparato de baño de aceite; y

(vii) se han usado 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*-etil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida**

Se agregó oxicloruro de fosforo (0.11 ml) a una mezcla de ácido 4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzóico (0.30 g), etilamina (0.13 ml) y piridina (5 ml), y la mezcla resultante se calentó hasta 120°C por 5 minutos en un microondas (Optimizador de Personal Chemistry Emrys con magnetron 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), evaporada y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna en una columna de sílice usando inicialmente cloruro de metileno y luego una mezcla 9:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Entonces así se obtuvo el compuesto del título (0.07 g); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 1.13 (t, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.49 (m, 4H), 3.28 (m, 6H), 7.48 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.47 (t, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 406.

El ácido 4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzóico usado para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

A una solución agitada de metil 5-bromo-2-aminobenzoato (10.0 g) y metil 3-amino-4-metilbenzoato (7.90 g) en tolueno (100 ml) a 50°C se le agregó trietilortoformiato (8.12 ml) y ácido acético glacial (2.50 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo por 16 horas. Los subproductos de alcohol fueron destilados usando condiciones de Dean-stark y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante fue recolectado por filtración, lavado con tolueno (2 x 20 ml) y secado *al vacío* 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 Masa: M+H⁺ 373.

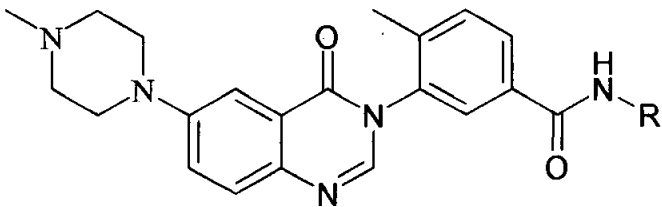
A una suspensión agitada de metil 3-(6-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzoato (15.0 g), Cs₂CO₃ (26.2 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (1.88 g) y acetato de paladio (0.46 g) en tolueno anhidro (150 ml) a temperatura ambiente, se le agregó N-metil piperazina (5.99 ml). La mezcla fue calentada hasta 100°C y se agitó po 16 horas. Los sólidos inorgánicos fueron removidos mediante una 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 se aisló por filtración, se lavó con tolueno (3 x 10 ml) y se secó *al vacío* a 40°C para dar metil 4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzoato 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 Masa: M+H⁺ 393.

A una suspensión agitada de metil 4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzoato (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 fue enfriada hasta temperatura ambiente durante 1 hora y se agitó por un adicional de 30 minutos. El sólido resultante fue aislado mediante 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 opaco (0.4 g); Espectro de RMN: (DMSOd₆) 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 Masa: M+H⁺ 379.

Ejemplo 2

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, 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
Metoxi	Ej 1	a
Etoxi	Ej 1	b

Notas

- a) Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 2.14 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 11.78 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 408.
- b) Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.21 (t, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 3.94 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 11.65 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 422.

Ejemplo 3**N-etil-4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida**

Se agregó oxiclورو de fósforo (0.11 ml) a una mezcla de ácido 4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzóico (0.30 g), etilamina (0.13 g) y piridina (5 ml) y el resultante fue calentado hasta 120°C por 5 minutos en un microondas (Optimizador de Personal Chemistry Emrys con magnetron 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), evaporada, y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna en una columna de sílice usando inicialmente cloruro de metileno y luego una mezcla 9:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Entonces así se obtuvo el compuesto del título (0.09 g); Espectro de RMN: (CDCl₃) 1.06 (d, 6H), 1.25 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.72 (m, 5H), 3.35 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 6.35 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.67 (m, 3H), 7.79 (m, 2H); Espectro de Masa: M+H⁺ 434.

El ácido 4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzónico usado para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Se suspendió ácido 5-fluoro-2-nitrobenzónico (22.2 g) en cloruro de metileno (200 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó cloruro de oxalilo (21 ml) seguido por una gota de DMF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. El solvente fue evaporado y el residuo fue resuspendido en cloruro de metileno (200 ml). La solución fue enfriada en un baño de hielo y se agregó metil-3-amino-4-metil benzoato (16.52 g) en porciones seguido por *N,N*-diisopropiletilamina (42 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. El solvente fue evaporado y el residuo se dividió entre HCl y acetato de etilo y se lavó con acetato de etilo (x2). Las capas orgánicas recolectadas fueron lavadas HCl 2N (x3), solución saturada de NaHCO₃ (x3), salmuera (x3), secada (sulfato de magnesio) y evaporada para dar un sólido. El sólido se disolvió en cloruro de metileno y se vertió en *iso*-hexano. El sólido resultante fue recolectado mediante filtración, lavado con *iso*-hexano y secado al aire para dar metil 3-[(5-fluoro-2-nitrobenzoil)amino]-4-metilbenzoato como un sólido crema (18.12 g); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 2.32 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.28 (m, 1H), 10.26 (br s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 333.

A una solución agitada de metil 3-[(5-fluoro-2-nitrobenzoil)amino]-4-metilbenzoato (8 g) en DMSO (24 ml) se le agregó *N*-isopropilpiperazina (3.4 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (4.7 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua, el sólido fue recolectado por filtración, lavado con agua (x2) y secado bajo vacío a 40°C por 16 horas para dar 4-metil-3-[[5-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzoil]amino]benzoato como un sólido amarillo (10.7 g); Espectro de

RMN: (DMSO_{d6}) 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 Masa: M+H⁺ 441.

Una suspensión de 4-metil-3-[[5-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzoyl]amino]benzoato como un sólido amarillo (10.7 g) y 10% de paladio sobre carbono (0.3 g) en etanol (200 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno por 4 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a través de tierra de diatomácea (Celite®) y se concentró hasta c.a. 100 ml. A esta solución se le agregó trietilortoformiato (4 ml) y ácido acético (0.35 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo por 18 horas. El solvente fue evaporado y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó (sulfato de magnesio) y evaporó para dar metil 4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzoato como un sólido gris (7.56 g); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 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 Masa: M+H⁺ 421.

Se disolvió metil 4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzoato 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 hasta 2-3 usando HCl 2N y el solvente se evaporó *al vacío*. El aceite fue triturado con una mezcla de acetato de etilo (100 ml) e iso-hexano (100 ml) y el sólido recolectado y secado bajo 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 Masa: M+H⁺ 407.

Ejemplo 4***N*-etil-4-metil-3-[6-(morfolin-4-ilmetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida**

A una solución de ácido 4-metil-3-[6-(morfolin-4-ilmetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzóico en cloruro de metileno (20 ml) a 0°C bajo una atmósfera de argón se le agregó el cloruro de oxalilo (0.136 ml) y 4 gotas de DMF. La mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se agitó por 4 horas. Se agregó tolueno (2 ml) y se evaporó. El residuo fue resuspendido en cloruro de metileno (20 ml), se agregó etilamina (1.19 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción fue dividida entre solución saturada de NaHCO₃ y cloruro de metileno. La capa orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y evaporada para dar un aceite que fue purificado mediante cromatografía de columna en una columna se sélice usando inicialmente cloruro de metileno y luego una mezcla 19:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (86 mg). Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 1.13 (t, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.41 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 3.60 (t, 4H), 3.64 (s, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.46 (t, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 407.

El ácido 4-metil-3-[6-(morfolin-4-ilmetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzóico usado para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

A una solución de metil 3-(6-bromo-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzoato (5.00 g), bis(dibencilidenacetona)paladio (0.19 g) y 1,2,3,4,5-pentafenil-1-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno (0.47 g) en DMF anhidro (30 ml) bajo una atmósfera de argón se le agregó *ter*-butil acrilato (4.3 ml) seguido por trietilamina (4.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente por 72 horas, luego se calentó a 100°C por 5 horas y se vertió en salmuera. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas (sulfato de magnesio) y concentradas para dar metil 3-[6-[(1*E*)-3-*tert*-butoxy-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzoato como un sólido (5.83 g). Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.51 (s, 9H), 2.20 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.67 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.04 (m, 2H), 8.28 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.40 (d, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 421.

A una mezcla de metil 3-[6-[(1*E*)-3-*ter*-butoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzoato (1.11 g) y peryodato de sodio (1.24 g) en THF (20 ml) y agua (6 ml) se le agregó 2.5% p de solución de tetróxido de osmio en *ter*-butanol (0.34 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 72 horas, se diluyó con THF (30 ml) y el precipitado se removió mediante filtración. La solución resultante fue concentrada y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con mezcla de agua/salmuera, 10% de solución acuosa de tiosulfato de sodio (x2) y salmuera. Las capas orgánicas fueron concentradas para dar un sólido que fue triturado con *iso*-hexano y recolectado por filtración para dar metil 3-(6-formil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzoato como un sólido (0.54 g). Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 2.21 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 10.19 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 323.

A una solución de metil 3-(6-formil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzoato (0.60 g) e isopropóxido de titanio (1.10 ml) en cloruro de metileno (15 ml) se le agregó morfina (0.33 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.80 g) y se agitó por un adicional de 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua/cloruro de metileno (1:1) y luego se filtró a

través de tierra de diatomácea (Celite®). Las capas fueron separadas, la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los orgánicos combinados fueron secados (sulfato de magnesio) y concentrados para dar un sólido. El sólido fue purificado mediante cromatografía de columna en una columna de sílice usando inicialmente cloruro de metileno y luego una mezcla 19:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente para dar metil 4-metil-3-[6-(morfolin-4-ilmetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzoato como un sólido (0.62 g). Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 2.18 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.28 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 394.

A una solución de metil 4-metil-3-[6-(morfolin-4-ilmetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzoato (0.62 g) en metanol (10 ml) y agua (4 ml) se le agregó NaOH 2N (2.35 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Se agregó HCl 1N y la reacción se dejó permanecer por 16 horas y luego se concentró. El residuo se disolvió en metanol (40 ml), los inorgánicos fueron removidos por filtración. El filtrado fue concentrado para dar ácido 4-metil-3-[6-(morfolin-4-ilmetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzónico como un sólido (0.60 g). Espectro de Masa: M+H⁺ 380.

Ejemplo 5

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

Una solución de *N*-etil-3-(6-formil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (0.1 g), isopropóxido de titanio (0.176 ml) y *N*-metilpiperazina (0.066 ml) en diclorometano (4 ml) se dejó agitar a temperatura ambiente por 90 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0.126 g). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La adición de agua dio lugar

a cantidades copiosas de precipitado sólido floculento. Esta solución fue filtrada a través de Celite®, y el filtrado claro resultante fue evaporado *al vacío* para dar una goma clara. Esto fue purificado mediante HPLC preparativa (HCO₂H), luego las fracciones limpias fueron combinadas y evaporadas *al vacío* hasta una goma clara. Esto se disolvió en diclorometano (15 ml) / MeOH (pocas gotas) antes de agregar carbonato de sodio y permitiendo agitación por 5 minutos. La solución fue filtrada y el filtrado claro fue evaporado *al vacío*. Así se obtuvo *N*-etil-4-metil-3-[6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (34 mg) como una espuma blanca. Espectro de RMN: (CDCl₃) 1.24 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.46 - 2.52 (m, 8H), 3.46 - 3.53 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.74 - 7.81 (m, 2H), 7.84 - 7.87 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.26 (d, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 420.7

La *N*-etil-3-(6-formil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

A metil 3-[6-[(1*E*)-3-*tert*-butoxy-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzoato (31.8 g) en metanol (450 ml) se le agregó hidróxido de sodio 2N (90 ml) y la reacción se calentó a 65°C por 2 horas y se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La reacción fue neutralizada con ácido clorhídrico 2M (~pH 3) y el metanol fue removido por evaporación. El precipitado resultante fue recolectado por filtración, lavado con éter, 10% de metanol/acetato de etilo, y secado al aire para dar ácido 3-[6-[(*E*)-2-carboxivinil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzónico como un sólido amarillo pálido (21.55 g); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 1.99 (s, 3H), 6.68 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.39 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 351.

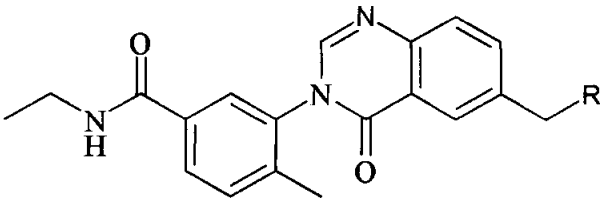
Se agregó hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N, N, N', N'*-tetrametiluronio (19.1 g) a una solución de diisopropiletilamina (18.88 ml) y ácido 3-[6-[(*E*)-2-carboxivinil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzóico (8 g) en DMF (85 ml) y la mezcla se dejó agitar por 1.5 horas a temperatura ambiente. Se agregó etilamina (25 ml de una solución THF 2M) y la reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (6x), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y concentró para dar *N*-etil-3-[6-[(1*E*)-3-(etilamino)-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida como un sólido naranja (5.54 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.13 - 1.20 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 3.25 - 3.37 (m, 4H), 6.84 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.51 (t, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 405.

A una solución de *N*-etil-3-[6-[(1*E*)-3-(etilamino)-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (5.54 g), peryodato de sodio (6.45 g) en THF (100 ml) y agua (30 ml) se le agregó tetróxido de osmio (1.76 ml de una solución al 2.5 %p de *t*-butanol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido fue removido por filtración y se lavó con THF y el filtrado fue concentrado *al vacío*. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y concentró hasta un sólido carmelito. El sólido fue triturado con acetato de etilo, filtrado, y secado al aire para dar *N*-etil-3-(6-formil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida como un sólido beige (2.95 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.13 (t, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.93 - 7.95 (m, 3H), 8.33 (m, 1H), 8.47 (t, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.19 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 336.

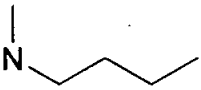
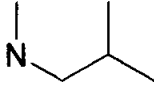
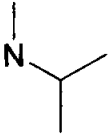
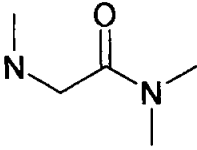
Ejemplo 6

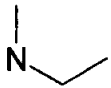
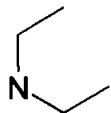
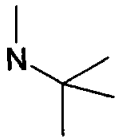
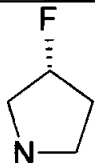
Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 5, *N*-etil-3-(6-formil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida reaccionó con la amina apropiada para dar los compuestos descritos en la Tabla 3

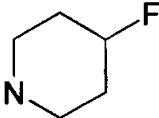
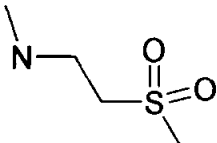
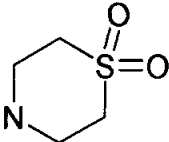
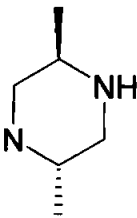
Tabla 3

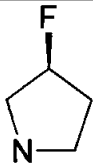


R	RMN; Espectro de Masa
	(CDCl ₃) 1.21 (t, 3H), 1.47 - 1.50 (m, 2H), 1.61 - 1.67 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.52 (t, 4H), 3.41 - 3.48 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 6.55 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.79 - 7.82 (m, 1H), 7.88 - 7.91 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.21 (d, 1H); M+H ⁺ 405.62
	(CDCl ₃) 0.92 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.54 - 1.63 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.42 - 2.46 (m, 2H), 3.40 - 3.45 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 6.64 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.79 - 7.81 (m, 1H), 7.86 - 7.88 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.20 (d, 1H); M+H ⁺ 393.43

	(CDCl₃) 0.91 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.31 - 1.40 (m, 2H), 1.48 - 1.55 (m, 2H), 2.21 - 2.24 (m, 6H), 2.41 (t, 2H), 3.45 - 3.52 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.74 - 7.81 (m, 2H), 7.85 - 7.88 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.24 (d, 1H); M+H⁺ 407.85
	(CDCl₃) 0.91 - 0.93 (m, 6H), 1.24 (t, 3H), 1.79 - 1.86 (m, 1H), 2.14 - 2.19 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 3.46 - 3.53 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.78 - 7.81 (m, 1H), 7.87 - 7.90 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.24 (d, 1H); M+H⁺ 407.71
	(CDCl₃) 1.15 - 1.26 (m, 9H), 2.22 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.04 - 3.11 (m, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 6.50 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.79 - 7.82 (m, 1H), 7.92 - 7.94 (m, 2H) 8.23 (d, 1H); M+H⁺ 393.49
	(CDCl₃) 1.25 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.46 - 3.53 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.75 - 7.81 (m, 2H), 7.86 - 7.88 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.26

	(d, 1H); M+H⁺ 436.61
	(CDCl ₃) 1.11 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.23 (d, 6H), 2.52 (q, 2H), 3.43 - 3.50 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.78 - 7.81 (m, 1H), 7.85 - 7.88 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.22 (d, 1H); M+H⁺ 379.41
	(CDCl ₃) 0.99 (t, 6H), 1.17 (t, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.49 (q, 4H), 3.38 - 3.45 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.72 - 7.74 (m, 1H), 7.81 - 7.83 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.19 (d, 1H); M+H⁺ 393.41
	(CDCl ₃) 1.18 (s, 9H), 1.23 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.44 - 3.51 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.79 - 7.81 (m, 1H), 7.87 - 7.92 (m, 2H), 8.25 (d, 1H); M+H⁺ 407.62
	(CDCl ₃) 1.24 (t, 3H), 2.15 (m, 5H), 2.49 - 2.55 (m, 1H), 2.79 - 2.92 (m, 3H), 3.46 - 3.52 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 5.10 - 5.26 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.75 - 7.81 (m, 2H), 7.87 - 7.89 (m, 1H), 7.95 (s, 1H),

	8.26 (d, 1H); M+H ⁺ 409.1
	(CDCl ₃) 1.18 (t, 3H), 1.79 - 1.91 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.35 (d, 2H), 2.55 (d, 2H), 3.39 - 3.46 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.54 - 4.70 (m, 1H), 5.98 - 6.92 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.68 - 7.74 (m, 2H), 7.77 - 7.80 (m, 1H), 7.88 (1H, s), 8.19 (d, 1H); M+H ⁺ 423.25
	(CDCl ₃) 1.18 (t, 3H), 2.18 - 2.21 (m, 6H), 2.93 - 2.96 (m, 5H), 3.11 (t, 2H), 3.39 - 3.46 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 5.99 (m, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.69 - 7.75 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 8.17 (d, 1H); M+H ⁺ 457.3
	(CDCl ₃) 1.17 (t, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.99 (m, 8H), 3.42 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 6.09 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H); M+H ⁺ 455.56
	(CDCl ₃) 1.07 (d, 3H), 1.12 - 1.18 (m, 3H), 1.25 (m, 3H), 1.90 - 1.98 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.52 - 2.60 (m, 1H), 2.67 - 2.72 (m, 2H), 2.92 - 3.05 (m, 2H), 3.24 (d, 1H), 3.44 - 3.51 (m, 2H), 4.18 - 4.37 (m, 2H), 6.25 (d, 1H),

	7.45 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.73 - 7.76 (m, 1H), 7.79 - 7.85 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.24 (s, 1H); M+H ⁺ 434.46
	(CDCl ₃) 1.24 (t, 3H), 2.15 (m, 5H), 2.49 - 2.55 (m, 1H), 2.77 - 2.89 (m, 3H), 3.46 - 3.53 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 5.10 - 5.26 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.75 - 7.81 (m, 2H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.26 (d, 1H); M+H ⁺ 409.66

Ejemplo 7
N-Metoxi-4-metil-3-[6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida

Una solución de 3-(6-formil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-metoxi-4-metilbenzamida (0.10 g), isopropóxido deo titanio (0.176 ml) y N-metilpiperazina (0.066 ml) en diclorometano (4 ml) se dejó agitar a temperatura ambiente por 90 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0.126 g). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La adición de agua dió lugar a cantidades copiosas de precipitado sólido floculento blanco. Esta solución fue filtrada a través de Celite®, el filtrado claro resultante fue evaporado *al vacío* hasta una goma clara. Esto fue purificado mediante HPLC preparativa (HCO₂H), las fracciones limpias fueron combinadas y evaporadas *al vacío* para dar una goma clara. Esto se disolvió en diclorometano (15 ml) / MeOH (pocas gotas) antes de agregar carbonato de sodio y permitir agitar por 5 minutos. Esta solución fue filtrada y el filtrado claro fue evaporado *al vacío*.

Así se obtuvo *N*-metoxi-4-metil-3-[6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (13mg) como una espuma blanca; Espectro de RMN: (CDCl₃) 2.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.46 - 2.52 (m, 8H), 3.66 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.74 - 7.78 (m, 2H), 7.84 - 7.87 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.25 (d, 1H) 8.78 (bs, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 422.52

La 3-(6-formil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-*N*-metoxi-4-metilbenzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

A una solución de metil 3-(6-formil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzoato (24.45 g) en metanol seco (150 ml), se le agregó trimetil-ortoformiato (16.6 ml) y ácidod p-toluen-sulfónico (0.1 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. La mezcla de reacción fue concentrada antes de ser diluida con cloruro de metileno y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ acuoso y agua. La capa orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y concentrada para dar metil 3-[6-(dimetoximetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzoato como un sólido carmelito oscuro (24.38 g); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 2.19 (s, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 5.59 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.33 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 369.

A una solución agitada de metil 3-[6-(dimetoximetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzoato (24.38 g) en metanol (280 ml) se le agregó hidróxido de sodio 2N (79 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se acidificó hasta pH 5-6 usando ácido clorhídrico 2M antes de evaporar el metanol *al vacío*. El precipitado beige coloreado fue aislado por filtración, lavado con agua y éter y secado al vacío para dar ácido 3-[6-(dimetoximetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzónico (15.83 g) como un sólido beige; Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 2.22 (s, 3H),

3.36 (s, 6H), 5.63 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.37 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 355.

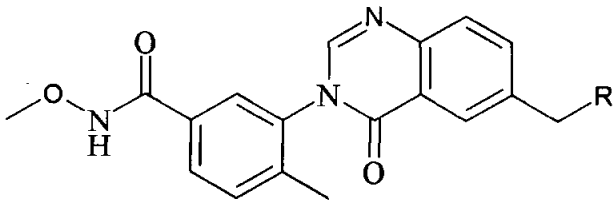
A una solución agitada de ácido 3-[6-(dimetoximetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzóico (8 g) en cloruro de metileno (460 ml) se le agregó *N,N*-diisopropiletilamina (7.5 ml) y HATU (9.4 g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas antes de agregar clorhidrato de metoxiamina (2.1 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo fue diluido con acetato de etilo y se lavó con agua (x2), NaHCO_3 acuoso saturado (x2), salmuera, secado (sulfato de magnesio) y concentrado para dar 3-[6-(dimetoximetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoxi-4-metilbenzamida como una espuma blanca (6.25 g); Espectro de RMN: (DMSO-d_6) 2.17 (s, 3H), 3.28 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 5.59 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.90 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 11.77 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 384.

A una solución agitada de 3-[6-(dimetoximetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoxi-4-metilbenzamida (6.2 g) en acetona (21 ml) se le agregó ácido clorhídrico 1N (10.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas y el sólido resultante fue aislado por filtración, lavado con agua y secado para dar 3-(6-formil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-*N*-metoxi-4-metilbenzamida como un sólido blanco (4.74 g); Espectro de RMN: (DMSO-d_6) 2.24 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 7.63 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 10.24 (s, 1H), 11.84 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 338.

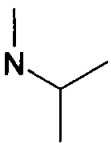
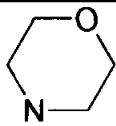
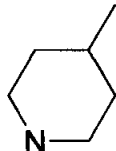
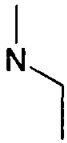
Ejemplo 8

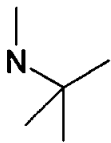
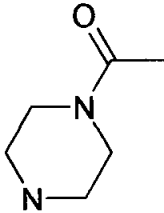
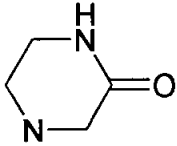
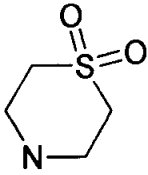
Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 7, la 3-(6-formil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-*N*-metoxi-4-metilbenzamida reaccionó con la amina apropiada para dar los compuestos descritos en la Tabla 4

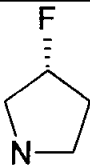
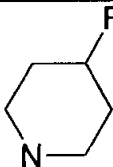
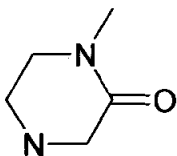
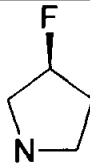
Tabla 4



R	NMR; Espectro de Masa
	(CDCl ₃) 1.45 - 1.47 (m, 2H), 1.56 - 1.62 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.41 (t, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.71 - 7.75 (m, 2H), 7.84 - 7.87 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.20 (d, 1H); M+H ⁺ 407.58
	(CDCl ₃) 1.02 - 1.04 (m, 6H), 1.24 - 1.39 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 2.21 (d, 3H), 2.54 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.66 - 7.74 (m, 3H), 7.85 - 7.90 (m, 1H), 7.94 - 7.97 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.95 (bs, 1H); M+H ⁺ 435.68
	(CDCl ₃) 2.23 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 3.57 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.75 - 7.78 (m, 2H),

	7.84 - 7.86 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.925 (bs, 1H); M+H ⁺ 367.38
	(CDCl ₃) 1.17 (d, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.08 - 3.14 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.44 - 7.46 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.77 (q, 2H), 7.94 - 7.97 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.419 (bs, 1H); M+H ⁺ 395.37
	(CDCl ₃) 2.24 (s, 3H), 2.49 (t, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.72 (t, 4H), 3.87 (s, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.85 - 7.88 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.82 (s, 1H); M+H ⁺ 409.26
	(CDCl ₃) 0.92 (d, 3H), 1.20 - 1.39 (m, 3H), 1.58 - 1.62 (m, 2H), 1.97 - 2.05 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.65 - 7.69 (m, 1H), 7.72 - 7.75 (m, 2H), 7.84 - 7.87 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 9.47 (bs, 1H); M+H ⁺ 421.73
	(CDCl ₃) 1.14 (t, 3H), 2.22 - 2.24 (m, 6H), 2.50 (q, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.74 - 7.78 (m, 2H), 7.85 - 7.88 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.85

	(bs, 1H); $M+H^+$ 381.39
	(CDCl ₃) 1.18 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.71 - 7.74 (m, 2H), 7.87 - 7.90 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 9.54 (bs, 1H); $M+H^+$ 409.49
	(CDCl ₃) 2.08 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.44 - 2.49 (m, 4H), 3.47 (t, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.84 - 7.86 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.96 (s, 1H); $M+H^+$ 450.22
	(CDCl ₃) 2.23 (s, 3H), 2.68 - 2.71 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.35 - 3.39 (m, 2H), 3.68 - 3.76 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.08 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.75 - 7.84 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.60 (s, 1H); $M+H^+$ 422.08
	(DMSO-d ₆) 2.16 (s, 3H), 2.94 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.76 - 7.79 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.29 (s, 1H); $M+H^+$ 457.19

	(CDCl₃) 2.01 - 2.25 (m, 5H), 2.48 - 2.53 (m, 1H), 2.83 (m, 3H), 3.81 (m, 5H), 5.07 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.72 - 7.75 (m, 2H), 7.84 - 7.87 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 9.928 (bs, 1H); M+H⁺ 411.4
	(CDCl₃) 1.85 - 1.95 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.40 - 2.44 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.62 - 4.76 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.84 - 7.87 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.73 (s, 1H); M+H⁺ 425.49
	(CDCl₃) 2.25 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.33 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.82 - 7.85 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.91 (s, 1H); M+H⁺ 436.14
	(CDCl₃) 2.00 - 2.25 (m, 5H), 2.47 - 2.53 (m, 1H), 2.72 - 2.92 (m, 3H), 3.80 - 3.82 (m, 5H), 5.07 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.84 - 7.87 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.21 (d, 1H); 10.00 (bs, 1H); M+H⁺ 411.31

Ejemplo 9***N*-etoxi-3-[6-[[isopropil(metil)amino]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida**

Se agregó isopropilmetilamina (0.06 ml) a una solución de *N*-etoxi-3-(6-formil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (0.1 g) e isopropóxido de titanio (0.169 ml) en cloruro de metileno (2.5 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente por 1 hora. Entonces se adicionó acetoxiborohidruro de sodio (0.121 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue extinguida con agua y filtrada a través de filtro de fibra de vidrio y lavada con cloruro de metileno. El filtrado fue concentrado y purificado mediante HPLC (NH₃) para dar *N*-etoxi-3-[6-[[isopropil(metil)amino]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida como un sólido blanco (0.041 g); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 1.05 (d, 6H), 1.22 (t, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.94 (q, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.82 - 7.87 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 11.63 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 409.

La *N*-etoxi-3-(6-formil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

A una solución agitada de ácido 3-[6-(dimetoximetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzónico (0.6 g) en cloruro de metileno (35 ml) se le agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0.56 ml) y HATU (0.773 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos antes de agregar clorhidrato de *O*-etilhidroxilamina (0.199 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo fue diluido con acetato de etilo y se lavó con agua (x3), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y concentró para dar 3-[6-(dimetoximetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etoxi-4-metilbenzamida como una

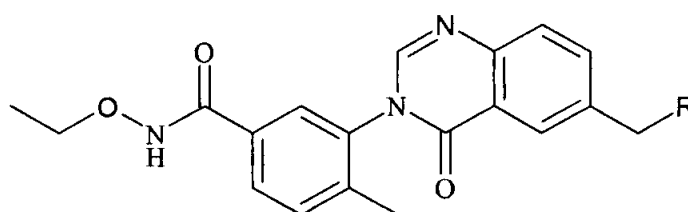
espuma carmelita clara (0.554 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.27 (t, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.36 (s, 6H), 3.99 (q, 2H), 5.64 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.85 - 7.90 (m, 3H), 7.95 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 11.70 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 398.

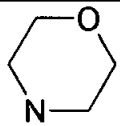
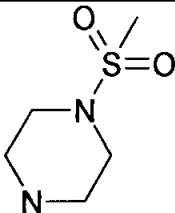
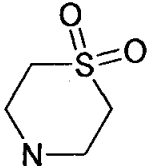
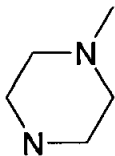
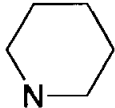
A una solución agitada de 3-[6-(dimetoximetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etoxi-4-metilbenzamida (0.554 g) en acetona (2 ml) se le agregó ácido clorhídrico de 1N (0.9 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas y el sólido resultante fue aislado por filtración, lavado con agua y secado para dar *N*-etoxi-3-(6-formil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida como un sólido blanco (0.395 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.27 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.99 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 10.24 (s, 1H), 11.71 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 352.

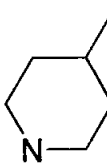
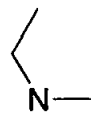
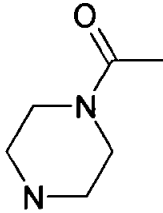
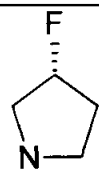
Ejemplo 10

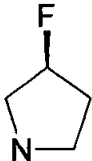
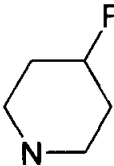
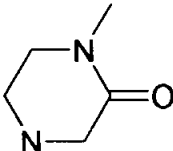
Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 9, la *N*-etoxi-3-(6-formil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida reaccionó con la amina apropiada para dar los compuestos descritos en la Tabla 5.

Tabla 5



R	NMR; Espectro de Masa
	(CDCl ₃) 1.23 (t, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.41 (t, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.65 (t, 4H), 3.97 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 9.36 (s, 1H); M+H ⁺ 423
	(CDCl ₃) 1.26 (t, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.54 (t, 4H), 2.71 (s, 3H), 3.20 (t, 4H), 3.42 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.69 - 7.77 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.50 (s, 1H); M+H ⁺ 500.
	(DMSO-d ₆) 1.22 (t, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.94 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.94 (q, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.76 - 7.80 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 11.64 (s, 1H); M+H ⁺ 471.
	(CDCl ₃) 1.32 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.51 (m, 8H), 3.66 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.85 - 7.88 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.24 (d, 1H) δ9.07 (bs, 1H); M+H ⁺ 436.67
	(CDCl ₃) 1.32 (t, 3H), 1.45 - 1.47 (m, 2H), 1.56 - 1.61 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.41 (s, 4H), 3.61 (s, 2H), 4.07 (q, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.86 - 7.88 (m, 1H), 7.93 (s, 1H),

	8.22 (d, 1H), 9.09 (bs, 1H); $M+H^+$ 421.8
	(CDCl ₃) 1.32 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 3.57 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.84 - 7.87 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.23 (d, 1H) 8.94 (bs, 1H); $M+H^+$ 381.39
	(CDCl ₃) 0.91 - 0.93 (m, 3H), 1.21 - 1.39 (m, 7H), 1.62 (s, 1H), 2.00 (d, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.85 (d, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.76 (q, 2H), 7.86 - 7.88 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.94 (s, 1H); $M+H^+$ 435.78
	(CDCl ₃) 1.13 (t, 3H), 1.32 (t, 3H), 2.23 (d, 6H), 2.50 (q, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.75 - 7.78 (m, 2H), 7.86 - 7.88 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.87 (bs, 1H); $M+H^+$ 395.48
	(CDCl ₃) 1.33 (t, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.47 (d, 4H), 3.48 (t, 2H), 3.62 - 3.67 (m, 4H), 4.07 (q, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.75 - 7.79 (m, 2H), 7.85 - 7.87 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.11 (s, 1H); $M+H^+$ 464.46
	(CDCl ₃) 1.32 (t, 3H), 2.02 - 2.26 (m, 5H), 2.47 - 2.52 (m, 1H), 2.72 - 2.93 (m, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.07 (q, 2H), 5.19 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.87 - 7.90 (m, 1H), 7.94

	(s, 1H), 8.24 (d, 1H), 9.09 (s, 1H); M+H ⁺ 452.61
	(CDCl ₃) 1.33 (t, 3H), 2.14 (m, 5H), 2.47 - 2.53 (m, 1H), 2.75 - 2.93 (m, 3H), 3.82 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 5.11 - 5.28 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.88 - 7.90 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.80 (s, 1H); M+H ⁺ 426.6
	(CDCl ₃) 1.33 (t, 3H), 1.85 - 1.98 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.42 (d, 2H), 2.61 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 4.63 - 4.77 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.85 - 7.88 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.91 (s, 1H); M+H ⁺ 439.72
	(CDCl ₃) 1.33 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.83 - 7.86 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.98 (s, 1H); M+H ⁺ 450.46

Ejemplo 11***N*-etil-4-metil-3-[6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida**

Una solución de 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida (0.154 g), *N*-metilpiperazina (0.267 ml), yoduro de potasio (0.133 g) y *N*, *N*-diisopropiletilamina (0.697 ml) en DMA se dejó agitar en el microondas por 1 hora a 150°C. A la mezcla de reacción se le agregaron unas pocas gotas de NH₃(ac) antes de filtrar y purificar mediante HPLC

preparativa (NH_3). Las fracciones limpias fueron evaporadas *al vacío*. Así se obtuvo *N*-etil-4-metil-3-[6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (0.13 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO- d_6) 1.12 (t, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.32 (s, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.28 (q, 2H), 4.20 - 4.24 (m, 2H), 7.51 - 7.56 (m, 2H), 7.60 - 7.60 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.91 - 7.94 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.51 (t, 1H). Más señal adicional 2.52 (m, 6H) por debajo de la señal de DMSO d_6 ; Espectro de Masa: $\text{M}+\text{H}^+$ 450.39.

La 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Se agitó *N*-ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (12 x 2 g) en 48% de ácido bromhídrico acuoso (12 x 10 ml) y se calentó bajo irradiación de microondas (Optimizador Personal Chemistry Emrys con magnetron de 300W) por 2 horas a 150°C. Las mezclas de reacción fueron combinadas y el sólido fue recolectado por filtración, se lavó con agua y acetato de etilo y luego se secó bajo vacío para dar ácido 3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzónico como un sólido carmelito pálido (20.74 g); Espectro de RMN: (DMSO d_6) 2.16 (s, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.23 (s, 1H); Espectro de Masa: $\text{M}+\text{H}^+$ 297.

A una solución agitada de ácido 3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzónico (31.3 g) en DMA (625 ml) se le agregó 1-bromo-2-cloroetano (52.8 ml) seguido por carbonato de potasio (145.8 g). La mezcla de reacción se agitó a 50°C por 5 horas. Se agregó hidróxido de sodio 1N (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C por 24 horas. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo (x2) y la capa acuosa fue acidificada hasta pH 1

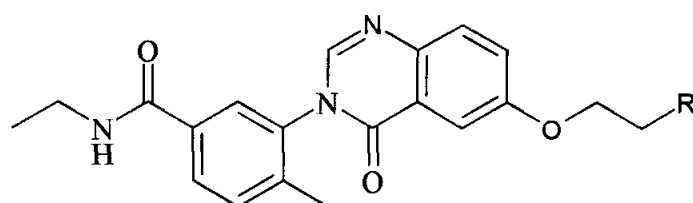
usando ácido clorhídrico 1N. El sólido blanco apagado resultante fue aislado por filtración y se secó para dar ácido 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzóico (27.13 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 2.17 (s, 3H), 4.01 (t, 2H), 4.42 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 13.14 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 359.

Una suspensión de ácido 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzóico (7.75 g) en cloruro de metileno (160 ml) fue enfriado hasta 0°C y se agregó cloruro de oxalilo (2.77 ml). Después de la adición, se añadió DMF (0.17 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 3 horas. Se agregaron etilamine (43.2 ml de una solución 2.0 M en THF) y *N,N*-diisopropiletilamina (15.1 ml) a 0°C y la mezcla de reacción amarilla/naranja se dejó agitar a temperatura ambiente por 1.5 horas y luego se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y concentró hasta un sólido rojo. La trituración con metanol produjo 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida (5.34 g) como un sólido amarillo pálido; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.12 (t, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 4.01 (t, 2H), 4.43 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.51 (t, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 386.

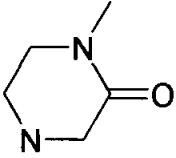
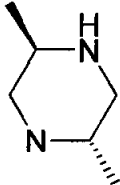
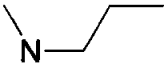
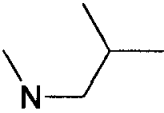
Ejemplo 12

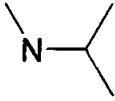
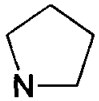
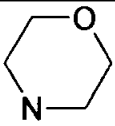
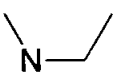
Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 11, la 3-[6-(2-Cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida reaccionó con la amina apropiada para dar los compuestos descritos en la Tabla 6

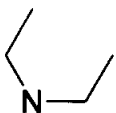
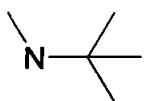
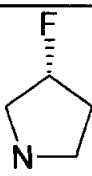
Tabla 6

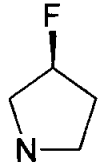
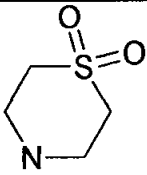


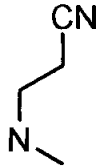
R	NMR; Espectro de Masa
	(DMSO-d ₆) 1.12 (t, 3H), 1.38 (d, 2H), 1.47 - 1.53 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.45 (s, 4H), 2.70 (t, 2H), 3.29 (m, 2H), 4.18 - 4.24 (m, 2H), 7.51 - 7.56 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.92 - 7.94 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.51 (t, 1H); M+H ⁺ 435.7
	(DMSO-d ₆) 1.12 (t, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.66 (m, 4H), 2.89 (t, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 4.22 - 4.23 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.52 (t, 1H); M+H ⁺ 464.36
	(DMSO-d ₆) 1.12 (t, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.70 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 3.15 - 3.18 (m, 2H), 3.28 - 3.31 (m, 4H), 4.22 - 4.30 (m, 2H), 7.52 - 7.56 (m, 2H), 7.62 - 7.62 (m, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.92 - 7.94 (m, 1H),

	8.22 (s, 1H), 8.52 (t, 1H); M+H ⁺ 450.38
	(DMSO-d ₆) 1.12 (t, 3H), 2.15 (s, 3Hs), 2.80 (d, 8H), 3.26 - 3.31 (m, 5H), 4.22 - 4.29 (m, 2H), 7.51 - 7.56 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.92 - 7.94 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.51 (t, 1H); M+H ⁺ 464.67
	(DMSO-d ₆) 0.90 (d, 3H), 0.98 (d, 3H), 1.12 (t, 3H), 1.88 (t, 1H), 2.09 - 2.21 (m, 4H), 2.34 (t, 1H), 2.59 - 2.74 (m, 3H), 2.85 (d, 1H), 3.07 - 3.13 (m, 1H), 3.26 - 3.31 (m, 2H), 4.15 - 4.24 (m, 2H), 7.49 - 7.56 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.92 - 7.94 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.51 (t, 1H); M+H ⁺ 464.42
	(CDCl ₃) 0.91 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.51 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.41 - 2.45 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.45 - 3.52 (m, 2H), 4.20 (t, 2H), 6.07 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.67 - 7.72 (m, 3H), 7.79 - 7.81 (m, 1H), 7.87 (s, 1H); M+H ⁺ 464.67
	(CDCl ₃) 0.91 (d, 6H), 1.24 (t, 3H), 1.74 - 1.81 (m, 1H), 2.19 - 2.23 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 3.45 -

	3.52 (m, 2H), 4.19 (t, 2H), 6.08 (m, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.70 - 7.72 (m, 2H), 7.79 - 7.81 (m, 1H), 7.87 (d, 1H); M+H ⁺ 464.67
	(CDCl ₃) 1.07 (d, 6H), 1.24 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.84 - 2.94 (m, 3H), 3.45 - 3.52 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 6.07 (m, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.67 - 7.72 (m, 3H), 7.79 - 7.81 (m, 1H), 7.86 (s, 1H); M+H ⁺ 464.67
	(CDCl ₃) 1.24 (t, 3H), 1.82 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.65 (m, 4H), 2.96 (t, 2H), 3.47 - 3.52 (m, 2H), 4.24 (t, 2H), 6.07 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.67 - 7.73 (m, 3H), 7.80 (m, 1H), 7.86 (m, 1H); M+H ⁺ 464.67
	(CDCl ₃) 1.25 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.60 (t, 4H), 2.86 (t, 2H), 3.46 - 3.53 (m, 2H), 3.74 (t, 4H), 4.25 (t, 2H), 6.05 (m, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.68 - 7.68 (m, 1H), 7.71 - 7.73 (m, 2H), 7.78 - 7.81 (m, 1H), 7.88 (s, 1H); M+H ⁺ 464.67
	(CDCl ₃) 1.10 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.56 (q, 2H), 2.86 (t, 2H), 3.46 - 3.52 (m, 2H),

	4.21 (t, 2H), 6.06 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.79 - 7.81 (m, 1H), 7.87 (m, 1H); M+H ⁺ 464.67
	(CDCl ₃) 1.08 (t, 6H), 1.24 (t, 3H), 2.22 - 2.23 (m, 3H), 2.65 (q, 4H), 2.93 (t, 2H), 3.46 - 3.52 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 6.07 (m, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.67 - 7.72 (m, 3H), 7.79 - 7.81 (m, 1H), 7.87 (s, 1H); M+H ⁺ 464.67
	(CDCl ₃) 1.10 (s, 9H), 1.24 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 3.45 - 3.52 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 6.06 (m, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.67 - 7.73 (m, 3H), 7.79 - 7.81 (m, 1H), 7.86 (s, 1H); M+H ⁺ 464.67
	(CDCl ₃) 1.24 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.45 - 3.54 (m, 4H), 4.22 (t, 2H), 6.07 (m, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.67 - 7.72 (m, 3H), 7.79 - 7.81 (m, 1H), 7.87 (m, 1H); M+H ⁺ 464.67
	(CDCl ₃) 1.24 (t, 3H), 2.01 - 2.25 (m, 5H), 2.63 (d, 1H), 2.86 - 3.04 (m, 5H), 3.45 - 3.52 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 5.10 - 5.14 (m, 1/2H), 5.24 - 5.27 (m,

	1/2H), 6.09 (s, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.67 - 7.73 (m, 3H), 7.79 - 7.81 (m, 1H), 7.87 (s, 1H); M+H ⁺ 464.67
	(CDCl ₃) 1.24 (t, 3H), 2.01 - 2.25 (m, 5H), 2.63 (d, 1H), 2.86 - 3.04 (m, 5H), 3.45 - 3.52 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 5.10 - 5.14 (m, 1/2H), 5.24 - 5.27 (m, 1/2H), 6.09 (s, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.67 - 7.73 (m, 3H), 7.79 - 7.81 (m, 1H), 7.87 (s, 1H); M+H ⁺ 464.67
 Nota (a)	(CDCl ₃) 1.25 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.06 (d, 6H), 3.18 (d, 4H), 3.46 - 3.53 (m, 2H), 4.24 (t, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.39 - 7.42 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.69 - 7.75 (m, 3H), 7.78 - 7.81 (m, 1H), 7.89 (m, 1H); M+H ⁺ 485.27
 Nota (b)	(DMSO-d ₆) 1.12 (t, 3H), 1.93 - 2.00 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.75 (t, 2H), 3.19 (t, 4H), 3.28 - 3.31 (m, 2H), 4.02 - 4.08 (m, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.92 - 7.94 (m, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.51 (t, 1H); M+H ⁺ 407.7
 Nota (b)	(CDCl ₃) 1.24 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.48 (s, 6H), 2.97 (t, 2H), 3.45 - 3.52

	(m, 2H), 4.28 (t, 2H), 6.14 (s, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.68 - 7.73 (m, 3H), 7.79 - 7.82 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.35 (bs) para 0.59 equivalentes de ácido fórmico; M+H ⁺ 395.46
	(CDCl ₃) 1.24 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.56 (t, 2H), 2.91 - 3.01 (m, 4H), 3.45 - 3.52 (m, 2H), 4.23 (t, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.68 - 7.74 (m, 3H), 7.79 - 7.81 (m, 1H), 7.88 (s, 1H); M+H ⁺ 434.11

Nota (a): Reacción calentada hasta 200°C

Nota (b): Compuesto preparado usando K₂CO₃ como base en la ausencia de KI a 120°C bajo condiciones de microondas

Ejemplo 13

***N*-metoxi-4-metil-3-[6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida**

Una solución de 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoxi-4-metilbenzamida (0.156 g), yoduro de potasio (0.133 g) y *N*-metilpiperazina (0.267 ml) en DMA (3 ml) se dejó agitar en el microondas a 120°C por 1 hora. SE agregó agua (1.5 ml) / ácido fórmico (0.3 ml) a la mezcla de reacción para dar una solución clara. Esta solución fue filtrada antes de purificar mediante HPLC preparativa (HCO₂H). Las fracciones limpias fueron combinadas y evaporadas *al vacío* hasta una goma; Espectro de RMN: (CDCl₃) 2.20 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.47 (s, 4H), 2.64 (s, 4H), 2.87 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.21 (t, 2H), 7.40 - 7.43 (m, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.75 - 7.77 (m,

1H), 7.84 (s, 1H) 9.1 (bs 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 452.59

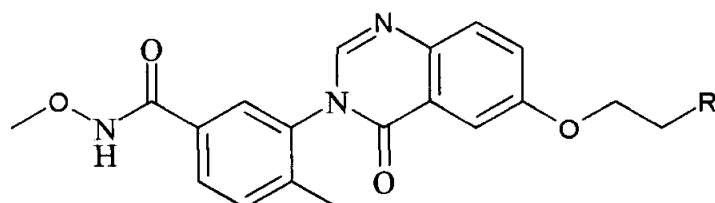
La 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-metoxi-4-metilbenzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

Una suspensión de ácido 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzónico (5 g) en cloruro de metileno (105 ml) fue enfriada hasta 0°C y se agregó cloruro de oxalilo (1.8 ml). Después de la adición, se agregó DMF (0.1 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadieron clorhidrato de metoxiamina (4.7 g) y N,N-diisopropiletilamina (9.7 ml) a 0°C y la mezcla de reacción roja se dejó agitar a temperatura ambiente por 1.5 horas y luego se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y concentró para dar 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-metoxi-4-metilbenzamida (4.49 g) como un sólido amarillo pálido; Espectro de RMN: (DMSOd₆) 2.15 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.01 (t, 2H), 4.42 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 11.83 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 388.

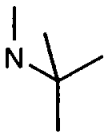
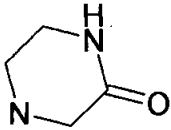
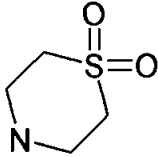
Ejemplo 14

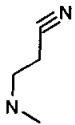
Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 13, la 3-[6-(2-Cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-metoxi-4-metilbenzamida reaccionó con la amina apropiada para dar los compuestos descritos en la Tabla 7

Tabla 7



R	NMR; Espectro de Masa
	(CDCl ₃) 2.21 (s, 3H), 2.60 (t, 4H), 2.86 (t, 2H), 3.74 (t, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.23 (t, 2H), 7.40 - 7.44 (m, 2H), 7.66 - 7.77 (m, 4H), 7.84 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.05 (s (broad), 1H); M+H ⁺ 439.61
	(CDCl ₃) 1.04 (d, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.82 - 2.93 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.38 - 7.41 (m, 1H), 7.62 - 7.72 (m, 4H), 7.83 (s, 1H); M+H ⁺ 425.75
	(CDCl ₃) 1.80 - 1.83 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.65 (t, 4H), 2.96 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.24 (t, 2H), 7.43 - 7.46 (m, 2H), 7.66 - 7.72 (m, 3H), 7.76 - 7.79 (m, 1H), 7.84 (s, 1H, s), 8.89 (bs, 1H); M+H ⁺ 423.67
	(CDCl ₃) 1.10 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.56 (q, 2H), 2.86 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.20 (t, 2H), 7.42 -

	7.45 (m, 2H), 7.66 - 7.72 (m, 3H), 7.76 - 7.78 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.88 (bs, 1H); M+H ⁺ 411.7
	(CDCl ₃) 1.03 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.06 (t, 2H), 7.31 - 7.36 (m, 2H), 7.58 - 7.64 (m, 3H), 7.68 - 7.70 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.92 (s, 1H); M+H ⁺ 439.66
	(CDCl ₃) 2.22 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 0.07 - 3.42 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 5.85 (s, 1H), 7.41 - 7.46 (m, 2H), 7.67 - 7.73 (m, 3H), 7.77 - 7.80 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 9.03 (bs, 1H); M+H ⁺ 452.4
	(CDCl ₃) 2.23 (s, 3H), 3.12 (d, 10H), 3.87 (s, 3H), 4.23 (t, 2H), 7.39 - 7.42 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.67 - 7.78 (m, 4H), 7.87 (s, 1H), 8.81 (s, 1H); M+H ⁺ 487.17
 nota (a)	(CDCl ₃) 2.21 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.79 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.19 (t, 2H), 7.43 - 7.46 (m, 2H), 7.68 (t, 3H), 7.76 - 7.79 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 9.18 (bs, 1H); M+H ⁺ 397.55

	(CDCI ₃) 2.23 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.88 - 2.97 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.21 (t, 2H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.66 - 7.78 (m, 4H), 7.86 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); M+H ⁺ 436.45
---	--

Nota (a): Compuesto preparado usando K₂CO₃ como base en la ausencia de KI a 120°C bajo condiciones de microondas

Ejemplo 15

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

Se agitaron 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etoxi-4-metilbenzamida (0.12 g), yoduro de potasio (0.1 g), y *N*-metilisopropilamina (0.187 ml) en DMA (2.4 ml) y se calentaron bajo irradiación de microondas (Optimizador Personal Chemistry Emrys con magnetron de 300W) a 150°C por 1 hora. La purificación mediante HPLC (NH₃) produjo *N*-etoxi-3-[6-{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (0.075 g) como una espuma carmelita; Espectro de RMN: (CDCl₃) 0.99 (d, 6H), 1.21 (t, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.95 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.77 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 439.

La 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etoxi-4-metilbenzamida usada para el material de partida se preparó de la siguiente forma:-

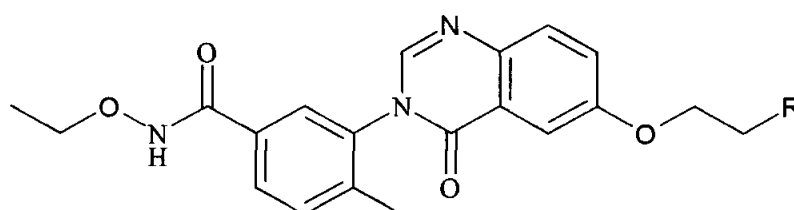
Una suspensión de ácido 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzónico (1 g) en cloruro de metileno (20 ml) fue enfriada hasta 0°C y

se agregó cloruro de oxalilo (0.365 ml). Después de la adición, se agregó DMF (0.02 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregaron clorhidrato de etil hidroxilamina (1.1 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.9 ml) a 0°C y la mezcla de reacción roja se dejó agitar a temperatura ambiente por 1.5 horas y luego se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para dar 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etoxi-4-metilbenzamida (0.948 g) como un sólido amarillo pálido; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.21 (t, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.93 (m, 2H), 4.01 (t, 2H), 4.42 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 11.71 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 402.

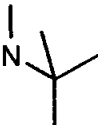
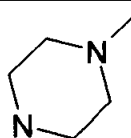
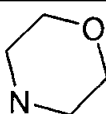
Ejemplo 16

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 15, la 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etoxi-4-metilbenzamida reaccionó con la amina apropiada para dar el compuesto descrito en la Tabla 8.

Tabla 8



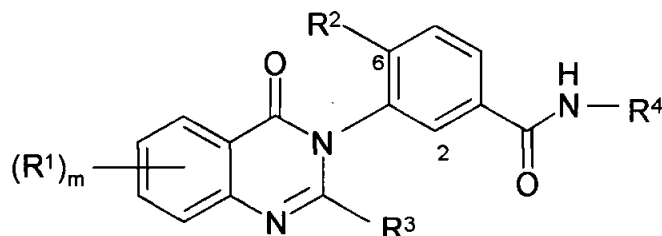
R	NMR; Espectro de Masa
	(DMSO _d ₆) 1.22 (t, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 3.08 (m, 8H), 3.94 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 11.64 (s, 1H);

	M+H ⁺ 501.
	(CDCl ₃) 1.11 (t, 3H), 1.32 (t, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.56 (q, 2H), 2.86 (t, 2H), 4.07 (q, 2H), 4.19 (t, 2H), 7.43 - 7.46 (m, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.76 - 7.79 (m, 1H), 7.86 (s, 1H); M+H ⁺ 425.79
	(CDCl ₃) 1.11 (s, 9H), 1.31 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.34 - 2.35 (m, 3H), 2.84 (t, 2H), 4.05 - 4.15 (m, 4H), 7.40 - 7.43 (m, 2H), 7.69 (d, 3H), 7.77 (d, 1H), 7.85 (s, 1H); M+H ⁺ 453.79
	(CDCl ₃) 1.33 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.49 - 2.65 (m, 8H), 2.88 (t, 2H), 4.08 (q, 2H), 4.23 (t, 2H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.66 - 7.73 (m, 3H), 7.78 (d, 1H), 7.86 (s, 1H) 8.83 (bs, 1H); M+H ⁺ 466.15
	(CDCl ₃) 1.32 (t, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.79 (t, 2H), 4.07 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 7.43 - 7.46 (m, 2H), 7.64 - 7.71 (m, 3H), 7.77 - 7.80 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.31 (bs, 1H); M+H ⁺ 411.46
	(CDCl ₃) 1.33 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.61 (t, 4H), 2.87 (t, 2H), 3.75 (t, 4H), 4.07 (q, 2H), 4.24 (t, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 7.67 - 7.78 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); M+H ⁺ 452.98

Reivindicaciones

Reivindicamos:

1. Un compuesto de la Formula I



en donde m es 0, 1 o 2;

R¹ es halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), alcoxilo(1-6C), alquenoilo(2-6C), alquinoilo(2-6C), alcanoilo(2-6C), alquiltio(1-6C), alquilsulfinilo(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), hidroxialcoxilo(2-6C), aminoalcoxilo(2-6C), cianoalcoxilo(2-6C), alquilamino(1-6C)-alcoxilo(2-6C), di-[alquilo(1-6C)]aminoalcoxilo(2-6C), alcoxilo(1-6C)-alcoxilo(2-6C), carbamoiloalcoxilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C)-alcoxilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), alquilamino(1-6C)-alquilo(1-6C), di[alquilo(1-6C)]aminoalquilo(1-6C), carbamoiloalquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C)-alquilo(1-6C), hidroxialquilamino(2-6C), cianoalquilamino(2-6C), halógenoalquilamino(2-6C), aminoalquilamino(2-6C), alcoxilo(1-6C)-alquilamino(2-6C), alquilamino(1-6C)-alquilamino(2-6C), di-[alquilo(1-6C)]aminoalquilamino(2-6C), heteroarilo, heteroarilalquilo(1-6C), heteroariloxi, heteroarilalcoxilo(1-6C), heteroarilamino, heterociclilo, heterociclilalquilo(1-6C), heterocicliloxi, heterociclilalcoxilo(1-6C) y heterociclilamino,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(1-6C), alquenoilo(2-6C),

alquinilo(2-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alcoxi(1-6C), alcoxi(1-6C), carboxi, alcoxycarbonilo(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C)-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, alcanilo(2-6C), amino, alquilamino(1-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino, halógeno-alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), carboxialquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), (1-6C)alquilaminoalquilo(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]aminoalquilo(1-6C),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente, que comprende un grupo CH_2 que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno, puede portar opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 , uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxialquilo, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, oxo, carboxi, carbamoilo, acetamido, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alquino(2-6C), cicloalquilo(3-6C), cicloalcoxi(3-6C), alcoxi(1-6C), alquilamino(1-6C), di-[alquilo(1-6C)]amino, hidroxialquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), halógenoalquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alcoxi(2-6C), alcoxycarbonilo(1-6C), carbamoilo, N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, sulfonilo(1-6C), sulfamoilo(1-6C), heteroarilo, heteroariloalquilo(1-6C), heterociclilo y heterocicliloxi, y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo;

R^2 es halógeno, trifluorometilo o alquilo(1-6C);

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

R^4 es hidroxialquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C) y cualquier átomo de carbono dentro de R^4 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la Formula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es heterociclilo, heterociciloxi o heterocicilil-alcoxi(1-6C), y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(1-6C), alquenilo(2-6C), alquinilo(2-6C), cicloalquilo(3-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alcoxi(1-6C), alcoxi(1-6C), carboxi, alcóxicarbonilo(1-6C), alcóxicarbonil(1-6C)-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanóilo(2-6C), amino, alquilamino(1-6C), di-[alquil(1-6C)]amino, halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), carboxi-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), alquilamino(1-6C)-alquilo(1-6C) y di-[alquil(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH_2 que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 que está unido a un átomo de carbono puede portar opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 , uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(1-6C), alquenilo(2-6C), alquinilo(2-6C), alcoxi(1-6C), alquilamino(1-6C) y di-[alquil(1-6C)]amino; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Un compuesto de la Formula I de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde m es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Un compuesto de la Formula I de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde R^2 es trifluorometilo o alquilo(1-6C); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto de la Formula I de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde R^4 es hidroxilo, alquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C) y cualquier

átomo de carbono dentro de R^4 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de la Formula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde m es 1;

R^1 es heterociclilo, heterociclil-alquilo(1-6C), heterociclioxi, heterociclil-alcoxi(1-6C) o heterociclilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 puede portar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(1-6C), alquenilo(2-6C), alquinilo(2-6C), cicloalquilo(3-6C), cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C)-alcoxi(1-6C), alcoxi(1-6C), carboxi, alcoxycarbonilo(1-6C), alcoxycarbonil(1-6C)-alquilo(1-6C), N-alquilcarbamoilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanilo(2-6C), amino, alquilamino(1-6C), di-[alquil(1-6C)]amino, halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), carboxi-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), alquilamino(1-6C)-alquilo(1-6C) y di-[alquilo(1-6C)]amino-alquilo(1-6C),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R^1 definidos aquí anteriormente que comprende un grupo CH_2 que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH_3 que está unido a un átomo de carbono puede portar opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 , uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(1-6C), alquenilo(2-6C), alquinilo(2-6C), alcoxi(1-6C), alquilamino(1-6C) y di-[alquil(1-6C)]amino;

R^2 es trifluorometilo o metilo;

R^3 es hidrógeno o cloro; y

R^4 es etilo o metoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de la Formula I de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:-

N-etil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etil-4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etil-4-metil-3-[6-(morfolin-4-ilmetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-metoksi-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etoksi-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etil-4-metil-3-[6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-1-ilmetil)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etil-4-metil-3-[6-{[metil(propil)amino]metil}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
3-[6-{[butil(metil)amino]metil}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;
N-etil-3-[6-{[isobutil(metil)amino]metil}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
N-etil-3-[6-{[isopropil(metil)amino]metil}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
3-[6-{[2-(dimetilamino)-2-oxoetil](metil)amino]metil}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;
N-etil-3-[6-{[etil(metil)amino]metil}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
3-[6-{[diethylamino]metil}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;
3-[6-{[ter-butil(metil)amino]metil}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;
N-etil-3-[6-{[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
N-etil-3-[6-{[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;

N-etil-4-metil-3-[6-({metil[2-(metilsulfonil)etil]amino}metil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
 3-[6-[(1,1-diosidotiormofolin-4-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;
 3-[6-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;
N-etil-3-[6-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
N-metoksi-4-metil-3-[6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-metoksi-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-1-ilmetil)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
 3-[6-[(2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;
 3-[6-[(dimetilamino)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;
 3-[6-[[isopropil(metil)amino]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;
N-metoksi-4-metil-3-[6-(morfolin-4-ilmetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-metoksi-4-metil-3-[6-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
 3-[6-[[etil(metil)amino]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;
 3-[6-[[*ter*-butil(metil)amino]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;
 3-[6-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;
N-metoksi-4-metil-3-[4-oxo-6-[(3-oxopiperazin-1-il)metil]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;

3-[6-[(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;

3-[6-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;

3-[6-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;

N-metoksi-4-metil-3-[6-[(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;

3-[6-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;

N-etoksi-3-[6-[(isopropil(metil)amino)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;

N-etoksi-4-metil-3-[6-(morfolin-4-ilmetil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;

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

3-[6-[(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etoksi-4-metilbenzamida;

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

N-etoksi-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-1-ilmetil)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;

3-[6-[(dimetilamino)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etoksi-4-metilbenzamida;

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

N-etoksi-3-[6-[[etil(metil)amino]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;

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

N-etoksi-3-[6-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;

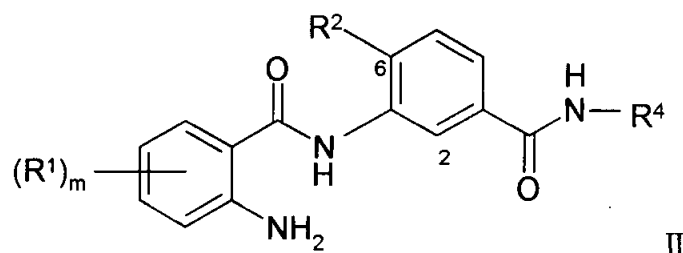
N-etoxi-3-[6-[[*(3S)*-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
N-etoxi-3-[6-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
N-etoxi-4-metil-3-[6-[(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etil-4-metil-3-[6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etil-4-metil-3-[4-oxo-6-[2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)etoxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etil-4-metil-3-[4-oxo-6-[2-(3-oxopiperazin-1-il)etoxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etil-4-metil-3-[6-[2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
3-[6-[2-[[*(2S,5R)*]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;
N-etil-4-metil-3-[6-[2-[metil(propil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etil-3-[6-[2-[isobutil(metil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
N-etil-3-[6-[2-[isopropil(metil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
N-etil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etil-4-metil-3-[6-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-etil-3-[6-[2-[etil(metil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
3-[6-[2-(dietilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;
3-[6-[2-[*ter*-butil(metil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;

N-etil-3-[6-{2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
N-etil-3-[6-{2-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
N-etil-3-[6-{2-[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
 3-[6-{2-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;
 3-[6-{2-(2-azetidin-1-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;
 3-[6-{2-(dimetilamino)etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;
 3-[6-{2-[(2-cianoetil)(metil)amino]etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etil-4-metilbenzamida;
N-metoksi-4-metil-3-[6-{2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
N-metoksi-4-metil-3-[6-{2-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
 3-[6-{2-[isopropil(metil)amino]etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;
N-metoksi-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
 3-[6-{2-[etil(metil)amino]etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;
 3-[6-{2-[*ter*-butil(metil)amino]etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;
N-metoksi-4-metil-3-[4-oxo-6-[2-(3-oxopiperazin-1-il)etoksi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
 3-[6-{2-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)etoksi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoksi-4-metilbenzamida;

3-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoxi-4-metilbenzamida;
 3-[6-[2-[(2-cianoetil)(metil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-metoxi-4-metilbenzamida;
N-etoxi-3-[6-[2-[isopropil(metil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
 3-[6-[2-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etoxi-4-metilbenzamida;
N-etoxi-3-[6-[2-[etil(metil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida;
 3-[6-[2-[*ter*-butil(metil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etoxi-4-metilbenzamida;
N-etoxi-4-metil-3-[6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
 3-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-etoxi-4-metilbenzamida; y
N-etoxi-4-metil-3-[6-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

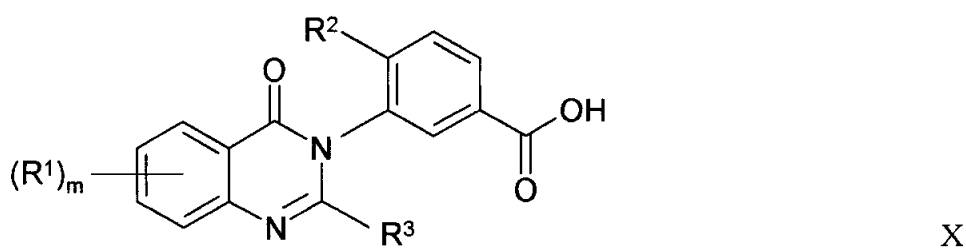


con un ácido carboxílico de la Formula III, o un derivado reactivo del mismo,



en donde m, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definieron en la reivindicación 1 y en donde cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, o

(b) la reacción de un ácido carboxílico de la Formula X o un derivado reactivo del mismo



con una amina de la Formula VI,



bajo condiciones de formación de enlace de amina estándar, en donde m, R¹, R², R³ y R⁴ 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.

9. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por citoquinas, que comprende un compuesto de la Formula I como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de la Formula I reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

11. Un método para el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por citoquinas, que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad efectiva de un compuesto de la Formula I reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición médica mediada por citoquinas, que comprende administrar a un animal de sangre caliente en necesidad del mismo, una cantidad inhibidora de citoquina de un compuesto de la Formula I reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición médica mediada por la producción o efecto de citoquinas, que comprende administrar a un animal de sangre caliente en necesidad del mismo, una cantidad inhibidora de citoquina de un compuesto de la Formula I reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un método para tratar artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, SIDA, choque séptico, falla cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica o soriasis, que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad efectiva de un compuesto de la Formula I reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El uso de un compuesto de la Formula I reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento.

16. El uso de un compuesto de la Formula I reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de condiciones médicas mediadas por citoquinas.

17. El uso de un compuesto de la Formula I reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una 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 cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica o soriasis.

TRADUCCION OFICIAL No. 2008-01-22-023
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

SEPASE que yo, GREGORY JOHN TAYLOR de 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, Reino Unido, un Notario Público, debidamente autorizado

CERTIFICO ÚNICAMENTE que Blair Consular Services Limited en nombre de su cliente

AstraZeneca AB

me ha presentado el documento adjunto al presente que se describe a sí mismo como

TRASPASO firmado por BROWN Dearg, Sutherland, NASH Ian, Alun y SWALLOW Steve

y que dicho Blair Consular Services Limited me ha descrito que su cliente les ha descrito a ellos que dicho documento adjunto es un documento original auténtico.

FIRMADO Y SELLADO en 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, Reino Unido, el día 10 de enero de 2007.

(firma: ilegible)

Gregory John Taylor

Notario Público Sello Notarial

GREGORY JOHN TAYLOR
NOTARIO PUBLICO
37 Meadway
Ashford, Middlesex TW15 2TH
Reino Unido
10 - 01 - 08

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
2. ha sido firmado por Gregory John Taylor
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario

Certificado

5. en Londres
6. el día 11 de enero de 2008
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **H641927**
9. Sello/Estampilla
Sello de la Oficina de Asuntos
Exteriores y del Commonwealth
10. Firma: (ilegible)
P Wilkinson
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

COPIA FIDELMENTE EN EL
DOCUMENTO ORIGINAL
AS FUNCIONES INDICADAS
717471
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.
2008 ENE 24 A 11:02

TRADUCTORA OFICIAL
C.E.S. 2177-80 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DETAMAYO

Traspaso de la invención llamada DERIVADOS DE AMIDA, documento escrito en inglés y en español.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 22 de enero de 2008, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

BE IT KNOWN that I, **GREGORY JOHN TAYLOR** of 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, United Kingdom, a duly authorised Notary Public

CERTIFY ONLY that Blair Consular Services Limited on behalf of their client

AstraZeneca AB

have this day presented to me the hereto annexed document describing itself as

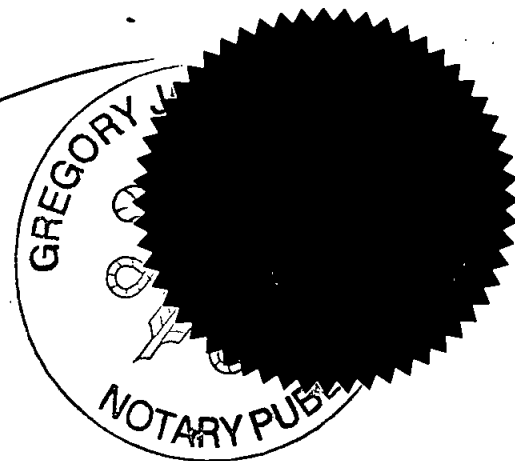
ASSIGNMENT signed by **BROWN Dearn, Sutherland, NASH Ian, Alun and SWALLOW Steve**

and that the said Blair Consular Services Limited have represented to me by such presentation that their said client has represented to them that the said annexed document is an authentic original document.

SIGNED AND SEALED at 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, United Kingdom, on 10th January 2008.



Gregory John Taylor
Notary Public



GREGORY JOHN TAYLOR
NOTARY PUBLIC
37 MEADWAY
ASHFORD, MIDDLESEX TW15 2TJ
UNITED KINGDOM

10-01-08

33-7300

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 **Gregory John Taylor**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **11 January 2008**

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

H641927

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **P Wilkinson**



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.

101971-1P CO

ASSIGNMENT

The undersigned,

BROWN Dearg, Sutherland; NASH Ian, Alun and
SWALLOW, Steve

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.

Dearg Sutherland Brown
BROWN Dearg, Sutherland

Steve Swallow
SWALLOW Steve

TRASPASO

abajo firmado

BROWN Dearg, Sutherland; NASH Ian,
Alun y SWALLOW, Steve

domiciliado en

AstraZeneca R & D Alderley, Alderley
Park, Macclesfield, Cheshire, SK 10
4TG, Reino Unido

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de. DERIVADOS DE AMIDA

Declaro asimismo que cedo y
transfiero 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.

EW
NASH Ian, Alun

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
2007, compareci personalmente ante mi,
Notario Publico,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this day of
2007 personally appeared before me, a Notary Public,

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and _____ duly acknowledged to me that
_____ executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
2007, compareci personalmente ante mi,
Notario Publico,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this day of
2007 personally appeared before me, a Notary Public,

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and _____ duly acknowledged to me that _____ executed the same for the uses and purposes therein expressed.



No. 08-008396- -00000-0000

Fecha: 2008-01-29 15:51:25 Dep. 2020 NUECREACIC
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 153

154

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

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]
- ◆ 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 []

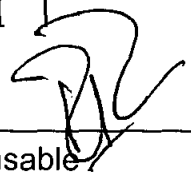
INCOMPLETA []

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

195

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	8 8396
	Solicitud internacional	PCT/GB2006/003023
	Fecha inicio fase nacional	12/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1607

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:

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 Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 FEB. 2008
adpall